

Mecanismos biológicos envolvidos na intercessão entre obesidade e periodontite

Biological mechanisms involved in the intercession between obesity and periodontitis

Mecanismos biológicos implicados en la intercesión entre obesidad y periodontitis

Recebido: 11/11/2020 | Revisado: 15/11/2020 | Aceito: 19/11/2020 | Publicado: 25/11/2020

Pamella Oliveira de Azevedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9620-3256>

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: pamellasetti@hotmail.com

Mariana Fampa Fogacci

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3765-2152>

Universidade Federal de Pernambuco, Brasil

E-mail: mari.fogacci@gmail.com

Maria Cynésia Medeiros de Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2284-3581>

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: cynesiaster@gmail.com

Davi da Silva Barbirato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0527-6092>

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: davibarbirato@gmail.com

Resumo

Introdução: O indivíduo obeso apresenta um estado hiper-inflamatório e anormalidades metabólicas relacionadas com o metabolismo glicêmico e funções hepáticas que suportam as hipóteses de maior susceptibilidade e gravidade da periodontite nesses pacientes. Entretanto, a plausibilidade biológica para essa condição ainda não foi estabelecida. Objetivo: Descrever os principais eventos biológicos envolvidos na relação da obesidade com a periodontite. Material e métodos: Ensaio teórico a partir de uma revisão sistematizada de artigos científicos indexados nas bases de dados PubMed|MEDLINE, Scopus, Embase, Web of Science, Cochrane Library, e bvs|LILACS. Resultados e Discussão: Citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , perda da homeostasia entre os níveis séricos de leptina e adiponectina,

bem como o aumento dos níveis de ácidos graxos livres e de espécies reativas de oxigênio parecem exercer um *feedback* positivo entre os efeitos deletérios da obesidade e periodontite, com participação importante do fígado e da resistência insulínica nesse processo, potencializando cada vez mais esse sistema. O acúmulo de AGEs, aumento da colagenólise e complicações vasculares decorrentes da hiperglicemia relacionam-se de forma direta com a gravidade da periodontite e a destruição tecidual. O estresse oxidativo participa desse processo não apenas nos tecidos periodontais mas também no fígado, onde o comprometimento funcional desse órgão é acompanhado por aumento dos níveis séricos de proteína C reativa e angiotensinogênio, estimulados também pela endotoxemia, bacteremia e aumento dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias a partir das bolsas periodontais. Conclusão: Os efeitos da obesidade sobre a periodontite parecem estar relacionados, principalmente, com o estado hiperinflamatório e o comprometimento do metabolismo da glicose.

Palavras-chave: Obesidade; Periodontite; Citocinas; Quimiocinas; Adipocinas.

Abstract

Introduction: The obese individual has a hyper-inflammatory state and metabolic abnormalities related to glycemic metabolism and liver functions that support the hypotheses of greater susceptibility and severity of periodontitis in these patients. However, the biological plausibility for this condition has not yet been established. **Objective:** To describe the main biological events involved in the relationship between obesity and periodontitis. **Material and methods:** Theoretical essay based on a systematic review of scientific articles indexed in the PubMed|MEDLINE, Scopus, Embase, Web of Science, Cochrane Library, and bvs|LILACS databases. **Results and Discussion:** Pro-inflammatory cytokines such as IL-1 β , IL-6 and TNF- α , loss of homeostasis between serum leptin and adiponectin levels, as well as increased levels of free fatty acids and reactive oxygen species they seem to exert positive feedback between the deleterious effects of obesity and periodontitis, with an important participation of the liver and insulin resistance in this process, increasing this system more and more. The accumulation of AGEs, increased collagenolysis and vascular complications resulting from hyperglycemia are directly related to the severity of periodontitis and tissue destruction. Oxidative stress participates in this process not only in periodontal tissues but also in the liver, where the functional impairment of this organ is accompanied by an increase in serum levels of C-reactive protein and angiotensinogen, stimulated also by endotoxemia, bacteremia and an increase in serum levels of pro-inflammatory cytokines from periodontal pockets.

Conclusion: The effects of obesity on periodontitis seem to be related mainly to the hyperinflammatory state and impaired glucose metabolism.

Keywords: Obesity; Periodontitis; Cytokines; Chemokines; Adipokines.

Resumen

Introducción: el individuo obeso presenta un estado hiperinflamatorio y alteraciones metabólicas relacionadas con el metabolismo glucémico y las funciones hepáticas que sustentan las hipótesis de mayor susceptibilidad y gravedad de la periodontitis en estos pacientes. Sin embargo, aún no se ha establecido la plausibilidad biológica de esta condición. **Objetivo:** Describir los principales eventos biológicos involucrados en la relación entre obesidad y periodontitis. **Material y métodos:** Ensayo teórico basado en una revisión sistemática de artículos científicos indexados en las bases de datos PubMed|MEDLINE, Scopus, Embase, Web of Science, Cochrane Library y bvs|LILACS. **Resultados y Discusión:** Citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y TNF- α , pérdida de homeostasis entre los niveles séricos de leptina y adiponectina, así como niveles elevados de ácidos grasos libres y especies reactivas de oxígeno. parecen ejercer una retroalimentación positiva entre los efectos deletéreos de la obesidad y la periodontitis, con una importante participación del hígado y la resistencia a la insulina en este proceso, aumentando cada vez más este sistema. La acumulación de AGE, el aumento de la colagenólisis y las complicaciones vasculares resultantes de la hiperglucemia están directamente relacionados con la gravedad de la periodontitis y la destrucción de tejidos. El estrés oxidativo participa en este proceso no solo en los tejidos periodontales sino también en el hígado, donde el deterioro funcional de este órgano se acompaña de un aumento de los niveles séricos de proteína C reactiva y angiotensinógeno, estimulado también por endotoxemia, bacteriemia y un aumento de los niveles séricos de citocinas pro-inflamatorio de bolsas periodontales. **Conclusión:** Los efectos de la obesidad sobre la periodontitis parecen estar relacionados principalmente con el estado hiperinflamatorio y el metabolismo alterado de la glucosa.

Palabras clave: Obesidad; Periodontitis; Citocinas; Quimiocinas; Adipocinas.

1. Introdução

A partir do aumento da expectativa média de vida observada nos últimos anos em decorrência de avanços científicos e tecnológicos nas áreas médicas, as doenças crônicas passaram a representar os agravos à saúde de maior impacto global (Petersen, 2004). Chamadas assim devido aos efeitos da patogênese serem de baixa intensidade e longa duração

e, pela incapacidade de serem tratadas em curto período de tempo, contemplam comorbidades não transmissíveis como a obesidade. Esta condição tem sido relatada como um problema epidêmico de alta complexidade, morbidade e limitante. Aproximadamente 56 % e 78 % da população mundial do sexo feminino e masculino, respectivamente, apresentam obesidade (NCD-RisC, 2017).

A obesidade é um distúrbio causado pelo acúmulo excessivo de gordura corporal devido a desregulação entre gasto e ganho energético, e, sofre influência de fatores ambientais, genéticos e comportamentais. O aumento do número de obesos nos últimos anos se deve ao estilo de vida adquirido pela maioria da população, sobretudo relacionado com a alimentação inadequada e o sedentarismo (WHO, 2015).

A periodontite também é considerada uma doença crônica não transmissível, em que a inflamação do periodonto causada pelo acúmulo de biofilme dentário associado à resposta do hospedeiro são capazes de levar à destruição dos tecidos periodontais de suporte (Eke et al., 2012). O processo inflamatório, inicialmente agudo e local, visa conter e eliminar microrganismos patogênicos, em especial frente à invasão tecidual. As limitações dos mecanismos imunológicos pré-resolutivos são consideradas responsáveis pela transição para um estado inflamatório crônico (Van Dyke 2008, Medzhitov 2010, Hajishengallis 2015).

Citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) são produzidas localmente nos tecidos periodontais, a fim de conter e eliminar a injúria tecidual. A ativação de metaloproteinases da matriz (MMPs) também está associada com perda de inserção periodontal e reabsorção óssea (Page 1991, Birkedal-Hansen 1993, Ebersole et al. 1993, Seymour & Gemmell 2001, Hanada & Yoshimura 2002, Theoleyre et al. 2004, Buduneli et al. 2007, Graves 2008, Noh et al. 2013).

Dentre os prováveis fatores de risco para periodontite, denominados indicadores de risco (Suvan et al., 2018), destacam-se a idade (Grossi et al., 1994), sexo (Kocher et al., 2005), etnia (Grossi et al., 1995), status socioeconômico (Norderyd, 1998), microbiota subgingival específica (Van Winkelhoff et al., 2002), consumo de álcool (Pitiphat et al., 2003), genótipos de interleucina-1 (IL-1) (Kornman et al., 1997; Mcdevitt et al., 2000), exercícios físicos inadequados (Merchant et al., 2003), osteoporose (Reinhardt et al., 1999), síndrome metabólica, obesidade e estresse (Genco & Borgnakke 2013, Genco et al., 1999).

Indivíduos obesos apresentam um estado hiperinflamatório (Lundin et al., 2004), devido aos efeitos metabólicos e imunoinflamatórios provenientes do acúmulo de adipócitos e das comorbidades associadas. Nesta condição, ocorre um desequilíbrio entre os níveis e

proporções de mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórias, em favor da inflamação (Tilg & Moschen 2006, Varady et al., 2009), e, duas a três vezes mais chance de desenvolver periodontite independente de fatores de risco como idade, sexo e tabagismo (Saito et al., 1998, Al-ZAharani et al., 2003, Wood et al., 2003, Dalla et al., 2005, Torrungruang et al., 2005, Kim & Kim 2017, Martinez-Herrera 2017, Nascimento et al., 2017).

O fato de a obesidade e a periodontite compartilharem mecanismos biológicos, condições sistêmicas e fatores de risco relacionados com sua patogênese, estabelece uma provável relação entre ambas. O estado hiperinflamatório e as complicações metabólicas associadas tanto à obesidade quanto com a periodontite resultam na perda da homeostasia, desfavorável ao indivíduo. Portanto, dada a importância dos mecanismos biológicos envolvidos para o diagnóstico e tratamento da periodontite em pacientes obesos, o objetivo deste estudo foi descrever os principais eventos biológicos envolvidos na relação da obesidade com a periodontite.

2. Metodologia

Este ensaio teórico foi conduzido como uma revisão integrativa de artigos científicos publicados (Whittemore & Knafl, 2005), indexados nas bases de dados PubMed|MEDLINE, Scopus, Embase, Web of Science, Cochrane Library, e bvs|LILACS. Consultamos estudos experimentais, revisões de literatura ou estudos clínicos que avaliaram parâmetros biológicos hematológicos, bioquímica do sangue, variáveis metabólicas, citocinas, quimiocinas, adipocinas e eventos celulares em ensaios experimentais *in vitro* ou *ex vivo*. Os descritores foram estabelecidos por meio das ferramentas MeSH|PubMed, Emtree|Embase, e DeCS|bvs, e, associados utilizando os operadores Booleanos “OR” ou “AND” (Tabela 1).

Tabela 1: Descritores utilizados na busca e seleção de artigos nas bases de dados.

Estratégias de busca

MeSH terms and Emtree terms: (periodontal diseases OR disease, periodontal OR diseases, periodontal OR periodontal disease OR parodontosis OR parodontosis OR pyorrhea alveolaris OR periodontitis OR periodontitis OR pericementitis OR pericementitis OR chronic periodontitis OR chronic periodontitis OR periodontitis, chronic OR periodontitis, chronic OR adult periodontitis OR adult periodontitis OR periodontitis, adult OR periodontitis, adult OR aggressive periodontitis OR periodontitis, aggressive OR periodontitis, prepubertal OR periodontitis, circumpubertal OR circumpubertal periodontitis OR prepubertal periodontitis OR early-onset periodontitis OR early onset periodontitis OR early onset periodontitis OR periodontitis, early-onset OR periodontitis, early-onset OR juvenile periodontitis OR periodontitis, juvenile OR juvenile periodontitis OR periodontitis, juvenile OR periodontosis OR periodontitis, aggressive, 1 OR periapical periodontitis OR periapical periodontitis OR periodontitis, periapical OR periodontitis, periapical OR periodontitis, apical OR apical periodontitis OR apical periodontitis OR periodontitis, apical OR periodontitis, acute nonsuppurative OR acute non suppurative periodontitis OR acute non suppurative periodontitis OR nonsuppurative periodontitis, acute OR nonsuppurative periodontitis, acute OR periodontitis, acute nonsuppurative OR periodontitis, aggressive, 2) AND (obesity) AND (cytokines OR biological factors OR biological products OR chemokines OR cytokines, chemotactic OR intercrines OR chemotactic cytokines

OR chemotactic factors OR receptors, chemokine OR chemokine receptors OR receptors, cytokine OR cytokine receptors OR cytokine receptor OR receptor, cytokine OR receptors, cytokines OR cytokines receptors OR receptors, immunologic OR immunomodulation OR immunomodulations OR inflammation mediators OR mediators, inflammation OR mediators of inflammation OR peptide hormones OR adipokines OR adipocytokines OR adipokine OR receptors, adipokine OR adipokine receptors OR c-reactive protein OR c reactive protein OR protein, c-reactive OR acute-phase proteins OR acute phase proteins OR proteins, acute-phase OR proteins, acute phase OR reactants, acute-phase OR reactants, acute phase OR acute-phase reactants OR acute phase reactants OR acute-phase protein OR acute phase protein OR protein, acute-phase OR acute-phase glycoproteins OR acute phase glycoproteins OR glycoproteins, acute-phase OR immunoproteins)

DeCS terms: (periodontal diseases OR enfermedades periodontales OR doenças periodontais OR periodontitis OR periodontite OR aggressive periodontitis OR periodontitis agresiva OR periodontite agressiva OR chronic periodontitis OR periodontitis crónica OR periodontite crónica OR gingivitis OR gengivite OR gingivitis, necrotizing ulcerative OR gingivitis ulcerosa necrotizante OR gengivite ulcerative necrosante) AND (obesity OR obesidad OR obesidade OR obesity, morbid OR obesidad mórbida OR obesidade mórbida OR obesity, abdominal OR obesidad abdominal OR obesidade abdominal OR pediatric obesity OR obesidad pediátrica OR obesidade pediátrica OR obesity, metabolically benign OR obesidad metabólica benigna OR obesidade metabolicamente benigna OR obesity, maternal OR obesidad materna OR obesidade materna) AND (cytokines OR citocinas OR receptors, cytokine OR receptores de citocinas OR chemokines OR quimiocinas OR biological factors OR factores biológicos OR fatores biológicos OR biological products OR productos biológicos OR produtos biológicos OR immunomodulation OR inmunomodulación OR imunomodulação OR inflammation mediators OR mediadores de inflamación OR mediadores da inflamação OR peptide hormones OR hormonas peptídicas OR hormônios peptídicos OR adipokines OR adipoquinas OR adipocinas OR c-reactive protein OR proteína c-reactiva OR proteína c-reativa OR acute-phase proteins OR proteínas de fase aguda)

Fonte: Autores.

A busca e seleção dos artigos foi realizada sem restrição de data ou idioma de publicação, e, os autores selecionaram os estudos em reuniões de consenso, com o objetivo de descrever os principais eventos biológicos envolvidos na relação da obesidade com a periodontite.

3. Resultados e Discussão

Obesidade e periodontite estão entre as desordens crônicas mais comuns no mundo (Papapanou 1996, Albandar & Rams 2002, Petersen et al., 2005), onde a periodontite é citada como a sexta condição crônica mais prevalente, desde o ano de 2010 (Kassebaum et al., 2014). Dados dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América sugerem que aproximadamente 47 % da população adulta apresenta essa doença (Albandar & Rams 2002, Dye et al., 2007).

Em 1977, Perlstein e Bissada publicaram um estudo experimental *in vivo* reportando a primeira associação entre obesidade e periodontite, onde foi observada uma maior reabsorção óssea alveolar em ratos obesos, comparados a não obesos. Este resultado foi corroborado por Amar et al. (2007), os quais reportaram a desregulação da resposta imune em modelo animal obeso, relacionada com maior perda óssea alveolar.

A obesidade é descrita como uma condição associada ao acúmulo e expansão excessiva dos adipócitos, e, aumento da infiltração de células macrofágicas nos tecidos

adiposos, o que também define seu estado inflamatório e oferece risco à saúde (Boulomié et al., 2005, Heilbronn & Campbell 2008, Gregor & Hotamisligil 2011).

A avaliação corporal _ parâmetros antropométricos _ na obesidade pode ser feita de diversas maneiras, sendo o índice de massa corporal (IMC) a principal avaliação do estado nutricional do adulto (Expert Panel, 1998). Entretanto, Pischon et al. (2007) propuseram que apesar de ser o principal mecanismo de avaliação, o IMC não é capaz de mensurar a distribuição da gordura corporal e possui uma acurácia limitada pelas diferentes configurações de relação entre peso e altura, que sofrem influência do percentual de gordura mas também de outras variáveis como o volume/densidade muscular. Apesar disso, o IMC é a variável padronizada mais utilizada nos diagnósticos de baixo peso, sobrepeso e obesidade.

Acreditava-se que o tecido adiposo era inerte e que atuava apenas como reserva energética. O tecido adiposo é, em verdade, um órgão endócrino altamente ativo, capaz de secretar substâncias químicas que impulsionam a inflamação (Berg & Scherer 2005, Pischon et al., 2007, Rosen et al., 2006). Dentre essas substâncias há uma variedade de fatores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios como a leptina, adiponectina, citocinas e quimiocinas) (Falagas et al., 2006). A produção ativa de hormônios e citocinas pelo tecido adiposo atua como elo entre a obesidade e suas comorbidades (Genco et al., 2005, Hotamisligil 2006, Madsen et al., 2008, Van Dyke 2008, Nigro et al., 2014, Estefahani et al., 2015).

Os adipócitos em indivíduos obesos secretam quantidades elevadas de adipocinas como adiponectina, leptina, visfatina, levando ao aumento dos níveis séricos e teciduais de citocinas como IL-6 e TNF- α , bem como ao aumento da resposta hepática. A maior atividade inflamatória induz um aumento da síntese e liberação de proteínas de fase aguda pelo fígado, onde a proteína C reativa é a mais estudada e considerada um biomarcador para doenças periodontais, associada ao aumento das espécies reativas de oxigênio, produção e acúmulo de ácidos graxos. O aumento de ácidos graxos potencializa as espécies reativas de oxigênio (*feedback* positivo) e contribui para a resistência insulínica (Soares et al., 2020). No periodonto, subprodutos bacterianos são capazes de ganhar a corrente sanguínea (endotoxemia) e aumentar os estímulos inflamatórios e a geração de espécies reativas de oxigênio no fígado. Portanto, as respostas e disfunções que relacionam obesidade com a periodontite agem em ciclo.

Além do aumento dos mediadores pró-inflamatórios, os adipócitos potencializam o recrutamento de macrófagos, reduzem os níveis de citocinas anti-inflamatórias, e, elevam os níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF- α (Suvan et al., 2018). IL-6 e TNF- α se relacionam com a menor sinalização de insulina, maior oxidação de ácidos graxos e

aumento de secreção de proteína C reativa no fígado, o que acarreta intensificação da resposta inflamatória (Ouchi et al., 2011).

O controle fisiológico do aumento de citocinas pró-inflamatórias é feito, também, pela adiponectina. Entretanto, esta adipocina foi identificada em níveis mais baixos em indivíduos com sobrepeso e obesos, com periodontite (Nakamura et al., 2014, Nigro et al., 2014, Thanakun et al., 2017). É possível que a adiponectina exerça um mecanismo de *feedback* negativo na obesidade, pois seus níveis plasmáticos são menores nessa condição, apesar de ser sintetizada exclusivamente por tecido adiposo. Além disso, a adiponectina apresenta uma relação inversa com a inflamação periodontal, sugerindo um papel protetor contra doenças periodontais (Yesim et al., 2006, Karthikeyan & Pradeep 2007, Martin et al., 2008). Pischon et al. (2014) descreve a adiponectina como um hormônio envolvido no metabolismo da glicose e dos lipídios que é capaz de melhorar sensibilidade a insulina. Se considerarmos que a hiperglicemia e o acúmulo de produtos finais da glicação avançada (AGEs – *advanced glycation end-products*) são fatores de risco para a periodontite e se associam com maior gravidade da doença, é esperado então que a diminuição dos níveis de adiponectina da obesidade favoreçam a periodontite não apenas por um aumento significativo do estado inflamatório do paciente, mas também pelo comprometimento do metabolismo da glicose e prováveis efeitos deletérios do diabetes nos tecidos periodontais.

Outra adipocina importante no estudo da obesidade é a leptina, secretada pelo tecido adiposo e envolvida na patogênese de inflamações crônicas (Iikuni et al., 2008). A quantificação de leptina no fluido crevicular gengival tem sido inconsistente (Akram et al., 2016), embora tenham sido associados níveis elevados dessa adipocina no soro de pacientes obesos com periodontite. Thanakun et al. (2017) reportaram níveis elevados de IL-6, TNF- α , proteína C reativa e leptina relacionados com a associação entre obesidade e periodontite, quando comparados com seus equivalentes eutróficos. A leptina controla o apetite e o metabolismo energético, e desempenha um papel importante no crescimento das células das ilhotas e secreção de insulina (Ruhl & Everhart, 2001). Ela ainda é capaz de alterar o mecanismo imunológico ativando monócitos e macrófagos e modulando a fagocitose, produção de citocinas, quimiotaxia e produção de espécies oxidativas.

Os níveis elevados de leptina são prejudiciais em pacientes com periodontite pois são capazes de exacerbar a resistência a insulina prejudicando a resposta do hospedeiro a infecção local; resultado similar ao dos níveis reduzidos de adiponectina, que também interfere o metabolismo da glicose nessa mesma direção.

Já a visfatina é uma adipocina estudada mais recentemente por ter ação semelhante à insulina e ser produzida pelo tecido adiposo. Sua atuação desencadeia o crescimento das células B de defesa, além de exercer efeito hipoglicêmico (Suresh & Mahendra, 2014). Estudos mostraram que a visfatina pode ter papel patogênico nas doenças periodontais, mas essa afirmação necessita de mais pesquisas para ser comprovada.

A resistina é rica em cisteína e apesar de ser encontrada no tecido adiposo também é produzida por células do sistema imunológico, como macrófagos e monócitos, em processos inflamatórios (Saito et al., 2008). Reilly et al. (2004) reportaram uma correlação entre os níveis plasmáticos de resistina e marcadores de inflamação, como TNF- α , IL-6, lipoproteína associada a fosfolipase A2, a partir da avaliação de 879 indivíduos.

Um estudo comparando ratos obesos com ratos eutróficos (controle) demonstrou níveis mais elevados resistina no plasma de animais obesos (Goncalves et al., 2015). O mesmo resultado foi observado em um estudo clínico em que pacientes obesos com periodontite apresentaram níveis plasmáticos de resistina mais elevados, quando comparados com pacientes saudáveis (Patel & Raju, 2014). A associação entre níveis de resistina e o IMC é ocorre de forma diretamente proporcional (Azuma et al., 2003) e sua secreção está relacionada com a resistência à insulina (Guimarães et al., 2007). A administração de anticorpos antiresistina diminuem a glicemia e melhoram a sensibilidade à insulina em modelos animais (Janke et al., 2002).

A proteína C reativa é uma das proteínas de fase aguda liberadas pelo fígado em que a concentração sérica varia (aumenta ou diminui) em cerca de 25 %, em decorrência de eventos de inflamação. Aproximadamente 95 % ou mais dos indivíduos obesos apresentam doença hepática gordurosa, onde a evolução e a gravidade dessa condição se associam com um aumento dos níveis séricos de proteína C reativa. Na fase aguda da inflamação, o aumento da proteína C reativa foi capaz de intensificar a destruição tecidual periodontal, por atuar como um sinalizador não específico de infecções (Aguiar et al., 2013). Essa relação com a intensificação da degradação do periodonto foi reafirmada em estudos que mostraram que a redução do peso e da gordura corporal são capazes de melhorar o metabolismo e diminuir marcadores de inflamação como a proteína C reativa (Sheu et al., 2008).

Na periodontite, os patógenos presentes na bolsa periodontal levam a um desafio microbiano direto sobre as células epiteliais gengivais e os fibroblastos, que respondem a esse estímulo através de uma resposta inflamatória intensa. Essa resposta pode ser capaz de conter ou eliminar os periodontopatógenos, levar à destruição dos tecidos periodontais, ou participar dos eventos de reparo pós-cessação do estímulo. Fatores de virulência bacterianos, em

especial os lipopolissacarídeos, resultam em um aumento significativo de citocinas inflamatórias locais como IL-1 β e TNF- α . O aumento dessas citocinas na corrente sanguínea causada pelo estado inflamatório do corpo obeso pode ser capaz de aumentar a gravidade da inflamação periodontal.

O TNF- α é uma das citocinas secretadas pelo tecido adiposo visceral e participa de lesões induzidas por endotoxinas nos tecidos periodontais (Gemmell & Seymour, 1998). A produção dessa citocina é menos presente em pacientes com saúde periodontal e diminuída após terapia periodontal (Nishimura et al., 2003). Os níveis de TNF- α e proteína C reativa de alta sensibilidade são mais elevados no fluido crevicular gengival de indivíduos obesos, com ou sem periodontite, estando associados com aumento do IMC e resistência insulínica (Grimble 2002, Martinez-Herrera et al., 2017).

Papageorgiou et al. (2017) reportaram uma redução de TNF- α em pacientes obesos e eutróficos, após terapia periodontal. Apesar dos níveis elevados de TNF- α se relacionarem com fatores de risco para periodontite, Genco et al. (2005) propuseram que a elevação dos níveis de TNF- α interferem nos estágios iniciais do desenvolvimento das doenças periodontais, mas em menor proporção no progresso da periodontite quando em estágios mais avançados.

A IL-1 β induz a produção de colagenase, interferindo na reabsorção óssea. IL-1 β em conjunto com o TNF- α são capazes de interferir na densidade e função celular de fibroblastos, produção de IL-6 e IL-11. Consequentemente, ambas participam do controle das reações inflamatórias (Nicolau et al., 2003).

IL-1 β e TNF- α realizam uma regulação positiva de mediadores pró-inflamatórios e produção de proteases envolvidas no processo de destruição dos tecidos periodontais de suporte (Garlet, 2010). O aumento da diferenciação e ativação de osteoclastos e dos níveis locais de metaloproteinases de matriz também participam desse processo (Hotamisligil et al., 2000, Kobayashi et al., 2006). Zimmermann et al. (2013) compararam dois grupos de indivíduos obesos e não obesos, ambos com periodontite, e identificaram níveis elevados de TNF- α no fluido crevicular e de leptina circulante nos indivíduos obesos. Outro fator complicador é o fato de TNF- α e IL-6, aumentados em indivíduos obesos e na resposta imune contra periodontopatógenos, também estarem relacionados com a resistência à insulina e maiores níveis de proteína C reativa circulante (Boesing et al., 2009, Roozbeh Khosravi et al., 2013).

Os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres estão aumentados em pacientes obesos (Guenther, 2008). Além de causar resistência à insulina por alterar o transporte e sinalização de glicose dependentes de insulina, também ocorre o aumento de espécies reativas de oxigênio e a diminuição de óxido nítrico (Inoguchi et al., 2000). O aumento dos ácidos graxos livres também é capaz de ativar o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B), que desencadeia maior expressão hepática de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL1- β , IL-6 e MCP-1 (proteína quimioatraente de monócitos-1), intensificando a resposta de defesa e resultando em complicações como a resistência insulínica (Guenther, 2008, Boden et al., 2005). TNF- α e IL-6 produzidas no tecido adiposo também são capazes de prejudicar a sinalização intracelular da insulina, contribuindo para a resistência à insulina (Hotamisligil 2000, Rotter et al., 2003).

Genco *et al.* (2005) sugerem que o estado hiperinflamatório da obesidade deva ser resultado do aumento da resistência insulínica e da predisposição ao diabetes *mellitus*, os quais, então, aumentariam o risco para doenças periodontais. A redução da sensibilidade à insulina associada ao aumento da produção e acúmulo de AGEs no tecido gengival, em diabéticos, pode resultar em maior destruição dos tecidos periodontais (Grossi & Genco 1998, Genco et al., 2005, Reaven 2005, Martinez-Herrera et al., 2017). A resistência à insulina é capaz de provocar diversas alterações, já demonstradas pela relação bi-direcional entre periodontite e diabetes (Taylor, 2001). Dentre elas estão: glicosilação não enzimática, produção de mediadores inflamatórios, alteração estrutural do colágeno, lesões vasculares, mudanças no tecido conjuntivo devido a menor função de fibroblastos e maior quantidade de plasmócitos que prejudicam a cicatrização. Além disso, as alterações vasculares causadas por mudanças no transporte de oxigênio e nutriente às células aumentam a susceptibilidade à degradação periodontal (Alves et al., 2007, Brandão et al., 2011). A periodontite é mais prevalente nos obesos com resistência insulínica, comparados a eutróficos e obesos sem resistência à insulina. Nesses casos, são observados níveis mais elevados de TNF- α , proteína C reativa, glicose, insulina e pressão arterial sistólica (Martinez-Herrera et al., 2017).

As alterações induzidas pela obesidade incluem mudanças no número de linfócitos totais na circulação periférica (Tanaka et al., 2001, O'Rourke et al., 2005). Além disso, ocorre uma desregulação da resposta imunológica frente ao desafio microbiano por periodontopatógenos, mediada pelo aumento dos níveis de ácidos graxos livres que comprometem a sensibilidade de receptores para padrões moleculares associados a patógenos, como os receptores *toll-like* (Amar et al., 2013, Green et al., 2017). Estas duas

características, somadas aos demais efeitos diretos ou indiretos da obesidade nos tecidos periodontais, se relacionam com uma resposta imunoinflamatória menos eficiente no controle da infecção e preservação dos tecidos periodontais de suporte.

Entretanto, além da resistência insulínica, diabetes e doenças hepáticas gordurosas serem prevalentes em pacientes obesos e todas associadas com seu estado hiperinflamatório, outra condição diagnóstica é bastante comum e reúne mais de uma alteração sistêmica, chamada síndrome metabólica: paciente apresenta aumento de pressão arterial, dislipidemia [(aumento dos triglicérides e diminuição do colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade)], obesidade central e aumento da glicemia em jejum (Alberti et al., 2009).

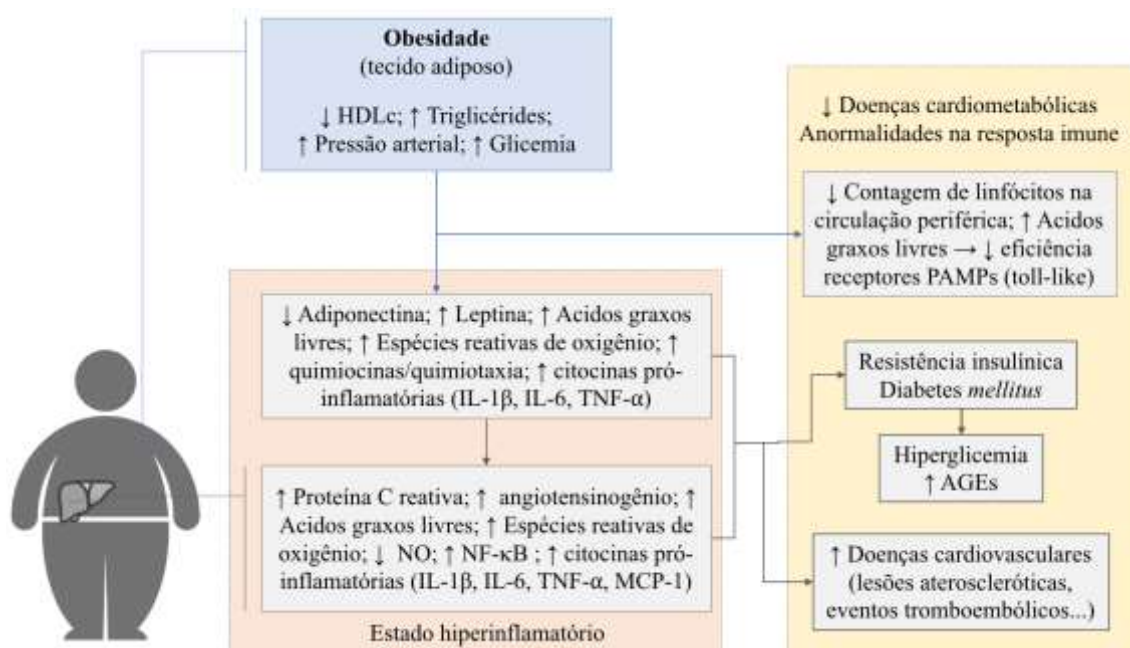
Zeckel et al. (2005) definiu síndrome metabólica como alterações que ocorrem em maior frequência do que pelo acaso devido a fatores pré-dispostos, podendo aumentar as chances de um indivíduo desenvolver doenças cardiovasculares. O estado inflamatório do organismo é a principal relação da síndrome metabólica com a doença periodontal destrutiva. Apesar das evidências e estudos que comprovam essa relação, o mecanismo biológico que explica as influências pontuais ainda não foi totalmente compreendido (Roozbeh Khosravi et al., 2013).

A cronicidade da inflamação decorrente da obesidade acarreta o aumento de espécies reativas de oxigênio, levando a um quadro de estresse oxidativo. Essa condição está associada, também, ao aumento dos níveis de IL-6 e TNF- α , ácidos graxos não esterificados, angiotensinogênio e proteína C reativa (Ando & Fujita 2009). A avaliação de biomarcadores de estresse oxidativo no fluido crevicular gengival ocorre pelos níveis de malondialdeído (MDA), proteína carbonil (PC) e capacidade antioxidante total. Pacientes obesos apresentam maiores níveis de MDA e PC no fluido crevicular gengival comparados a não obesos tanto na condição de saúde periodontal quanto na gengivite ou na periodontite. Além disso, a capacidade antioxidante total é maior em indivíduos saudáveis quando comparados com obesos nas três condições periodontais (Atabay et al., 2017). Tais comprovações reafirmam a condição de maior estresse oxidativo em pacientes com obesidade intensificando o comprometimento da condição periodontal. Outra hipótese acerca da influência da obesidade na periodontite relaciona-se com as alterações da microcirculação bucal. Apesar de Akman et al. (2012) terem reportado valores mais elevados do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAL-1), que altera a fibrinólise em organismos obesos, e, uma menor espessura da membrana basal de arteríolas terminais, os mecanismos biológicos envolvidos numa possível relação entre o comprometimento microvascular e as doenças periodontais em indivíduos obesos não estão estabelecidos. O tratamento periodontal pode resultar em redução dos níveis

plasmáticos de proteína C reativa, hemoglobina glicada e hiperlipidemia em pacientes cardiopatas (da Silva et al., 2020).

Portanto, a perda da homeostasia em diferentes sistemas decorrente de um número significativo de fatores de risco relacionados com a obesidade, levam a um estado hiperinflamatório caracterizado por um desequilíbrio entre moléculas anti- e pró-inflamatórias circulantes, mas também pelo comprometimento hepático relacionado com o acúmulo de gordura visceral, comum nos pacientes obesos. Estes fatores implicam em aumento do risco de complicações cardiovasculares e metabólicas, especialmente relacionadas com a resistência à insulina e decorrente diabetes *mellitus* tipo II, conforme ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Efeitos sistêmicos da obesidade relacionados com o estado hiperinflamatório sistêmico e desordens imunológicas e metabólicas potencialmente relacionadas com maior risco e gravidade de periodontite.



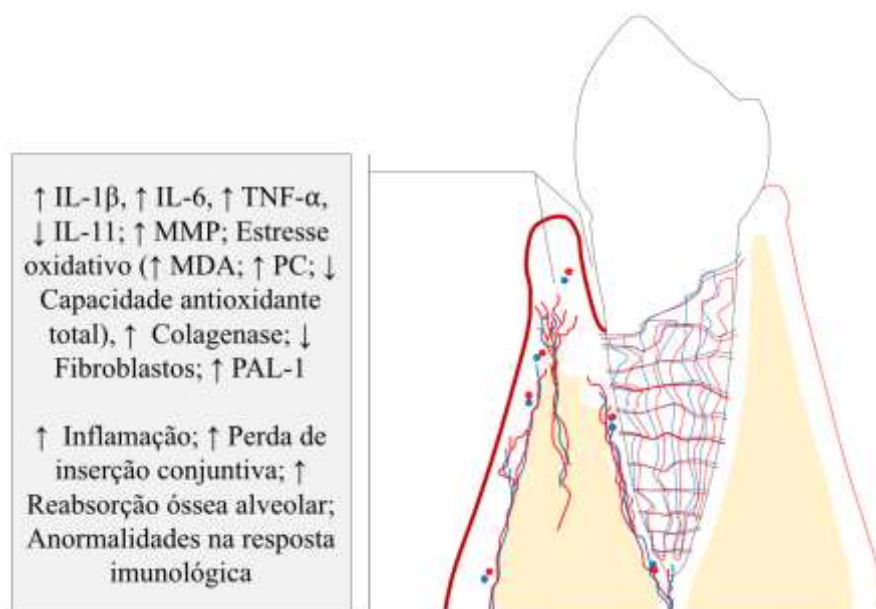
Legenda: HDLc, colesterol lipoproteína de alta densidade; IL, interleucina; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; NO, óxido nítrico; MCP-1, proteína quimioatraente de monócitos-1; PAMPs, padrões moleculares associados a patógenos; AGEs, produtos finais da glicação avançada. Fonte: Autores.

Todos os fatores descritos na Figura 1 apresentam-se circulantes, ou seja, são capazes de influenciar os tecidos periodontais através da microcirculação. Por ser uma doença inflamatória crônica de origem infecciosa, a partir de um desafio microbiano oriundo do biofilme dental, o estado hiperinflamatório sistêmico pode potencializar a resposta

inflamatória nos tecidos periodontais e direcionar o perfil imunoinflamatório de forma desfavorável para o hospedeiro.

A Figura 2 reúne as principais moléculas inflamatórias e eventos locais que resultam em eventos inflamatórios vasculares e celulares mais intensos, maior degradação tecidual e perda dos tecidos de suporte dos dentes, com importante potencial de interferir sistemicamente através da endotoxemia, bacteremia ou mesmo pelo aumento dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias capazes de prejudicar o metabolismo da glicose e a função hepática, dentre outros.

Figura 2: Perfil hiperinflamatório dos tecidos periodontais em pacientes obesos com periodontite.



Legenda: IL, interleucina; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; MMP, metaloproteinases de matriz; PAL-1, inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1. Fonte: Autores.

4. Considerações Finais

Os efeitos da obesidade sobre a periodontite parecem estar relacionados, principalmente, com o estado hiperinflamatório e o comprometimento do metabolismo da glicose tendo como principais fatores biológicos associados as citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α , perda da homeostasia de leptina e adiponectina, aumento dos níveis de ácidos graxos livres e de espécies reativas de oxigênio, acúmulo de AGEs, aumento da

colagenólise e complicações vasculares decorrentes da hiperglicemia, estresse oxidativo, proteína C reativa e angiotensinogênio. É possível que o efeito da obesidade nos tecidos periodontais represente um somatório de fatores de risco e condições favoráveis ao desenvolvimento da periodontite, e não apenas pelo acúmulo de adipócitos e aumento do IMC. Condições sistêmicas como o estado hiper-inflamatório, resistência insulínica e diabetes *mellitus*, e as doenças hepáticas não gordurosas parecem interferir de forma sinérgica e cumulativa com a obesidade nos tecidos periodontais, frente a um biofilme periodontopatogênico.

A investigação da contribuição de cada um destes fatores na patogênese da periodontite em indivíduos obesos pode ser complexa por meio de estudos clínicos, tanto por razões biológicas quanto por questões éticas. Portanto, se fazem necessários e indicados novos estudos experimentais e observacionais capazes de estabelecer os mecanismos biológicos envolvidos na interação entre a obesidade e a periodontite, que irão sustentar protocolos preventivos e terapêuticos multi-/interprofissionais mais eficazes. Temos como perspectiva nesse sentido, que o tratamento periodontal dos pacientes obesos seja ampliado e passe a integrar na rotina odontológica também a abordagem da equipe médica dos diferentes sistemas envolvidos.

Referências

- Aguiar et al., (2013). Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. *REV ASSOC MED BRAS*. 2013; 59(1):85-92.
- Akman P.T., Fentoğlu O., Yılmaz G., & Arpak N. (2012). Serum plasminogen activator inhibitor-1 and tumor necrosis factor- α levels in obesity and periodontal disease. *J Periodontol*. 2012;83:1057-62.
- Akram, Z., Abduljabbar, T.; Abu Hassan, M. I. et al. (2016). Cytokine profile in chronic periodontitis patients with and without obesity: a systematic review and meta-analysis. *Dis Markers*; 2016a:1-12.
- Albandar, J. M., & Rams, T. E. (2002). Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000* ;29:7–10.
- Alves C., Andion J., Brandão M., & Menezes R. (2007). Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51/7: 1050-7.

Al-Zahrani, M. S., Bissada, N. F., & Borawskit, E. A. (2003). Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol*;74(5):610-5.

Amar S., & Leeman S. (2013). Periodontal innate immune mechanisms relevant to obesity. *Mol Oral Microbiol.* ;28:331-41.

Ando, K. & Fujita, T. (2009) Metabolic syndrome and oxidative stress. *Free Radical Biology & Medicine* 47, 213–8.

Atabay, V. E., Lutfioglu, M., Avci, B., Sakallioğlu, E. E., & Aydoğdu, A. (2017). Obesity and oxidative stress in patients with different periodontal status: a case-control study. *Journal of periodontal research*; 52(1):51–60.

Azuma K, Katshkawa F, Oguchi S, Mitsuru, M, Yamazaki H, Shimada A, et al. (2003). Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes Res*;11(8):997-1001.

Berg, A. H., & Scherer, P. E. (2005). Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*; 96:939–49.

Birkedal-Hansen, H. (1993). Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res*; 28(6 Pt 2):500-10.

Boden G., She P., Mozzoli M., et al. (2005). Free fatty acids produce insulin resistance and activate the proinflammatory nuclear factor- κ B pathway in rat liver. *Diabetes.*;54:3458–65.

Boesing, F., Patiño, J. S., da Silva, V. R., & Moreira, E. A. (2009). The interface between obesity and periodontitis with emphasis on oxidative stress and inflammatory response. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*; 10(3):290–7.

Bouloumié, A.; Curat, C. A.; Sengenés, C. et al. (2005). Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*;8(4):347–54.

Brandão D.F.L.M.O., Silva A.P.G., & Penteado L.A.M. (2011). Relação bidirecional entre DP e DM. *Odontol. Clín.-Cient., Recife*, 10 (2) 117-20.

Buduneli, E.; Vardar-S Engü'l, S.; Buduneli, N. et al. (2007). Matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, and laminin-5 γ 2 chain immunolocalization in gingival tissue

of endotoxin-induced periodontitis in rats: effects of low-dose doxycycline and alendronate. *J Periodontol*;78(1)127–34.

C. L. Drisko, D. L. Cochran, T. Blieden et al., (2000). Position paper: sonic and ultrasonic scalers in periodontics. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. *Journal of Periodontology*, vol. 71, no. 11, pp. 1792–801.

Chapple I.L.C., Bouchard P., Cagetti M.G., Campus G., Carra M-C., Cocco F., Nibali L., Hujoel P., Laine M.L., Lingstrom P., Manton D.J., Montero E., Pitts N., Range H., Schlueter N., Teughels W., Twetman S., Van Loveren C., Van der Weijden F., Vieira A.R., & Schulte A.G. (2017). Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *J Clin Periodontol*; 44 (Suppl. 18): S39–S51.

da Silva, Q. P., Lima, F. O., Santana, M. T. P. et al. (2020). Efeito do tratamento periodontal não cirúrgico nos índices de proteína C reativa, hemoglobina glicada e hiperlipidemia em pacientes cardiopatas: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*; 9(5):e180953450.

Dalla Vecchia, C. F., Susin, C.; Rosing, C. K. et al. (2005). Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *J Periodontol*; 76(10):1721-8.

Dye, B. A.; Tan, S.; Smith H, V. et al. (2007) Trends in oral health status: United States, 1988-1994 and 1999-2004. *Vital Health Stat 11*;248:1-92.

Ebersole, J. L., Singer, R. E., Steffensen, B. et al. (1993). Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. *J Periodontal Res*;28 (6 Pt 2):543-6.

Eke, P. I., Dye, B. A., Wei, L. et al. (2012). Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res*; 91(10):914-20.

Esfahani, M., Movahedian, A., Baranchi, M. et al. (2015). Adiponectin: An adipokine with protective features against metabolic syndrome. *Iran J Basic Med Sci*; 18:430–42.

Expert Panel (1998). Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Arch Intern Med* 158:1855-1867.

- Falagas, M. E., & Kompoti, M. (2006). Obesity and infection. *Lancet Infect Dis*; 6(7):438-46.
- Garlet G.P. (2010). Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. *J Dent Res.*; 89:1349-63.
- Gemmell, E., & Seymour, G. J. (1998). Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *J Dent Res*;77(1):16-26. 166.
- Genco, R. J., Borgnakke, W. S. (2013). Risk factors for periodontal disease. *Periodontol 2000.*;62(1):59-94.
- Goncalves T.E.D., Zimmermann G.S., Figueiredo L.C., Souza M.C., da Cruz D.F., Bastos M.F., da Silva H.D.P., & Duarte P.M., (2015). Local and serum levels of adipokines in patients with obesity after periodontal therapy: one-year follow-up. *J Clin Periodontol*; 42: 431–9.
- Graves, D. (2008). Cytokines that promote periodontal tissue destruction. *J Periodontol*; 79(8):1585–91.
- Green W.D., & Beck M.A. (2017). Obesity altered T cell metabolism and the response to infection. *Curr Opin Immunol.* 46:1-7.
- Gregor, M. F.; & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immuno*; 29:415–45.
- Grimble, R. F. (2002). Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*; 5(5):551-9.
- Grossi S.G., & Genco R.J. (1998). Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol.*3(1):51-61.
- Guenther Boden. (2008). Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep;37(3):635-46.
- Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*; 15(1):30-44.

Hanada, T., & Yoshimura, A. (2002). Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine and Growth Factor Reviews*; 13(4-5):413–21.

Heilbronn, L. K., & Campbell, L. V. (2008). Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insulin resistance in human obesity. *Current Pharmaceutical Design*; 14(12):1225–30.

Hotamisligil G.S. (2000). Molecular mechanisms of insulin resistance and the role of the adipocyte. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24 (Suppl 4): S23-S27.

likuni, N., Lam, Q. L., Lu, L. et al. (2008). Leptin and inflammation. *Curr Immunol Rev*; 4(2):70-79.

Inoguchi, T., Li, P., Umeda, F., Yu, H. Y., Kakimoto, M., Imamura, M., Aoki, T., Etoh, T., Hashimoto, T., Naruse, M., Sano, H., Utsumi H., & Nawata, H., (2000). High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes*. pp 49:1939-45.

Janke J., Engeli S., Gorzelnik K., Luft C.F., & Sharma A.M., (2002). Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*;10(1):1-5.

K. G. M. M. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy et al., (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, vol. 120, no. 16, pp. 1640–5.

K. Kobayashi, N. Takahashi, E. Jimi et al., (2006). Tumor necrosis factor α stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 191, no. 2, pp. 275–85, 2000.

Karthikeyan, B. V., Pradeep, A. R. (2007). Leptin levels in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontal Res*;42(4):300–4.

Kassebaum, N. J., Bernabe, E., Dahiya, M. et al. (2014). Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*; 93 (11):1045-53.

Kim Y.S., & Kim J.H. (2017). Body mass index and oral health status in Korean adults: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Int J Dent Hyg*.15(3):172-8.

Kocher, T., Schwahn, C., Gesch, D. et al. (2005). Risk determinants of periodontal disease - an analysis of the Study of Health in Pomerania (SHIP 0). *J Clin Periodontol*; 32(1):59-67.

Kornman, K. S.; Page, R. C.; Tonetti, M.S. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000* 1997;14(1):33-53.

Kraus, D., Winter, J., Jepsen, S., Jäger, A., Meyer, R. & Deschner, J. (2012). Interactions of adiponectin and lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* on human oral epithelial cells. *PLoS ONE* 7, e30716.

Lundin M., Yucel-Lindberg T., Dahllof G., Marcus C., & Modeer T. (2004). Correlation between TNFalpha in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontol Scand.* 2004;62(5):273-7.

Madsen, E. L., Rissanen, A., Bruun, J. M. et al. (2008). Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects: A 3 year weight loss study. *Eur J Endocrinol*;158:179–87.

Martin, S. S., Qasim, A., Reilly, M. P. (2008). Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity- related cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*; 52(15):1201–10.

Martinez-Herrera M., Silvestre F.J., Silvestre-Rangil J., Banuls C., Rocha M., Hernandez-Mijares A. (2017). Involvement of insulin resistance in normoglycaemic obese patients with periodontitis: A cross-sectional study. *J Clin Periodontol*; 44(10):981-8.

Mcdevitt, M. J., Wang, H. Y., Knobelman, C. et al. (2000). Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol*; 71(2):156-63.

Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell*; 140(6):771-6.

Merchant, A. T., Pitiphat, W., Rimm, E. B. et al. (2003). Increased physical activity decreases periodontitis risk in men. *Eur J Epidemiol*; 18(9):891-8.

Nakamura, K., Fuster, J. J., Walsh, K. (2014). Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*; 63:250–

9.

Nascimento G.G., Peres K.G., Mittinty M.N., et al. (2017). Obesity and periodontal outcomes: a population-based cohort study in Brazil. *J Periodontol*; 88(1):50-58.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet (London, England)*; 390(10113):2627–42.

Nicolau et al., (2003). Dosagem de interleucina 1 β na doença periodontal. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 69(2), 186-91, mar./abr. 2003.

Nigro, E., Scudiero, O., Monaco, M. L. et al. (2014). New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int*; 2014:658913.

Nishimura, F., Iwamoto, Y., Mineshiba, J. et al. (2003). Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor-alpha in a 2-way relationship. *J Periodontol* ;74(1):97-102.

Noh, M. K., Jung, M.; Kim, S. H. et al. (2013). Assessment of IL-6, IL-8 and TNF- α levels in the gingival tissue of patients with periodontitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*; 6(3):847–51.

Norderyd, O. (1998). Risk for periodontal disease in a Swedish adult population. Cross-sectional and longitudinal studies over two decades. *Swed Dent J Suppl*; 132:1-67.

O'Rourke, R. W., Kay, T., Scholz, M. H., Diggs, B., Jobe, B. A., Lewinsohn, D. M. & Bakke, A. C. (2005). Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity. *Obesity Surgery* 15, 1463–8.

Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., & Walsh K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 11(2):85-97.

Page, R. C. (1991). The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontal Res*; 26(3 Pt 2):230-42.

Papageorgiou S.N., Reichert C., Jager A., & Deschner J. (2015). Effect of overweight/obesity on ϵ response to periodontal treatment: systematic review and a meta-analysis. *J Clin Periodontol*; 42: 247–261. doi: 10.1111/jcpe.12365.

Papapanou, P. N. (1996). Periodontal diseases: epidemiology. *Ann Periodontol*; 1:1-36.

Perlstein, M. I., & Bissada, N. F. (1997). Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 43(5):707-19.

Petersen, P. E. (2004). Challenges to improvement of oral health in the 21st century - the approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Int Dent J*; 54(6 Suppl 1):329-43.

Pischon, N., Heng, N., Bernimoulin, J. P. et al. (2007). Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res*; 86:400–9.

Pitiphat, W., Merchant, A. T., Rimm, E. B. et al. (2003). Alcohol consumption increases periodontitis risk. *J Dent Res* 2003;82(7):509-513.

Reaven, G. M. (2005). The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*; 25(1):391-406.

Reilly M.P., Iqbal N., Schutta M., Wolfe M.L., Scally M., Localio A.R., et al. (2004). Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*; 89(8):3872–8.

Reinhardt, R. A., Payne, J. B., Maze, C. A. et al. (1999). Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*; 70 (8):823-8.

Roosbeh Khosravi et al., (2013). Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6: Potential Interorgan Inflammatory Mediators Contributing to Destructive Periodontal Disease in Obesity or Metabolic Syndrome. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*, Article ID 728987, 6 pages.

Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006;444:847–53.

Rotter V., Nagaev I., & Smith U. (2003) Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 278:45777–84.

Ruhl, C. E. & Everhart, J. E. (2001). Leptin concentrations in the United States: relations with demographic and anthropometric measures. *The American Journal of Clinical Nutrition* 74, 295–301.

Saito T., Yamaguchi N., Shimazaki Y., et al. (2008). Serum levels of resistin and adiponectin in women with periodontitis: The Hisayama study. *J Dent Res*; 87:319-22.

Saito, T., Shimazaki, Y., & Sakamoto, M. (1998). Obesity and periodontitis. *N Engl J Med*; 339(7):482-3.

Seymour, G. J., Gemmel, E. (2001). Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontologica Scandinavica*; 59(3):167–73.

Sheu W.H., Chang T.M., Lee W.J., et al. (2008). Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. *Obesity (Silver Spring)*; 16:1033-8.

Soares, P. E. M., Ferreira E. T. O., Mafra, G. C. S., et al. (2020). O papel das adipocinas na imunologia da obesidade. *Research, Society and Development*; 9(7):e935975095.

Soren Jepsen, (2020). The association of periodontal diseases with metabolic syndrome and obesity. *Periodontology 2000*.83:125–53.

Suresh & Mahendra (2014). Multifactorial Relationship of Obesity and Periodontal Disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, Vol-8(4): ZE01-ZE03.

Suvan, J. E., Finer, N., & D'Aiuto, F. (2018). Periodontal complications with obesity. *Periodontology 2000*; 78(1):98–128.

Suvan, J. E., Petrie, A., Nibali, L. et al. (2015). Association between overweight/obesity and increased risk of periodontitis. *J Clin Periodontol*; 42(8):733–739.

Swati Pradeep Patel, Pradeep Avani Raju, (2014). Gingival crevicular fluid and serum levels of resistin in obese and non-obese subjects with and without periodontitis and association with single nucleotide polymorphism at –420. *Journal of Indian Society of Periodontology - Vol 18, Issue 5*.

Tanaka, S., Inoue, S., Isoda, F., Waseda, M., Ishihara, M., Yamakawa, T., Sugiyama, A., Takamura, Y. & Okuda, K. (1993). Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 17, 631–636.

Taylor, J. J., Preshaw, P. M., & Lalla, E. (2013). A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol*; 40 (Suppl. 14):S113–S34.

Thanakun, S., Pornprasertsuk-Damrongsri, S., & IZUMI, Y. (2017). Increased oral inflammation, leukocytes, and leptin, and lower adiponectin in over- weight or obesity. *Oral Dis*; 23(7):956-965.

Theoleyre, S., Wittrant, Y., Tat, S. K. et al. (2004). The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine & Growth Factor Reviews*; 15(6):457–75.

Tilg, H., & Moschen, A. R. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*; 6(10):772-83.

Torrunguang, K., Tamsailom, S., Rojanasomsith, K. et al. (2005). Risk indicators of periodontal disease in older Thai adults. *J Periodontol*; 76(4):558-65.

Van Dyke, T. E. (2008). Inflammation and periodontal diseases: A reappraisal. *J Periodontol*; 79:1501–2.

Van Winkelhoff, A. J., Loos, B. G., Van Der Reijden, & W. A. et al. (2002). Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol*; 29(11):1023-28.

Varady, K. A., Tussing, L., Bhutani, S. et al. (2009). Degree of weight loss required to improve adipokine concentrations and decrease fat cell size in severely obese women. *Metabolis*; 58(8):1096-1101.

Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing*; 52(5):546–53.

WHO – World Health Organization (2015). Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (assessed on November 5, 2020).

Wood, N., Johnson, R. B., & Streckfus, C. F. (2003). Comparison of body composition and periodontal disease using nutritional assessment techniques: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Periodonto*; 30:321-7.

Ye Şim Bozkurt, F., Yetkin AY, Z., & Sutcu, R. et al. (2006). Gingival crevicular fluid leptin levels in periodontitis patients with long-term and heavy smoking. *J Periodontol*; 77(4):634–40.

Zeckel R.H., Grundy S.M., & Zimmet P.Z. (2005). The metabolic syndrome. *Lancet* 365(9468):1415-11.

Zimmermann, G. S., Bastos, M. F., Dias Goncalves, T. E. et al. (2013). Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis. *J Periodontol*; 84(5):624-33.

Zuza E.P., Barroso E.M., Carrareto A.L., et al. (2011) The role of obesity as a modifying factor in patients undergoing non-surgical periodontal therapy. *J Periodontol*; 82:676-82

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Pamella Oliveira de Azevedo - 25 %

Mariana Fampa Fogacci - 25 %

Maria Cynésia Medeiros de Barros - 25 %

Davi da Silva Barbirato - 25 %