



UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA

# ALTERAÇÕES NO METABOLISMO DO COLESTEROL E SAÚDE ORAL: REVISÃO INTEGRATIVA

[Changes in cholesterol metabolism and oral health: integrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Raíssa Cerchi Colherinhas

Orientação

Doutora Carla Alexandra Lopes Andrade de Sousa e Silva (orientadora)

Doutora Carla Maria Sanfins Guimarães Moutinho (coorientadora)

Setembro 2024







**ALTERAÇÕES NO METABOLISMO DO COLESTEROL E SAÚDE  
ORAL: REVISÃO INTEGRATIVA**

[Changes in cholesterol metabolism and oral health: integrative review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Raíssa Cerchi Colherinhas

Orientação:

Doutora Carla Alexandra Lopes Andrade de Sousa e Silva (orientadora)

Doutora Carla Maria Sanfins Guimarães Moutinho (coorientadora)

Setembro 2024



*Dedico esse trabalho a minha mãe, Simone Cerchi, e a minha avó, Aida Cerchi,  
mulheres da minha vida que não medem esforços para me ajudar a tornar meus sonhos  
realidade, amo vocês.*



## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Doutora Carla Alexandra Lopes Andrade de Sousa e Silva, e à minha coorientadora, Doutora Carla Maria Sanfins Guimarães Moutinho, que me deram toda a orientação necessária com maestria e dedicação para a realização deste projeto.

Aos meus amigos de curso de Medicina Dentária da Universidade Fernando Pessoa, Stefany Torres, Lorena Bogado, Lara Azevedo, Christianne Custodio, Aline Alves e Márcia Sampaio, e ao meu querido amigo e dupla, James Nery, eles tornaram essa caminhada mais leve e sempre estiveram dispostos a me ajudar.

Aos irmãos que escolhi para a vida, Edimar Junior e Valéria Eunice.

Aos meus irmãos, Gino Bertollucci e David Cerchi e a minha nova irmã, Jessica Petini.

Ao amor da minha vida, Maxime Eyraud, que é meu amigo e companheiro de todas as horas e pai do meu filho César Eyraud. Amo muito vocês.

À minha mãe, Simone Cerchi, e à minha avó, Aida Cerchi, que me deram todo o suporte que uma pessoa precisa para chegar até aqui.



## Resumo

Estudos recentes têm mostrado uma associação entre diversas patologias orais, como periodontite e perda dentária, e os níveis de lípidos plasmáticos. Evidências sugerem que indivíduos com periodontite crônica apresentam níveis séricos mais elevados de colesterol total, LDL (lipoproteína de baixa densidade) e triglicérides, enquanto a concentração de HDL (lipoproteína de alta densidade) no plasma é significativamente reduzida em comparação com pessoas saudáveis. O objetivo desta revisão bibliográfica é explorar a potencial relação entre distúrbios do metabolismo do colesterol e a saúde oral. Foram consultados artigos científicos publicados nos últimos 10 anos, ou mais antigos se, tiverem relevância significativa, em português, inglês ou espanhol, disponíveis nas bases de dados SciELO, Lilacs, BBO e PubMed/MedLine. Foram incluídos estudos que investigaram a associação entre hipercolesterolemia, hipocolesterolemia, dislipidemia, obesidade, síndrome metabólica e diversas condições orais. Dezesete artigos foram selecionados para esta revisão integrativa da literatura. A maioria dos estudos foi prospectiva (15), enquanto uma minoria foi retrospectiva (2). A análise dos estudos revelou associações entre hipercolesterolemia/hiperlipidemia e periodontite, diabetes mellitus, hipertensão arterial/doenças cardiovasculares, perda dentária e saúde peri-implantar. No que respeita à síndrome metabólica, foram identificadas relações com periodontite apical crônica, doença periodontal e perda dentária. No âmbito da hipocolesterolemia, dois estudos abordaram a relação entre o carcinoma espinocelular oral (CECO) e os níveis lipídicos. A doença periodontal foi a condição oral mais investigada, representando quase 50% dos estudos incluídos. O impacto alimentar e as alterações biológicas foram menos explorados, com quatro e sete estudos, respetivamente, a usar estes fatores para analisar a relação entre alterações do metabolismo do colesterol e saúde oral. Em resumo, níveis elevados de colesterol LDL estão associados a um aumento da gravidade das doenças periodontais, possivelmente devido ao impacto do colesterol no stresse oxidativo e na inflamação. Apesar das evidências de que a dislipidemia pode agravar a inflamação periodontal e que o tratamento periodontal pode melhorar os níveis de colesterol, a relação direta entre o perfil lipídico e a saúde oral é influenciada por fatores como dieta, condições de saúde e stresse oxidativo. A hipocolesterolemia também parece ser um bom indicador de estágios iniciais do CECO. A relação entre colesterol e saúde periodontal envolve múltiplos fatores, sendo necessários mais estudos para desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes no âmbito odontológico.

Palavras-chave: “Metabolismo do colesterol”, “Saúde oral”. “Periodontite”. “Dislipidemia”, “Estatinas”, “Higiene dental”.



## Abstract

Recent studies have shown an association between various oral pathologies, such as periodontitis and tooth loss, and plasma lipid levels. Evidence suggests that individuals with chronic periodontitis have higher serum levels of total cholesterol, LDL (low-density lipoprotein), and triglycerides, while the concentration of HDL (high-density lipoprotein) in plasma is significantly reduced compared to healthy individuals. The aim of this literature review is to explore the potential relationship between cholesterol metabolism disorders and oral health. Scientific articles published in the last 10 years, or older if they have significant relevance, in Portuguese, English, or Spanish, available in the SciELO, Lilacs, BBO, and PubMed/MedLine databases were consulted. Studies investigating the association between hypercholesterolemia, hypocholesterolemia, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, and various oral conditions were included. Seventeen articles were selected for this integrative literature review. Most studies were prospective (15), while a minority were retrospective (2). The analysis of the studies revealed associations between hypercholesterolemia/hyperlipidemia and periodontitis, diabetes mellitus, arterial hypertension/cardiovascular diseases, tooth loss, and peri-implant health. Regarding metabolic syndrome, relationships with chronic apical periodontitis, periodontal disease, and tooth loss were identified. In the context of hypocholesterolemia, two studies addressed the relationship between oral squamous cell carcinoma (OSCC) and lipid levels. Periodontal disease was the most investigated oral condition, representing almost 50% of the included studies. Dietary impact and biological changes were less explored, with four and seven studies, respectively, using these factors to analyze the relationship between cholesterol metabolism changes and oral health. In summary, elevated LDL cholesterol levels are associated with increased severity of periodontal diseases, possibly due to the impact of cholesterol on oxidative stress and inflammation. Although there is evidence that dyslipidemia may exacerbate periodontal inflammation and that periodontal treatment may improve cholesterol levels, the direct relationship between lipid profile and oral health is influenced by factors such as diet, health conditions, and oxidative stress. Hypocholesterolemia also appears to be a good indicator of early stages of OSCC. The relationship between cholesterol and periodontal health involves multiple factors, and further studies are needed to develop more effective treatment strategies in the dental field.

Keywords: “Cholesterol metabolism”, “Oral health”, “Periodontitis”, “Dyslipidemia”, “Statins”, “Dental hygiene”.



## Índice Geral

Resumo .....	XI
Abstract.....	XIII
Índice de Figuras .....	XVII
Índice de Quadros.....	XIX
Listas de Abreviaturas, Siglas, Símbolos ou Acrónimos.....	XXI
1. Introdução.....	1
1.1. Colesterol e seu metabolismo.....	1
1.2. Doenças do metabolismo do colesterol e a saúde oral .....	4
2. Desenvolvimento.....	15
2.1. Metodologia.....	15
2.1.1. Critérios de inclusão e exclusão .....	16
2.1.2. Estratégias de pesquisa .....	16
2.1.3. Seleção e avaliação dos estudos .....	16
2.2. Resultados.....	17
2.3. Discussão.....	24
3. Conclusão .....	33
4. Referências bibliográficas .....	35



## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> <i>Molécula da lipoproteína (Modificado da referência Cleveland Clinic. Lipoproteins (<a href="https://my.clevelandclinic.org/health/articles/23229-lipoprotein/">https://my.clevelandclinic.org/health/articles/23229-lipoprotein/</a>). Acesso em 19/08/2024. ....</i>	2
<b>Figura 2.</b> <i>Tamanho e composição das diferentes lipoproteínas (adaptada de DocCheckFlexikon. Lipoprotein. <a href="https://flexikon.doccheck.com/de/Lipoprotein">https://flexikon.doccheck.com/de/Lipoprotein</a> . Acesso em 19/08/2024).....</i>	3
<b>Figura 3.</b> <i>Níveis médios do perfil lipídico sérico em pacientes com cancro oral e em indivíduos do grupo controle (Chawda et al., 2021).....</i>	11
<b>Figura 4.</b> <i>Vistas de frente e de perfil de casos graves (1a, 1b), clássicos (1c, 1d) e ligeiros (1e, 1f). As características craniofaciais incluem microcefalia, estreitamento bitemporal, hipoplasia da face média, nariz pequeno e arrebitado, ptose, estrabismo, perfil facial plano e micrognatia (fonte da figura: Bianconi et al., 2015).....</i>	13
<b>Figura 5.</b> <i>Fluxograma de inclusão e exclusão dos estudos da revisão da literatura integrativa.....</i>	17



## Índice de Quadros

**Quadro 1.** *Estratégia PICO delineada para a Revisão Sistemática com a construção da estratégia de pesquisa.* .....15

**Quadro 2.** *Apresentação das principais características dos estudos usados na revisão da literatura integrativa.* .....18

**Quadro 3.** *Descrição dos estudos incluídos na pesquisa para revisão integrativa.* .....21



## Listas de Abreviaturas, Siglas, Símbolos ou Acrónimos

AB - Alteração Biológica

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BBO - Bibliografia Brasileira de Odontologia

CECO - Carcinoma Espinocelular Oral

CT - Colesterol total

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

DHCR7 - *7-Desidrocolesterol Redutase*

DM - Diabetes *Mellitus*

DM2 - Diabetes *Mellitus* tipo 2

DP - Doença Periodontal

E-DII – Índice Empírico Inflamatório da Dieta, do inglês *Empirical Dietary Inflammatory Index*

HAS - Hipertensão Arterial Sistémica

HDL - Lipoproteína de Alta Densidade, do inglês *High Density Lipoprotein*

HMG-CoA - 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA

IA - Impacto Alimentar

IDL- Lipoproteína de Densidade Intermédia, do inglês *Intermediate Density Lipoprotein*

IFN- $\alpha$  - Interferão alfa

IFN- $\gamma$  - Interferão gama

IMC - Índice de Massa Corporal

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês *Light Density Lipoprotein*

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MEDLINE - Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica, do inglês *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

NHANES - Pesquisa Nacional de Exames de Saúde e Nutrição, do inglês *National Health and Nutrition Examination Survey*

NHS - Serviço Nacional de Saúde, do inglês *National Health Service*

PA - Periodontite Apical

PHBL - Hipobetalipoproteinemia Primária, do inglês *Primary Hypobetalipoproteinemia*

PHC - Hipocolesteria Primária, do inglês *primary hypocholesterolemia*

PICO - População, Intervenção, Comparação, Outcome

PMNL - Leucocitos Polimorfonucleares, do inglês *Polymorphonuclear Leukocytes*

PR - Prospetivo

PRISMA – Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises, do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PubMed - *Public Medicine*

RE – Retrospetivo

ROR $\alpha$  - recetor órfão relacionado com o retinoide  $\alpha$

ROS - Espécies reativas de oxigénio, do inglês *Reactive Oxygen Species*

SC5D - Esterol-C5-desaturase, do inglês *Sterol-C5-desaturase*

SciELO - Scientific Electronic Library Online Sistema Online

SLOS - Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, do inglês *Smith-Lemli-Opitz syndrome*

SM - Síndrome Metabólica

SNC - Sistema Nervoso Central

TLR - Recetores do tipo Toll, do inglês *Toll-Type Receptors*

VLDL - Lipoproteínas de densidade muito baixa, do inglês *Very Low Density Lipoproteins*

## 1. Introdução

### 1.1. Colesterol e seu metabolismo

O colesterol é uma molécula lipofílica essencial para a vida humana, que desempenha várias funções cruciais para o funcionamento normal das células. Este é um componente fundamental da membrana celular, contribuindo para a sua estrutura e regulando a sua fluidez, tanto em quantidade como em qualidade quimiotática, modulando desta forma as propriedades funcionais da mesma. Além disso, o colesterol atua como precursor da síntese de vitamina D, hormonas esteroides (como cortisol, aldosterona e andrógenos adrenais) e hormonas sexuais (incluindo testosterona, estrogénios e progesterona). Também é um constituinte importante dos sais biliares, que são utilizados na digestão das gorduras, e facilitam a absorção das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K (Di Ciaula et al., 2017). O colesterol pode ter origem exógena e endógena, sendo cerca de 75% do colesterol sintetizado pelo próprio organismo. Como a entrada e a saída do colesterol do organismo são reguladas por um sistema de feedback, o colesterol fornecido pelo LDL condiciona a biossíntese de colesterol e inibe a expressão de recetores de lipoproteínas (Ahotupa, 2024; Axmann, 2021; Devlin, 2010).

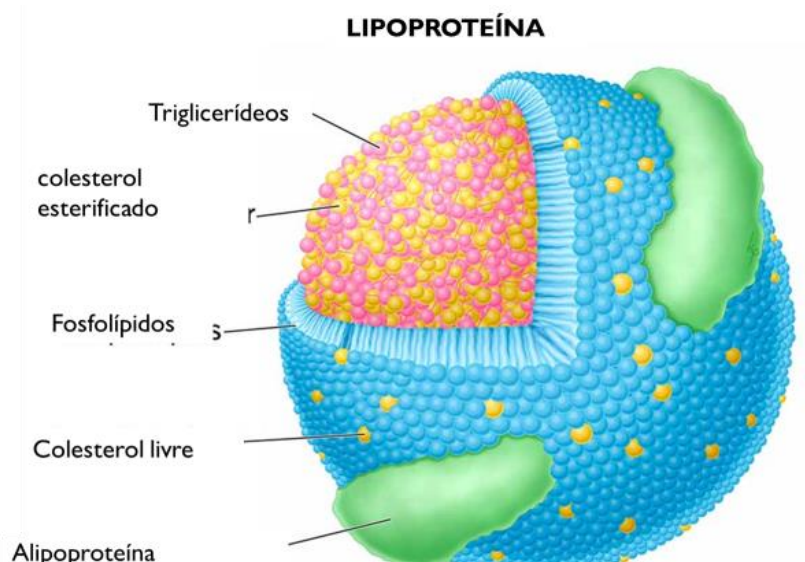
Triglicerídeos, colesterol e ésteres de colesterol não podem ser transportados no sangue como moléculas livres, porque são insolúveis em água. Então, estes lípidos ligam-se a proteínas e formam partículas macromoleculares esféricas designadas por lipoproteínas. As lipoproteínas, ilustradas na Figura 1, são partículas de emulsão lipídica e proteica que transportam lípidos na circulação sanguínea, e também são essenciais para a absorção, transporte e entrega de vitaminas lipossolúveis aos tecidos periféricos. As lipoproteínas são constituídas por colesterol, triglicerídeos, fosfolípidos e proteínas. As apolipoproteínas, proteínas presentes à superfície das lipoproteínas, são responsáveis pela estabilização da sua estrutura e são essenciais para o metabolismo lipídico. Em geral, são constituídas por uma única cadeia polipeptídica, frequentemente com uma estrutura terciária relativamente simples, e reconhecem recetores em diferentes localizações, aos quais se ligam, de forma a permitir a síntese e degradação de lípidos nas células (Axmann et al., 2021; Devlin, 2010).

O nosso organismo produz diferentes tipos de lipoproteínas, que diferem no tamanho, na proporção entre as quantidades de proteína e de gordura que contêm, e conseqüentemente

na densidade, como se pode ver na Figura 1. O aumento da concentração de determinadas lipoproteínas pode vir a ser prejudicial para o organismo, contudo algumas destas moléculas oferecem benefícios, nomeadamente para a proteção cardíaca (Bredfeldt et al., 2021; Vance & Vance, 2008).

### Figura 1

Molécula da lipoproteína (Modificado da referência Cleveland Clinic. *Lipoproteins* (<https://my.clevelandclinic.org/health/articles/23229-lipoprotein/>). Acesso em 19/08/2024



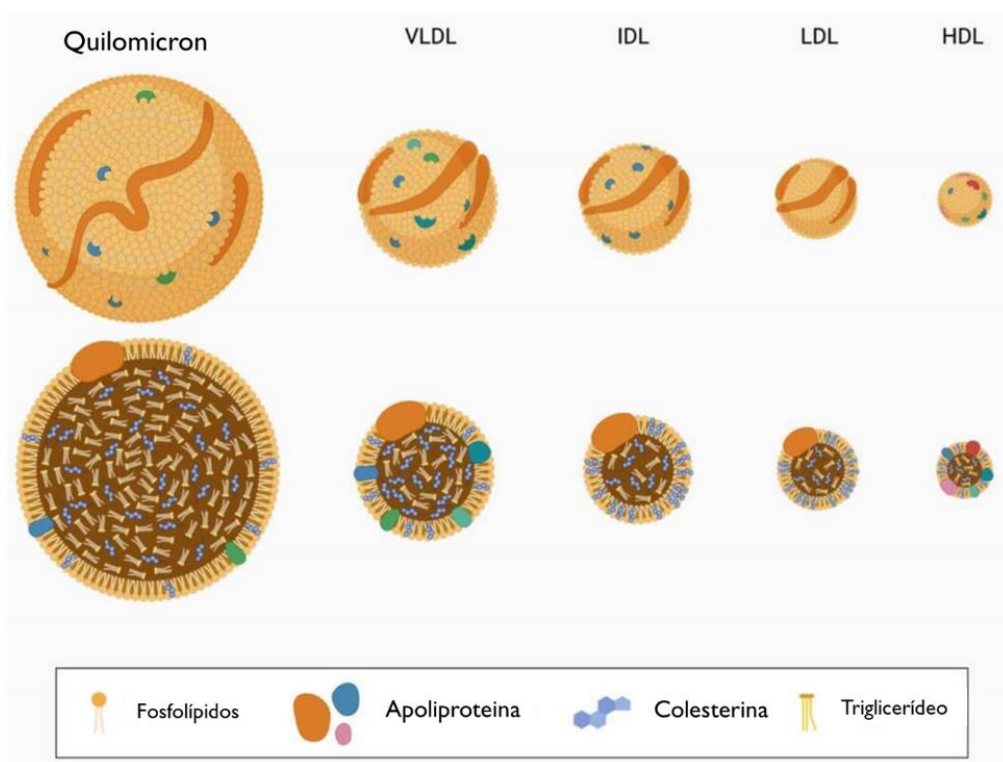
Os quilomícrons são partículas muito grandes produzidas pelas células intestinais a partir dos lípidos absorvidos na dieta, compostas por cerca de 85 a 95% de triglicerídeos e colesterol exógeno, fosfolípidos e proteínas, e transportam triglicerídeos e colesterol para os tecidos onde estes vão ser oxidados ou armazenados. No transporte dos quilomícrons até ao fígado, os triacilgliceróis são degradados pela lipoproteína lípase, originando ácidos gordos que são captados pelas células, e quilomícrons remanescentes. Estes últimos têm apoproteína E, pelo que são captados pelo fígado onde libertam colesterol e triglicerídeos (Devlin, 2010).

As lipoproteínas (Figura 2) de densidade muito baixa (VLDL) transportam triglicerídeos e, em menor grau, colesterol para os tecidos. As lipoproteínas de densidade intermediária (IDL), formadas quando as VLDL são hidrolisadas, são removidas pelo fígado ou convertidas em LDL. As lipoproteínas de baixa densidade (LDL), resultantes do metabolismo de VLDL e IDL, são as lipoproteínas mais ricas em colesterol. O LDL fornece colesterol aos tecidos extra-hepáticos, como as glândulas supra-renais e o tecido adiposo, sendo o restante captado pelo fígado, que tem recetor ApoB100, via endocítica.

Dentro desses tecidos, os ésteres de colesterol são hidrolisados para produzir colesterol livre, que é incorporado nas membranas celulares. Qualquer excesso de colesterol volta a ser esterificado por uma acil-CoA (colesterol aciltransferase) para armazenamento intracelular. O LDL remanescente, rico em colesterol e com baixos níveis de triacilgliceróis, torna-se potencialmente tóxico e deve ser removido da circulação. Há autores que defendem que uma parte significativa da complexidade do metabolismo das lipoproteínas está relacionada com a remoção desse colesterol LDL, antes que este possa causar danos ao sistema cardiovascular. O fígado é capaz de eliminar os restos de quilomícrons muito mais rapidamente do que as partículas de LDL, e parece provável que essa especificidade tenha evoluído porque os quilomícrons são aterogênicos (de Boer et al., 2018; Devlin 2010).

## Figura 2

Tamanho e composição das diferentes lipoproteínas (adaptada de DocCheckFlexikon. Lipoprotein. <https://flexikon.doccheck.com/de/Lipoprotein> . Acesso em 19/08/2024)



Nos macrófagos, os recetores de eliminação medeiam a captação de LDL danificado por oxidação ou outros meios, o que reduz a sua afinidade com o recetor de LDL. Como resultado, o colesterol pode acumular-se desregulado nos macrófagos, causando a hipercolesterolemia, o que pode ser um dos primeiros passos no desenvolvimento da aterosclerose (de Boer et al., 2018). Isso leva ao aumento da produção e ativação de

recetores do tipo Toll (TLR), bem como à proliferação de monócitos e neutrófilos originários do baço e da medula óssea. Além disso, há um aumento na produção de citocinas e quimiocinas, que podem exacerbar os mecanismos da resposta inflamatória sistémica. As alterações nos níveis plasmáticos de colesterol podem influenciar a resposta inflamatória do organismo, potenciando os processos disbióticos nos biofilmes orais provocando uma perda da homeostasia na região, especialmente no periodonto de proteção (Vivacqua & Guimarães, 2023).

A lipoproteína de alta densidade (HDL), conhecida vulgarmente por "colesterol bom" transporta o colesterol de volta para o fígado, onde este é eliminado do organismo, daí o facto de níveis elevados de HDL reduzirem o risco de doenças cardiovasculares (Devlin, 2010). A medição do colesterol associado ao HDL é frequentemente utilizada como um método padrão para avaliar o risco cardiovascular e pode ser relevante para doenças não vasculares, como a degeneração macular relacionada com a idade, embora muitos outros fatores também estejam envolvidos. O HDL maduro é o mais complexo e diversificado das lipoproteínas, pois contém muitos constituintes proteicos diferentes, cujo principal objetivo é permitir a secreção de colesterol das células, a esterificação do colesterol no plasma, a transferência de colesterol para outras lipoproteínas e o retorno do colesterol dos tecidos periféricos ao fígado, função esta extremamente importante. Além disso, o HDL passa por uma remodelação dinâmica constante ao longo do seu ciclo de vida de 4 a 5 dias. Este processo é conhecido como "transporte reverso de colesterol", pois pode eventualmente levar à eliminação do seu excesso. No que diz respeito ao metabolismo dos triacilgliceróis, o HDL facilita a ativação da lipase lipoproteica, transfere triacilgliceróis entre diferentes classes de lipoproteínas e auxilia na remoção dos restos de quilomícrons e VLDL enriquecidos em triacilgliceróis (Cho, 2022).

## **1.2. Doenças do metabolismo do colesterol e a saúde oral**

A alimentação desempenha um papel crucial na vida humana, sendo fundamental para a sobrevivência e influenciando diretamente o funcionamento do organismo, nomeadamente a saúde oral. O consumo frequente de determinados alimentos pode aumentar o risco de algumas doenças sistémicas como diabetes mellitus (DM), doenças cardiovasculares, dilepidemias, neoplasias, entre outras. A nível da cavidade oral, uma dieta alimentar pouco equilibrada pode potenciar lesões como cancro, doença periodontal, cáries, xerostomia, entre outros distúrbios, porém uma alimentação mais

saudável tem um potencial preventivo no desenvolvimento dessas enfermidades (Veladas, 2020). Relativamente ao impacto sistémico da inflamação, os níveis elevados de colesterol podem estar frequentemente associados a condições inflamatórias, que podem afetar a saúde oral, contribuindo especialmente para o desenvolvimento de doenças periodontais (Kote et al., 2010).

Os níveis elevados de colesterol estão frequentemente associados a condições inflamatórias, que podem afetar a saúde oral e dessa forma contribuir, especialmente, para o desenvolvimento ou agravamento de doenças periodontais, entre outras (Kote et al., 2010). Gulati et al (2020) afirmaram que o colesterol é um lípido essencial, que desempenha um papel crucial em diversas funções biológicas. O metabolismo do colesterol, regulado principalmente pelo fígado, que controla a homeostase do colesterol através da síntese endógena e do transporte em lipoproteínas (Kälin et al., 2020), está intimamente ligado à saúde geral, incluindo a saúde oral. O metabolismo do colesterol afeta a estrutura e a função das membranas celulares e pode influenciar a progressão de doenças periodontais e outras condições orais (Gulati et al., 2020). O colesterol é vital na composição das membranas celulares, inserindo-se nas bicamadas lipídicas, onde interage com fosfolípidos e outras moléculas lipídicas, de forma a regular a permeabilidade da membrana a iões e solutos (Kälin et al., 2020). As alterações na composição lipídica da membrana podem afetar a adesão celular e a resposta inflamatória, fatores relevantes para a saúde oral (Simons & Toomre, 2000). Contudo, outras patologias podem também afetar negativamente a saúde oral, tais como a obesidade, a síndrome metabólica (SM) ou a hipertensão arterial sistémica (HAS).

Na obesidade, a inflamação crónica é caracterizada por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ , a interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e a interleucina-6 (IL-6), produzidas principalmente por macrófagos derivados do tecido adiposo e pelo próprio tecido adiposo (Kershaw & Flier, 2004; Wang & He, 2018). Além disso, vários fatores podem agravar o processo inflamatório, sendo de referir: os ácidos gordos não esterificados, que podem induzir inflamação através de mecanismos como a modulação da produção de adipocinas ou a ativação dos recetores do tipo Toll (TLR); o excesso de nutrientes e a expansão dos adipócitos, potenciais causadores de stresse no retículo endoplasmático; e a hipoxia no tecido adiposo hipertrofiado, capaz de estimular a expressão de genes inflamatórios e ativar as células imunitárias (De Heredia et al., 2012). Por outro lado, a periodontite, inflamação crónica resultante de uma resposta imunitária

complexa desencadeada e mantida por elementos microbianos persistentes na cavidade oral, causa danos locais e efeitos sistêmicos, havendo uma potencial interação entre esta patologia oral e a inflamação sistêmica observada aquando da ocorrência da obesidade (Cavalla et al., 2021). Segundo Reytor-González et al. (2024) a obesidade e a doença periodontal possuem uma relação bidirecional complexa. Uma vez que o excesso de gordura corporal está ligado diretamente a doenças sistêmicas, pode levar à inflamação persistente, prejudicando a saúde periodontal. Os processos patológicos de ambas as condições, como a inflamação e stresse oxidativo, acentuam negativamente o estado de saúde, nomeadamente a saúde oral.

As doenças orais, tais como a periodontite, a cárie dentária e o cancro, estão também associadas à síndrome metabólica (SM), um conjunto de condições que inclui a obesidade abdominal, a hiperglicemia, a hipertensão e a dislipidemia (Blanquet et al., 2019; Sun et al., 2012). A ligação entre doenças orais e condições sistêmicas é sugerida devido a fatores de risco comuns, ao biofilme subgingival que alberga bactérias Gram-negativas e ao periodonto de proteção e sustentação que serve como reservatório de citocinas (Fabiani et al., 2019; Gobin et al., 2020; Joseph et al., 2019). Por outro lado, um estudo abrangente com quase 12.000 adultos dentados permitiu associar a doença periodontal e a HAS. Foi encontrada uma relação linear positiva entre a pressão arterial sistólica e a doença periodontal severa em indivíduos de meia-idade. Outros estudos também sugeriram valores mais elevados de pressão arterial em indivíduos com falta parcial ou total de dentes, uma vez que a doença periodontal é a principal causa da perda de dentes entre adultos. Condições específicas, tais como inflamação, bacteremia, resposta imune e SM, associadas a fatores de risco clássicos, contribuem para o desenvolvimento da doença periodontal. Por sua vez, a doença periodontal também pode apresentar disfunção endotelial e vascular, o que pode levar ao aumento da pressão arterial. É interessante observar que tanto a doença periodontal, como a hipertensão, partilham fatores de risco cardiovascular comuns, o que reforça a associação entre ambos os distúrbios (Macedo & Vilela-Martin, 2014; Taguchi et al., 2004; Tsakos et al., 2010; Völzke et al., 2006).

O aumento da expectativa de vida, decorrente dos avanços médicos e tecnológicos, tem levado ao aumento de doenças crónicas, que assumem um papel predominante nos problemas de saúde da população (Azevedo et al., 2020). Por outro lado, ao longo da história, têm ocorrido grandes alterações na alimentação, muitas vezes forçadas por alterações económicas e/ou mudanças climáticas. A mudança do comportamento ao

longo da vida, nomeadamente o aumento do consumo de açúcar, a introdução de alimentos processados e os novos padrões alimentares, tem vindo a ser observado nos últimos anos, sendo importante compreender e estudar as consequências dessas mudanças na saúde geral e oral. A dieta aterogénica, ou rica em gordura promove a hiperlipidemia, um estado com perfil lipídico anormal caracterizado por concentrações plasmáticas elevadas de triglicédeos e/ou níveis elevados de colesterol total (CT) e de lipoproteína de baixa densidade (LDL), e/ou concentrações reduzidas de lipoproteína de alta densidade (HDL) (Veladas, 2020; De Angelis et al., 2023).

A hipercolesterolemia, caracterizada pelo aumento dos níveis de colesterol no sangue, contribui para a acumulação deste esterol em macrófagos e noutras células do sistema imunológico. Isso leva ao aumento da produção e ativação de recetores do tipo Toll (TLR), bem como à proliferação de monócitos e neutrófilos originários do baço e da medula óssea. Além disso, há um aumento na produção de citocinas e quimiocinas, que podem exacerbar os mecanismos da resposta inflamatória sistémica. As alterações nos níveis plasmáticos de colesterol podem influenciar a resposta inflamatória do organismo, potenciando os processos disbióticos nos biofilmes orais (Vivacqua & Guimarães, 2023).

A hipocolesterolemia, por sua vez, é caracterizada por níveis de colesterol total. Isto significa que o nível de LDL é mais baixo do que o de 95% da população. A hipocolesterolemia pode ser primária ou secundária. A hipocolesterolemia primária (PHC) abrange a hipobetalipoproteinemia primária (PHBL), um grupo de doenças hereditárias caracterizadas por níveis plasmáticos muito baixos de colesterol LDL e apolipoproteína B (ApoB). As causas secundárias e não genéticas de hipocolesterolemia incluem estados catabólicos elevados, decorrentes de malignidade, doença hepática crónica, anorexia ou hipertiroidismo, má absorção, dietas muito restritivas, uso de medicamentos hipolipemiantes e um estilo de vida primitivo de caçador-recolector (Rizos et al., 2011).

Apesar das poucas publicações da influência dos níveis de colesterol sobre a cavidade oral, sabe-se que este composto é componente essencial das membranas celulares, incluindo as células da mucosa oral, e que os seus níveis podem comprometer a integridade das membranas celulares, afetando a saúde dos tecidos orais. Por outro lado, os níveis de triglicédeos, quando não controlados, atuam negativamente no sistema imunológico, levando a uma menor densidade mineral e comprometendo a saúde dos ossos com um risco aumentado de osteoporose e de possíveis fraturas ósseas. Sob

condições de hiperlipidemia, as partículas lipídicas ligadas às proteínas passam através da parede endotelial até ao nível subendotelial, onde são capturadas e oxidadas por espécies reativas de oxigénio (ROS) produzidas por células musculares lisas e macrófagos próximos metabolicamente ativos. Um fenómeno semelhante ocorre no osso osteoporótico humano, com partículas lipídicas ligadas a proteínas oxidadas coletadas nos níveis perivascular e subendotelial. Os osteoblastos também podem modificar oxidativamente as partículas lipídicas ligadas às proteínas. Desta forma, níveis elevados de colesterol podem levar a um desequilíbrio nos processos de remodelação óssea, reduzindo a massa óssea através do aumento da atividade e diferenciação dos osteoclastos (De Angelis et al., 2023).

Com base nos efeitos prejudiciais da hiperlipidemia no tecido ósseo, ocorre a hipótese desta poder interferir no processo de incorporação dos enxertos ósseos e na terapia da consolidação dos implantes osseointegráveis e na sua manutenção ao longo do tempo. É imperioso que, para a cicatrização dos enxertos e a efetivação da osseointegração, as células protetoras do tecido gengival e do tecido ósseo estejam em perfeita homeostasia confiando a capacidade para a adequada nutrição sanguínea na região tratada, já que a saúde do tecido ósseo é fundamental para o sucesso destes procedimentos (Renvert & Polyzois 2015).

O aumento do número de pacientes diagnosticados com hiperlipidemia apresenta um desafio significativo devido à necessidade de realizar um grande número de procedimentos médicos, cujos resultados clínicos podem ser comprometidos por este distúrbio metabólico, gerador do processo inflamatório. Isso pode levar a um aumento nas falhas terapêuticas e afetar negativamente a eficácia dos tratamentos (Choukroun et al., 2014).

Há também evidências que o número de obturações de canais radiculares está diretamente associado às concentrações de triglicerídeos e de colesterol, nomeadamente das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), e ao diâmetro e número de partículas destas lipoproteínas. Há ainda uma associação positiva entre as concentrações de colesterol e os pacientes portadores de cáries, com o aumento das concentrações de colesterol, triglicerídeos, piruvato, leucina, valina, fenilalanina e glicoproteínas nos pacientes com bolsas periodontais mais profundas (Salminen et al., 2024).

Outra condição odontológica influenciada pelos altos níveis de colesterol é o edentulismo, definido como a perda total dos dentes naturais, sendo um problema de saúde pública no

Brasil e no mundo pela sua alta prevalência, que acarreta uma série de consequências adversas para a saúde oral e geral. Entre estas, destacam-se prejuízos funcionais, nutricionais, estéticos, psicológicos e sociais, os quais podem afetar negativamente a qualidade de vida e a autoestima do indivíduo. Além disso, o edentulismo está associado a um maior risco de desenvolvimento de doenças sistêmicas, especialmente de origem cardiovascular e metabólica, aumentando consequentemente o risco de mortalidade. Considera-se por isso que há necessidade de desenvolvimento de estratégias de promoção em educação em saúde oral entre as populações de risco, como forma de reduzir o edentulismo e promover um aumento da qualidade de vida dessas pessoas (Izaque et al., 2021).

Tal como referido anteriormente, altos níveis de colesterol estão associados a um aumento da inflamação sistêmica, o que pode afetar negativamente a saúde periodontal. A periodontite, uma doença inflamatória crônica que afeta os tecidos de suporte dos dentes, é uma das principais causas de perda dentária em adultos. Estudos sugerem que indivíduos com dislipidemia (níveis anormais de lípidos no sangue) têm maior risco de desenvolver periodontite devido ao aumento da resposta inflamatória. A aterosclerose, caracterizada pela acumulação de placas nas artérias, é frequentemente associada a altos níveis de colesterol, sendo uma condição que pode levar a uma diminuição do fluxo sanguíneo, provocando uma desarmonia no biofilme, alteração do pH salivar e inclusive inflamação nas gengivas, comprometendo a saúde periodontal. O fluxo sanguíneo inadequado pode resultar numa resposta imunológica enfraquecida e em maior suscetibilidade a infecções periodontais, contribuindo para a perda do suporte ósseo ao dente e originar edentulismo (Choi et al., 2015; Demmer & Desvarieux, 2006).

Pesquisas epidemiológicas têm demonstrado uma correlação significativa entre altos níveis de colesterol e edentulismo. Por exemplo, um estudo longitudinal revelou que indivíduos com níveis elevados de colesterol apresentavam maior incidência de perda dentária ao longo de um período de 10 anos. Os mecanismos biológicos que ligam o colesterol alto ao edentulismo incluem a disfunção endotelial e o stresse oxidativo. Ambos os fatores podem afetar a saúde periodontal, levando à degradação dos tecidos periodontais de proteção e suporte dos dentes (Katz et al., 2017).

A periodontite apical (PA), por sua vez, é uma condição inflamatória crônica que afeta os tecidos ao redor das raízes dos dentes. A sua origem envolve interações complexas entre a microbiota presente no canal radicular, fatores de virulência microbiana, como toxinas,

e a resposta imunológica do hospedeiro. A PA pode-se manifestar de diversas formas, desde casos assintomáticos, em dentes sem lesão, apenas diagnosticados por meio de radiografias onde se observam áreas radiolúcidas periapicais, até situações sintomáticas, caracterizadas por dor e formação de abscesso, que podem induzir uma resposta inflamatória sistêmica. A prevalência global de PA e de tratamentos endodônticos em adultos é considerável, com uma média de uma lesão periapical e dois tratamentos endodônticos por paciente. A PA está associada a alterações no metabolismo lipídico, incluindo aumento dos níveis de LDL e diminuição dos níveis de HDL. A PA pode de facto influenciar negativamente o metabolismo do colesterol, aumentando o risco de dislipidemias e doenças cardiovasculares. Desta forma, é crucial desenvolver estratégias de promoção e educação em saúde oral, especialmente entre as populações de risco, com ênfase na atenção aos cuidados de saúde primária. A manutenção de uma boa saúde bucal é essencial para evitar problemas dentários e, conseqüentemente, promover a saúde geral, incluindo a saúde metabólica e cardiovascular (Al-Abdulla et al., 2023).

É ainda importante referir que a desproporção entre o tipo de ácidos gordos ingeridos pode, também, estar relacionada com doenças do colesterol. Uma dieta desequilibrada, rica em ácidos gordos ómega-6 e pobre em ómega-3, está associada a níveis elevados de colesterol LDL e triglicéridos, contribuindo para a hiperlipidemia e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Este perfil lipídico desfavorável pode afetar negativamente a saúde oral, exacerbando condições inflamatórias como a periodontite, além de comprometer a eficácia dos processos biológicos da osseointegração em implantes dentários e contribuir para o desenvolvimento da doença peri-implantar. Neste aspeto, é importante desenvolver estratégias que promovam uma alimentação equilibrada, rica em ácidos gordos ómega-3, para melhorar o perfil lipídico e reduzir a incidência de problemas relacionados com a saúde oral e doenças do colesterol (Secchi et al., 2019).

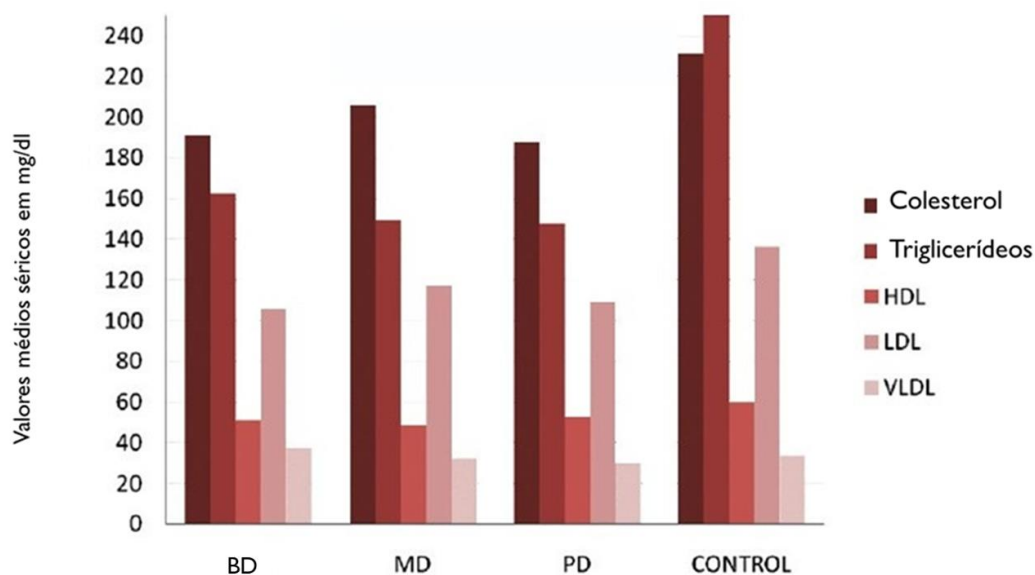
As estatinas, usadas na redução dos níveis de colesterol, podem também ser benéficas para a saúde oral, graças à sua atividade antimicrobiana e anti-inflamatória (Tahamtan et al., 2020). No entanto, o uso destes medicamentos pode ter efeitos colaterais como a xerostomia, que é a diminuição do fluxo salivar, essencial para a manutenção do pH salivar, potenciando o aparecimento de cáries, doença gengival, periodontal e peri-implantar (Zhang et al., 2016).

Embora haja poucos estudos, parece existir também uma interação entre a

hipocolesterolemia e a saúde oral. Por exemplo, Chawda et al (2021) investigaram a relação entre os níveis de lípidos no sangue e o risco de desenvolvimento de cancro oral. Este estudo mostrou que os níveis de triglicerídeos, CT e HDL são significativamente mais baixos em pacientes com cancro oral em comparação com o grupo controle, enquanto os valores de LDL e VLDL não apresentaram diferenças significativas. Uma vez que se observou uma relação inversa entre os níveis lipídicos e a ocorrência de cancro oral, baixos níveis de lípidos plasmáticos podem servir como um indicador útil para detetar alterações iniciais associadas ao processo neoplásico, conforme mostrado na Figura 3.

### Figura 3

*Níveis médios do perfil lipídico sérico em pacientes com cancro oral e em indivíduos do grupo controle (Chawda et al., 2021)*



BD – carcinoma bem diferenciado; MD – carcinoma moderadamente diferenciado; PD – carcinoma pobremente diferenciado.

O estudo de Acharya et al (2016) investigou o perfil lipídico sérico em pacientes com carcinoma espinocelular oral (CECO). Os resultados mostraram que ao longo do desenvolvimento e progressão do CECO, os níveis de lípidos séricos encontravam-se reduzidos. Constatou-se também que os pacientes que fumavam tabaco tinham níveis séricos de colesterol total, LDL e triglicerídeos estatisticamente menores, em comparação com os não fumadores, concluindo-se que o tabaco exacerba a redução dos níveis de colesterol.

Existem estudos em peixes-zebra (zibrafish) que apontam para mutações ou inibições da via de síntese do colesterol resultando em variados fenótipos, como defeitos no desenvolvimento do sistema nervoso central, migração anormal de oligodendrócitos, edema cardíaco, alterações na pigmentação e anomalias craniofaciais (Quintana et al., 2017). Neste estudo os autores relacionam oito síndromes humanas distintas causadas por mutações na via de síntese do colesterol. Um subconjunto desses distúrbios, no qual se inclui a Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS), está associado à dismorfia facial. No entanto, os mecanismos moleculares e celulares que causam esses defeitos faciais ainda não são totalmente compreendidos, principalmente devido às múltiplas funções envolvidas na via de síntese do colesterol (Bartzela et al., 2017). Mutações nos genes das enzimas envolvidas na biossíntese do colesterol, como a DHCR7 e a SC5D, estão associadas a distúrbios do desenvolvimento, caracterizados por deformidades craniofaciais, sendo bons indicadores para futuro alvo de tratamento (Iwaya et al., 2024).

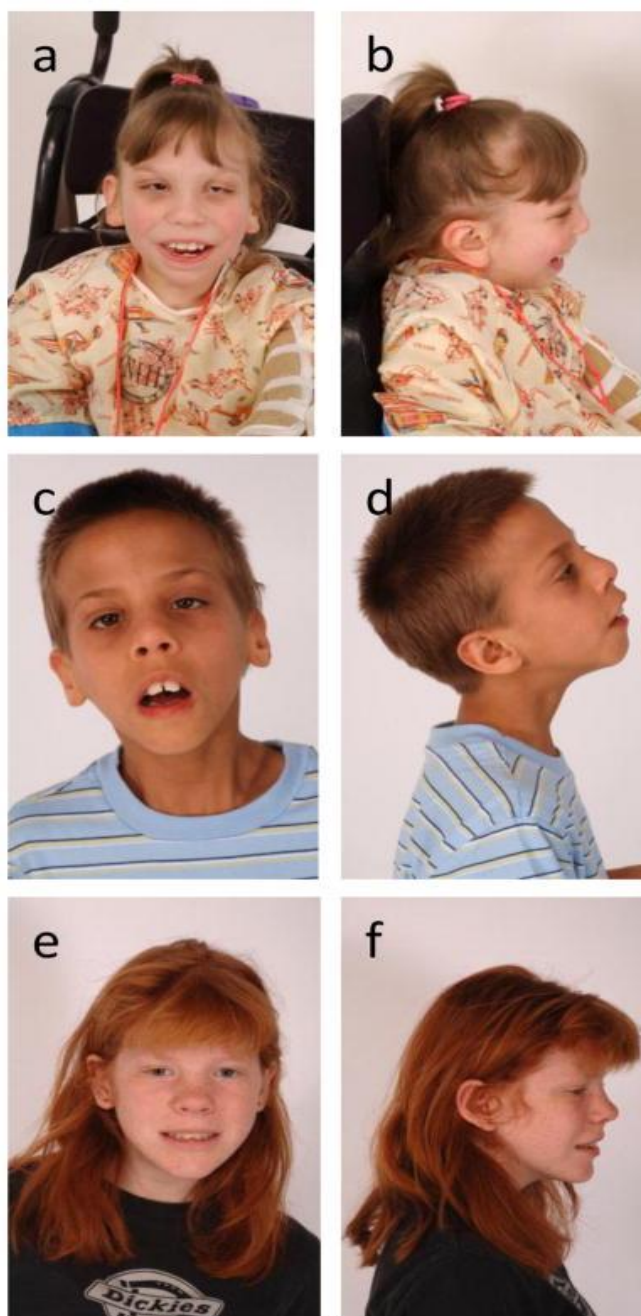
A SLOS é uma condição hereditária com padrão autossômico recessivo, que resulta de um defeito metabólico na conversão do 7-desidrocolesterol em colesterol, o que causa a acumulação de 7-desidrocolesterol e, frequentemente, a deficiência em colesterol (Bianconi et al., 2015). Embora os níveis de colesterol sérico sejam normalmente baixos, podem ocasionalmente situar-se dentro dos valores normais (Tint et al., 1994). As características craniofaciais dos indivíduos com esta síndrome incluem microcefalia, estreitamento bitemporal, ptose, nariz curto com narinas antevertidas, orelhas baixas e retrovertidas, problemas oculares como hipertelorismo, queixo pequeno e micrognatia, como ilustrado na Figura 4 (Bartzela et al., 2017; Nowaczyk & Wassif, 2020).

As manifestações orais comuns em pacientes com SLOS incluem fendas no palato duro e/ou mole, língua pequena, cristas alveolares largas e micrognatia. A fenda palatina ocorre em 40 a 50% das pessoas com SLOS. Os bebês com esta síndrome que apresentam fenda palatina, têm frequentemente dificuldade em sugar e engolir, o que pode resultar em desnutrição. A hiperplasia vertical excessiva do maxilar e a protrusão dos dentes anteriores superiores causam um fecho labial incompleto. A rotação posterior excessiva da mandíbula, um ramo ascendente curto e um corpo mandibular curto podem estar presentes. Os indivíduos afetados por SLOS podem ter todas essas características clínicas ou apenas sintomas ligeiros, como comprometimento do crescimento, características faciais dismórficas subtis, sindactilia dos dedos dos pés e dificuldades de aprendizagem (Antoniades et al., 1994; Curry et al., 1987; Muzzin & Harper, 2003). Foram

documentados relatados de melhoras após o início da suplementação de colesterol, mas estas não incluem a saúde oral dos pacientes. Desta forma deve-se garantir tratamento odontológico curativo e preventivo, sendo fundamental que o cuidador de um indivíduo gravemente afetado por SLOS receba orientações sobre autocuidado oral adequado e prevenção de doenças dentárias (Muzzin & Harper., 2003).

#### Figura 4

*Vistas de frente e de perfil de casos graves (1a, 1b), clássicos (1c, 1d) e ligeiros (1e, 1f). As características craniofaciais incluem microcefalia, estreitamento bitemporal, hipoplasia da face média, nariz pequeno e arrebicado, ptose, estrabismo, perfil facial plano e micrognatia (fonte da figura: Bianconi et al., 2015)*



O objetivo deste estudo consiste em investigar a possível relação entre as doenças do metabolismo do colesterol e a saúde oral, visando compreender como estes distúrbios podem influenciar condições orais, tais como o surgimento das doenças gengivais e periodontais, o desenvolvimento das cáries dentárias, a possível interferência no processo de osseointegração de implantes dentários, entre outros.

## 2. Desenvolvimento

### 2.1. Metodologia

Este trabalho seguiu os critérios de uma revisão de literatura integrativa, que é desenvolvida a partir de materiais científicos já elaborados, como artigos, teses, monografias, entre outros, permitindo conjugar dados da literatura empírica e teórica de forma a definir e rever conceitos, teorias e metodologias relativas ao tema do estudo.

A escrita do trabalho foi conduzida com base no guia de revisão da literatura sustentado no modelo de estratégia PICO, descrita no Quadro 1, de forma a dar resposta à questão: Qual a influência das alterações do metabolismo do colesterol na saúde oral?

Propôs-se a seguinte hipótese: Pacientes com alterações metabólicas do colesterol apresentam maior risco de problemas a nível da saúde oral, em comparação com pacientes sem estas alterações, devido a alterações nos processos biológicos que afetam os tecidos orais e à resposta ao tratamento odontológico.

A hipótese sugere que as alterações no metabolismo, como as dislipidemias, podem ter um impacto significativo na saúde oral. Isso pode ocorrer por meio de mecanismos como a alteração na permeabilidade da membrana plasmática e na resposta inflamatória, mudanças na composição e volume da saliva, na alteração no endotélio dos vasos sanguíneos, e uma maior predisposição a infeções e doenças periodontais. Comparar pacientes com e sem esses problemas metabólicos ajudará a elucidar a extensão dessas interferências e a importância de adaptar os procedimentos odontológicos para atender às necessidades específicas dos mesmos.

#### Quadro 1

*Estratégia PICO delineada para a Revisão Sistemática com a construção da estratégia de pesquisa*

Acrônimo	Definição	Características
P	Paciente, população, problema a ser estudado	Pacientes com alterações metabólicas
I	Intervenção	Procedimentos odontológicos
C	Comparação, controlo	Pacientes sem problemas metabólicos
O	Outcome, desfecho	Interferências do metabolismo na saúde oral

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

### **2.1.1. Critérios de inclusão e exclusão**

Os critérios de inclusão integram artigos que contemplam a temática, com resultados de estudos em humanos e animais, e textos completos disponíveis nos idiomas inglês, espanhol e português. O período temporal adotado na pesquisa bibliográfica foi de 10 anos (2015 a 2024), a fim de obter informações atualizadas sobre a temática. No entanto, sempre que a pertinência de publicações mais antigas para o trabalho foi significativa, alargou-se o intervalo temporal. Os critérios de exclusão para a busca incluíram estudos que não possuíam resumo para análise, materiais de literatura cinzenta (monografias, teses e anais de eventos) e estudos duplicados.

### **2.1.2. Estratégias de pesquisa**

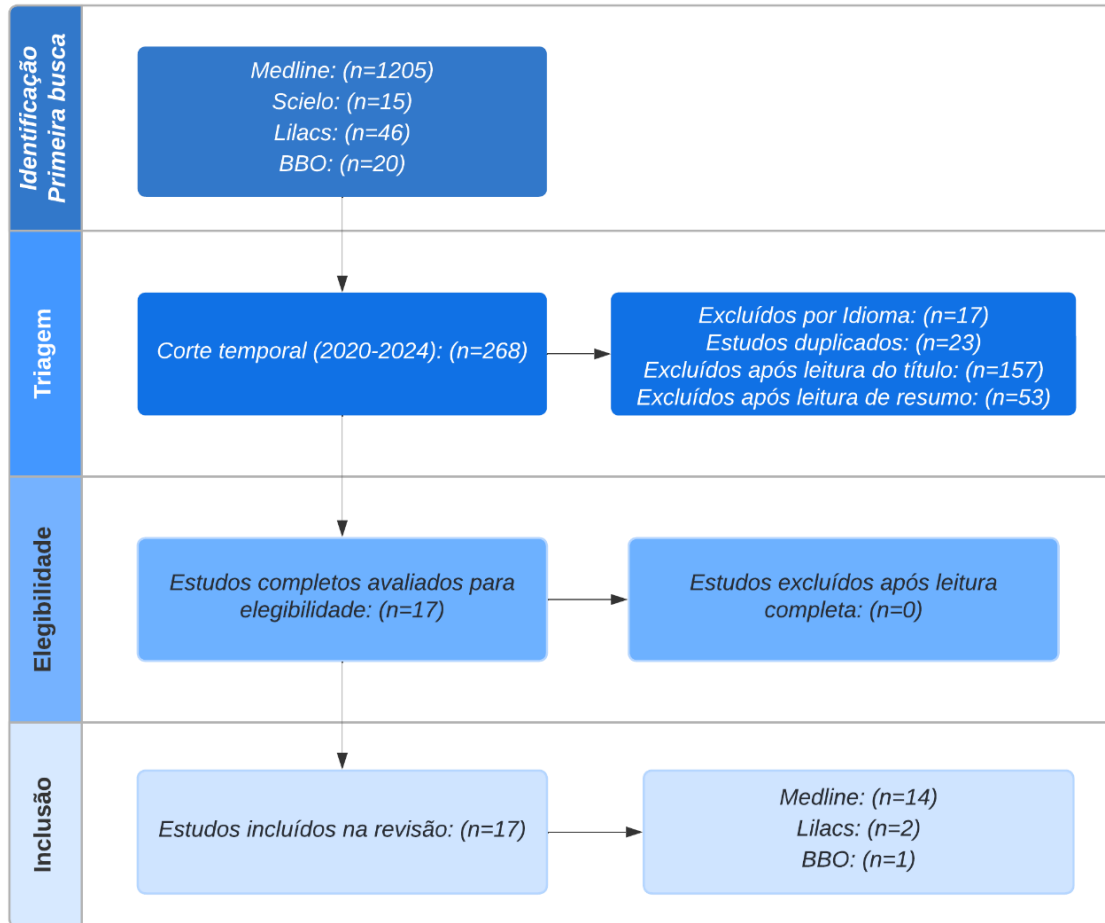
Estudos sobre a temática foram pesquisados nas plataformas Scientific Electronic Library Online (SciELO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MedLine/PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO), todos com interface com a biblioteca virtual de saúde (BVS). A pesquisa foi realizada no período de abril a agosto de 2024, utilizando os seguintes Descritores de Ciências da Saúde (DeCS): "oral health", "cholesterol metabolism", "oral manifestations" e "cholesterol disease", com os marcadores booleanos "AND" e "OR" para as combinar..

### **2.1.3. Seleção e avaliação dos estudos**

As publicações selecionadas foram lidas na íntegra, de forma minuciosa, analisando o conteúdo, que foi registrado de forma sintetizada sempre que as informações tinham grande relevância para o tema. Foram encontrados no total 1286 publicações nas plataformas anteriormente referidas. Após a exclusão inicial de 1018 publicações que não se referiram ao tema e ao limite temporal, restaram de 268 publicações, não se consideraram outras 17 pelo idioma não ser nenhum dos anteriormente referidos, 23 por serem estudos duplicados, 157 após a leitura dos títulos e ainda 53 após a leitura dos resumos lidos, selecionando-se 17. O processo de seleção e inclusão dos estudos pode ser observado no fluxograma (Figura 5).

**Figura 5**

*Fluxograma de inclusão e exclusão dos estudos da revisão da literatura integrativa*



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

## 2.2. Resultados

Para a redação dos resultados desta revisão integrativa, foram usados 17 estudos realizados em diversos países, dos diversos continentes, com uma distribuição variada. Em termos de quantidade, a Ásia, com 7 estudos, apresentou o maior número de publicações, relativos a países como China, Índia, Coreia do Sul e do Norte, Turquia e Irão, seguida pela Europa com o Reino Unido, Itália, Portugal e Finlândia, num total de 6 estudos. As Américas tiveram menos estudos, num total de 4, um no Brasil, um na Argentina, um em Cuba e um nos Estados Unidos (

Quadro 2). Esta distribuição ilustra uma ampla variedade geográfica e acadêmica dos estudos realizados sobre o assunto, evidenciando a relevância global da pesquisa na área de saúde oral e fatores associados.

**Quadro 2**

*Apresentação das principais características dos estudos usados nos resultados desta revisão integrativa*

Cód.	Estudo Autores (ano)	Metodologia	Base de dados	País	Pacientes	Período
A01	Ayoobi et al. (2023)	PR	MedLine	Irã	8.682	NR
A02	Al-Abdulla et al. (2023)	PR	MedLine	Inglaterra	37	2 anos
A03	Campos (2019)	PR	BBO	Brasil	488	8 anos
A04	De Angelis et al. (2023)	PR	MedLine	Itália	93	3 anos
A05	Doble et al. (2023)	PR	MedLine	Reino Unido	121	14 meses
A06	Ghanem et al. (2024)	PR	MedLine	Hungria	5.603	1 ano
007	Ilisástigui et al. (2021)	PR	Lilacs	Cuba	1.200	2 anos
A08	Khan & Mobin (2023)	RE	MedLine	Estados Unidos	7.042	3 anos
A09	Qiao et al. (2024)	PR	MedLine	China	13.932	4,2 anos
A10	Salminen et al. (2024)	PR	MedLine	Finlândia	4.116	11 anos
A11	Secchi et al. (2019)	PR	Lilacs	Argentina	113	3 anos
A12	Silva (2022)	PR	MedLine	Portugal	1064	1 ano
A13	Song, Kim, Kim (2020)	PR	MedLine	Coreia do Sul	65.078	5. 19 anos
A14	Tran et al. (2023)	PR	MedLine	Coreia do Norte	5	NR
A15	Zhang et al. (2016)	RE	MedLine	Turkey	123	NR
A16	Acharya et al (2016)	PR	MedLine	India	90	3 anos
A17	Chawda et al (2011)	PR	MedLine	India	30	NR

*Nota.* RE: Retrospectivo; PR: Prospetivo; NR: Não Relatado.

A maioria dos estudos (82,35%), foi consultada na plataforma de pesquisas MedLine, uma base de dados amplamente reconhecida em ciências da saúde e frequentemente utilizada para pesquisas médicas e biomédicas. Outra plataforma de pesquisa de dados utilizada foi a Lilacs, que inclui literatura científica na área da saúde na América Latina e Caribe, contribuindo com dois estudos (11,76%). Apenas um estudo (5,88%) foi obtido

da base de dados BBO, especializada em publicações relacionadas com a odontologia. A predominância de estudos da MedLine reflete a sua vasta cobertura e relevância na pesquisa biomédica, enquanto as outras bases de dados ofereceram estudos específicos de diferentes regiões e áreas de pesquisa.

A maioria destes estudos (15, correspondendo a 88,23%) foi conduzida de forma prospetiva, uma vez que os participantes foram acompanhados ao longo do tempo, observando-se o desenvolvimento de condições ou desfechos específicos. Os únicos estudos realizados de forma retrospectiva foram os de Zhang et al. (2016) e de Khan e Mobin (2023), ou seja, nestes 2 casos foram utilizados dados recolhidos em registos efetuados no passado, analisando-se eventos que já ocorreram. Desta forma, esta distribuição mostra uma predominância de estudos prospetivos na literatura consultada, como se pode observar no Quadro 2. Neste quadro também se apresentam as principais características dos estudos mencionados anteriormente, incluindo os códigos (Cód.) atribuídos aos estudos, a autoria e ano dos mesmos, a metodologia utilizada (RE: Retrospectivo; PR: Prospetivo; NR: Não relatado), a base de dados, o país, o número de pacientes que participaram no estudo e o período em que este decorreu ou foi analisado. Nos estudos selecionados foram descritos os diagnósticos, o impacto alimentar (IA) e/ ou a alteração biológica (AB), bem como os principais resultados (cf. Quadro 3). Na análise dos 17 estudos, encontraram-se relações entre hipercolesterolemia/hiperlipidemia e periodontite, diabetes mellitus, hipertensão arterial/doenças cardiovasculares, perda dentária e saúde peri-implantar. Relativamente à SM, foram observadas relações com periodontite apical crónica, doença periodontal e perda dentária. No que diz respeito à obesidade, foram realizados estudos apenas com relação à doença periodontal. Finalmente, sobre hipocolesterolemia, foram incluídos dois estudos que investigaram o carcinoma espinocelular oral (CECO) e os níveis lipídicos. A maior parte dos estudos (8 dos 17, o que corresponde a 47,05%), centraram-se na relação entre a doença periodontal e o as alterações do metabolismo do colesterol.

No que diz respeito ao número de pacientes incluídos nos estudos, este variou entre 5 e 65.078, demonstrando uma grande variabilidade no critério de seleção de amostras. Os estudos com o maior número de participantes foram o estudo de Song et al. (2020) na Coreia do Sul, que incluiu 65.078 participantes, e o estudo de Qiao et al. (2024) na China, que contou com 13.932 indivíduos. Em contraste, estudos como os Tran et al (2023), na Coreia do Norte, e Chawda et al. (2011), na Índia, apresentaram um número reduzido de

participantes, o que representa uma limitação na análise comparativa de resultados e dos possíveis impactos.

Dos resultados principais dos estudos destacam-se as associações entre fatores como colesterol alto, hipertensão, obesidade e as doenças periodontais, assim como colesterol baixo como possível indicador de cancro oral. A falta de dados específicos sobre o tempo de acompanhamento e sobre dados demográficos mais completos dos participantes são fatores que limitaram a capacidade de generalizar os resultados e mostra a necessidade de mais pesquisas com desenhos mais robustos.

Três trabalhos incluíram simultaneamente estudo da influência do impacto alimentar e das alterações biológicas nos resultados. O impacto alimentar foi analisado em apenas 4 dos 17 estudos selecionados, representando 23,53% de todos os artigos incluídos. As alterações biológicas foram investigadas em 7 dos 17 estudos, totalizando 41,18% dos estudos. Na análise dos resultados obtidos, é importante ressaltar que as alterações biológicas e o impacto alimentar na saúde oral são de fundamental importância para uma melhor compreensão das condições periodontais e das suas interações com outras condições da saúde geral e oral, bem como para estabelecer uma possível relação de causa e efeito entre as condições sistêmicas e locais.

Os estudos de Campos (2019), Ghanem et al. (2024) e Chawda et al. (2011) evidenciaram que a melhoria no controle dos níveis da saúde oral e nos níveis de hiperlipidemia estão bem relacionados, influenciando-se mutuamente, mostrando-se dessa forma uma necessidade de controle do distúrbio em todos os níveis envolvidos, mediante tratamentos adequados.

**Quadro 3**

*Descrição dos estudos incluídos na pesquisa para revisão integrativa.*

Cód.	Diagnósticos	IA	AB	Principais resultados
A01	Colesterol alto, periodontite, DM	A	A	Aumento de probabilidade de periodontite em associação com alta concentração de CT e de colesterol LDL, DM e/ou dislipidemia.
A02	SM, PA	NA	A	O tratamento eficaz da PA crônica está associado a melhorias nos indicadores da SM, a um melhor controle glicêmico e a uma redução, ao fim de 2 anos, de alguns marcadores inflamatórios sistêmicos relacionados ao aumento do risco de eventos cardiovasculares.
A03	SM, periodontite e perda dentária	NA	NA	Os resultados evidenciaram uma significativa relação entre síndrome metabólica e doença periodontal. No entanto, é necessário realizar estudos futuros com abordagens prospectivas e de intervenção, em diversas populações, para confirmar essas conclusões.
A04	Hiperlipidemia e saúde peri-implantar	A	A	A hiperlipidemia pode impactar a perda óssea marginal ao redor dos implantes dentários (peri-implantite). Contudo, são necessários mais estudos, com amostras maiores e períodos de acompanhamento mais longos, para validar essas descobertas.
A05	Hipercolesterolemia e HAS em pacientes de odontopediatria	NA	NA	Foi detectada hipertensão em 33 participantes, sendo que 22 não tinham diagnóstico prévio e 11 tinham hipertensão não controlada. Relativamente ao colesterol, 16 participantes foram encaminhados para o médico: 15 por hipercolesterolemia não tratada e um por hipercolesterolemia não controlada. A detecção de hipertensão e fatores de risco cardiovascular tem boa aceitação em consultórios odontológicos primários e é confirmada por diagnósticos médicos.
A06	HAS, doenças cardiovasculares e hipercolesterolemia	A	NA	A melhoria da saúde oral aparenta diminuir o risco de problemas cardíacos, sublinhando a importância da saúde oral na abordagem multidisciplinar de condições como a hipercolesterolemia.
A07	Dislipidemia, obesidade, periodontite	NA	NA	A doença periodontal está associada tanto à dislipidemia quanto à obesidade, mas não é exclusivamente ligada à obesidade. Contudo, a periodontite parece ocorrer com maior frequência em pessoas obesas em comparação com as não obesas.
A08	Níveis elevados de colesterol e doença periodontal	NA	A	Encontramos uma associação positiva fraca entre colesterol elevado e doença periodontal. Embora estas descobertas forneçam informações valiosas sobre a interação entre saúde sistêmica e saúde oral, a natureza transversal do estudo limita a possibilidade de estabelecer causalidade.

A09	Dentes ausentes e hiperlipidemia	NA	NA	A perda de dentes está associada a um maior risco de hiperlipidemia em mulheres, mas não em homens. A inflamação crónica sistémica pode, potencialmente, desempenhar um papel na mediação dessa relação.
A10	Doenças orais infecciosas e alterações metabólicas	NA	NA	Os Sinais de doenças orais infecciosas ou inflamatórias, atuais ou anteriores, nomeadamente a doença periodontal, têm sido associados a perfis metabólicos característicos de inflamação. Estas condições orais podem constituir um fator de risco modificável para a inflamação crónica sistémica, afetando o metabolismo do colesterol e contribuindo para distúrbios cardiometabólicos e outras condições correlacionadas. Assim, é fundamental um tratamento adequado das doenças orais para reduzir estes riscos e promover a saúde cardiometabólica.
A11	Carcinoma espinocelular oral e dieta	A	A	Foi encontrada uma associação entre inflamação e dieta, medida pelo Índice Empírico Inflamatório da Dieta (E-DII), que avalia o potencial inflamatório da dieta com base na ingestão de nutrientes e alimentos específicos. O E-DII atribui valores a componentes dietéticos que podem ser pró-inflamatórios ou anti-inflamatórios, indicando o potencial da dieta para promover ou reduzir a inflamação e o risco de CECO. Dietas com alto E-DII, ricas em alimentos pró-inflamatórios, podem elevar a inflamação sistémica, aumentar o colesterol LDL, contribuir para a aterosclerose e reduzir o HDL, dificultando a manutenção de níveis saudáveis de colesterol. Além disso, dietas pró-inflamatórias estão associadas a um maior risco de CECO, enquanto dietas com menor potencial inflamatório podem ajudar a reduzir o risco de neoplasias inflamatórias.
A12	SM, periodontite	NA	NA	O estudo concluiu que a doença periodontal tem potencial para ser um fator de risco associado à SM, mas os dados disponíveis não são conclusivos
A13	Periodontite, perda dentária, dislipidemia	NA	NA	A doença periodontal e a perda dentária podem afetar negativamente os níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade e de triglicérides no sangue, respetivamente. A escovagem regular dos dentes pode ajudar a melhorar a dislipidemia, especialmente os níveis de colesterol HDL e triglicérides. Melhorar a higiene oral pode, assim, contribuir para a redução do risco de dislipidemia.
A14	Hiperlipidemia e doença periodontal	NA	NA	Fornecem evidências diretas de uma ligação entre hiperlipidemia e a patogénese da doença periodontal. A hipercolesterolemia sistémica é um potencial fator causador do desenvolvimento da doença periodontal, e alterações na expressão génica induzidas por respostas inflamatórias nas células periodontais promovem cooperativamente a patogénese da doença periodontal.
A15	Hiperlipidemia periodontite	NA	NA	Mediadores inflamatórios relacionados com lipoproteínas oxLDL, anti-oxLDL e MPO podem ter um papel significativo na relação entre doença periodontal e hiperlipidemia.

A16	Perfil lipídico e carcinoma espinocelular oral	NA	A	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos valores médios do perfil lipídico em relação ao estágio, grau ou metástase dos linfonodos. Este estudo identificou alterações nos perfis lipídicos no CECO. Os resultados indicam que, durante o desenvolvimento e a progressão do CECO, os níveis de lípidos séricos tendem a diminuir.
A17	Níveis séricos de lipídeos e risco de cancro oral	NA	A	Os níveis de lípidos totais, colesterol e HDL foram significativamente mais baixos em pacientes com cancro oral em comparação com os controles, enquanto os valores de LDL e VLDL não apresentaram diferenças significativas. Foi encontrada uma relação inversa entre os níveis de lípidos e a ocorrência de cancro oral. Assim, um menor nível de lípidos plasmáticos pode ser um indicador útil para a deteção precoce das alterações associadas ao processo neoplásico.

Nota. IA: Impacto Alimentar; AB: Alteração Biológica; A: Avaliado. NA: Não avaliado.

### 2.3. Discussão

Como proposto na estratégia PICO, o objetivo desta revisão integrativa foi avaliar se os pacientes com alterações metabólicas do colesterol apresentavam maior risco de problemas a nível da saúde oral, em comparação com pacientes sem este tipo de patologia, devido a alterações nos processos biológicos que afetam os tecidos orais e a resposta ao tratamento odontológico. A pesquisa realizada no âmbito deste trabalho permitiu confirmar uma relação de causalidade entre a saúde oral e alterações sistêmicas, como se passa a discutir a seguir.

A saúde periodontal é afetada por diversos fatores biológicos, incluindo o metabolismo do colesterol e a presença de marcadores inflamatórios. Muitos dos estudos anteriormente referidos, tais como A01 (Ayoobi et al. 2023), A03 (Campos, 2019), A07 (Ilisástigui et al. 2021), A08 (Khan & Mobin, 2023), A12 (Silva, 2022), A13 (Song et al., 2020), A14 (Tran et al., 2023) e A15 (Zhang et al., 2016), revelaram uma associação entre altos níveis de colesterol total e LDL e o estabelecimento da doença periodontal e/ou seu agravamento. No entanto, a análise das alterações biológicas não se limita apenas ao colesterol, havendo outras alterações metabólicas, como a hipertrigliceridemia, como evidenciam os estudos desenvolvidos por Song et al. (2020) (A13) e Zhang et al. (2016) (A15) e, de acordo com o estudo conduzido por Ilisástigui et al. 2021 (A07), a obesidade, que também desempenham papéis críticos na progressão e diferenciação da doença periodontal.

Dentro das patologias orais, cuja relação com as alterações do metabolismo do colesterol foi investigada, destaca-se a doença periodontal, estudada em 47,05% das publicações usadas para esta revisão. Isso foi observado em diversos estudos, tais como no A01 (Ayoobi et al., 2023), que investigou a associação entre colesterol alto, doença periodontal e DM, e no A03 (Campos, 2019), que analisou a relação entre SM, doença periodontal e perda dentária. O estudo A07 (Ilisástigui et al., 2021) explora a associação entre dislipidemia, obesidade e doença periodontal, enquanto o A08 (Khan & Mobin, 2023) se focou na relação entre níveis elevados de colesterol e doença periodontal. Já o estudo A10 (Salminen et al., 2024) associou doenças orais infecciosas, como a doença periodontal, a alterações metabólicas. No estudo A12 (Silva, 2022), a doença periodontal foi investigada como um possível fator de risco importante para a SM. O estudo A13 (Song et al., 2020) abordou a relação entre doença periodontal, perda dentária e

dislipidemia. Além disso, o estudo A14 (Tran et al., 2023) forneceu evidências de uma ligação entre hiperlipidemia e doença periodontal, e o estudo A15 (Zhang et al., 2016) investigou a relação entre hiperlipidemia e doença periodontal, considerando os mediadores inflamatórios.

Sabe-se que a doença periodontal também está associada a um aumento do risco cardiovascular, devendo-se por isso investigar a hipercolesterolemia em conjunto com a doença periodontal, de forma a esclarecer estas ligações. Estas devem-se justificar pelo facto de já existir uma relação bem estabelecida entre hipercolesterolemia e doenças cardiovasculares, em virtude dos modificadores fisiopatológicos e imunológicos que contribuem para as lesões ateroscleróticas e eventos trombóticos. Tal pode estar relacionado com fatores causais que originam diferentes mecanismos pró-aterogénicos, que aumentam o nível sérico de mediadores e marcadores inflamatórios (Khan & Mobin, 2023; Fentoglu & & Bozkurt, 2008).

A alteração dos níveis de lípidos plasmáticos pode influenciar diretamente a inflamação periodontal. O estudo de Ayoobi et al. (2023), por exemplo, demonstra uma correlação significativa entre hipertrigliceridemia e doença periodontal, sugerindo que a dislipidemia pode exacerbar a inflamação e a destruição dos tecidos periodontais, em função da alteração endotelial dos vasos e, com isso, dificultar a nutrição da região atingida pela doença. Contudo, a maioria dos estudos não aborda detalhadamente a forma como essas alterações biológicas interagem com outros fatores metabólicos e genéticos, o que pode limitar a compreensão completa da doença periodontal (Kolt et al., 2010; Iisastigui et al., 2021; Zhang et al., 2016).

No entanto, o estudo de Khan e Mobin (2023) não encontrou uma forte relação positiva entre o aumento do colesterol e a doença periodontal, contrariando os autores cujos trabalhos se referiram anteriormente. Há alguns fatores que podem ter influenciado os resultados de Khan e Mobin (2023), destacando-se a natureza transversal dos dados do National Health and Nutrition Examination Survey (base utilizada para recolha de dados), o que limita a capacidade de estabelecer causalidade ou determinar a relação temporal entre doença periodontal e níveis elevados de colesterol. Além disso, um dos problemas do estudo foi o viés de amostragem, uma vez que apenas 24% da amostra tinha entre 30 e 50 anos de idade, tendo a faixa etária acima dos 50 anos uma prevalência maior de doença periodontal do que o grupo abaixo dos 50 anos. Além disso, o referido estudo não teve em conta o impacto alimentar na associação entre colesterol e doença periodontal.

Estudos longitudinais com um desenho prospectivo poderiam fornecer evidências mais robustas para compreender o impacto do colesterol alto na prevalência da doença periodontal, assim como uma distribuição mais igualitária quanto à faixa etária da amostra analisada.

O estudo de Ayoobi et al. (2023) indicou que níveis elevados de CT e de LDL, juntamente com diabetes mellitus e dislipidemia, aumentam o risco de desenvolver doença periodontal. A investigação desenvolvida por De Angelis et al. (2023) também permitiu estabelecer uma correlação significativa entre hipertrigliceridemia, colesterol total e perda óssea marginal peri-implantar, enquanto Khan e Mobin (2023) encontraram uma associação positiva, embora fraca, entre colesterol alto e doença periodontal. Adicionalmente, as análises realizadas no estudo de Tran et al. (2023) forneceram evidências de que a hiperlipidemia é um fator de risco para a doença periodontal. Sabendo que os mediadores inflamatórios envolvidos atuam no mecanismo da patogênese e da perda óssea alveolar, e que a hiperlipidemia é um fator de risco para a doença periodontal, o tratamento potencial da DP, como manifestação de distúrbio sistêmico, deve ser realizado.

O recetor órfão relacionado com o retinoide  $\alpha$  (ROR $\alpha$ ) é responsável por mediar a regulação positiva transcricional de mediadores inflamatórios; consequentemente, os mecanismos de patogênese da doença periodontal, incluindo perda óssea alveolar, são estimulados. Existem evidências diretas de que a hiperlipidemia é um fator de risco para DP, e que a inibição do eixo CXCL16-CH25H-ROR $\alpha$  é um mecanismo de tratamento potencial para DP como uma manifestação de distúrbio sistêmico (Tran et al., 2023).

O estudo de Qiao et al (2024) mostrou uma associação entre a perda dentária e a hiperlipidemia, evidenciando situações de infecções orais crônicas, como doença periodontal e cáries, que podem levar à perda de dentes e inflamação sistêmica, o que afeta o metabolismo lipídico, aumentando os níveis de lípidos plasmáticos. A perda de dentes altera a microbiota oral, que pode influenciar a microbiota intestinal e contribuir para a disbiose e para a hiperlipidemia. Além disso, a dificuldade em mastigar, devido à perda de dentes, pode levar a uma dieta desequilibrada, rica em gordura, açúcar e colesterol, o que consequentemente aumenta o risco de hiperlipidemia. É de grande importância a realização de mais estudos nesta área, uma vez que a hiperlipidemia está fortemente ligada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, nomeadamente, acidente vascular cerebral (AVC) e enfarto do miocárdio, desempenhando um papel

significativo na patogénese dessas condições e contribuindo para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade. O estudo de Song et al. (2020) associou a doença periodontal com a perda dentária, e seus resultados mostraram que a perda dental pode influenciar negativamente os níveis de lípidos no sangue, contribuindo para a redução do HDL e o aumento dos triglicédeos.

Secchi et al. (2019), por sua vez, associaram sinais de doenças orais infecciosas/inflamatórias a perfis metabólicos de inflamação crónica sistémica, sugerindo que doenças orais podem ser um fator de risco modificável para distúrbios cardiometabólicos. Neste contexto, Salminen et al. (2024) defendem que a inflamação sistémica é uma condição essencial para o início, manutenção e exacerbação de distúrbios cardiometabólicos. Até ao momento, os estudos sobre a contribuição de doenças orais para perfis metabólicos são escassos, não se tendo encontrado trabalhos prospetivos.

Menos de 25% dos estudos incluídos nesta revisão de literatura exploraram o impacto alimentar na saúde periodontal. A dieta influencia significativamente o perfil lipídico e a inflamação sistémica, ambos fatores críticos para a saúde oral. A falta de análise do impacto da alimentação na doença periodontal pode levar a conclusões incompletas sobre a relação entre colesterol e doença periodontal. Por exemplo, no estudo de Khan e Mobin (2023) o impacto alimentar não foi um fator analisado e os resultados desta investigação não corroboram com os da maior parte dos autores, tal como referido anteriormente. Isso originou um viés de amostragem, ao não entrar em conta com o facto de certos alimentos ou padrões alimentares poderem contribuir para a alteração dos níveis de colesterol e, conseqüentemente, para a progressão de doenças periodontais. Neste contexto, Ossowska et al. (2021) consideram que uma dieta rica em gordura, capaz de provocar anormalidades funcionais nos leucócitos polimorfonucleares (PMNL), é uma variável ambiental relevante para este tipo de estudos. Lípidos e endotoxinas em dietas ricas em gordura podem estimular os PMNL, levando a uma maior suscetibilidade do periodonto à inflamação e à perda de tecido de suporte, passando também pela inflamação do tecido gengival, o que diminui a proteção ao redor dos dentes. A obesidade, por seu lado, e de acordo com Al-Abdulla et al. (2023), pode ser um fator de risco independente para a doença periodontal, uma vez que pacientes com índice de massa corporal (IMC) elevado apresentam maior prevalência de doença periodontal.

Estudos recentes (Campos, 2019; Iisastigui et al., 2021) conseguiram provar que a circunferência abdominal elevada, foi um indicador claro de obesidade e está

positivamente associada à periodontite. A correlação entre obesidade e periodontite, que emergiu como uma área de investigação fundamental na medicina periodontal, parece ser influenciada pela raça, área geográfica, hábitos alimentares, entre outros fatores. O tecido adiposo, atuando como um órgão endócrino, secreta citocinas e hormonas pró-inflamatórias, designadas adipocitocinas, que desencadeiam processos inflamatórios e distúrbios de stresse oxidativo, sendo capazes de destruir diretamente o periodonto. Assim sendo, existe numa fisiopatologia comum entre estas duas doenças, e de acordo com estudos epidemiológicos, ensaios laboratoriais e ensaios clínicos, essa ligação demonstra uma relação bidirecional entre a obesidade e a doença periodontal, na qual os fatores pró-inflamatórios exacerbados intensificam a gravidade de ambas as condições (Dahiya et al., 2012; Zhao et al., 2022; Nascimento et al., 2015; Oppermann et al., 2012; Saito & Sakamoto, 1998).

A expressão de genes pertencentes às vias da interleucina 10 (IL10) e dos interferões alfa (IFN- $\alpha$ ) e gama (IFN- $\gamma$ ) está aumentada em pacientes afetados por diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e doença periodontal. Curiosamente, a dislipidemia parece ter um impacto aumentado na expressão sistémica de importantes genes pró e anti-inflamatórios em pessoas afetadas por doenças multifatoriais, como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e doença periodontal (Ayoobi et al., 2023). No entanto, o mecanismo deste processo ainda não está completamente elucidado.

No estudo de Silva (2022), investigou-se a associação entre doença periodontal e síndrome metabólica, com base nos dados do estudo sobre saúde periodontal desenvolvido na população de Almada, Seixal. Os resultados destacaram uma correlação significativa entre a doença periodontal e fatores metabólicos, sugerindo que a inflamação periodontal pode influenciar o desenvolvimento de condições metabólicas adversas, como a SM. Esta associação é apoiada por Al-Abdulla et al. (2023) e Salminen et al. (2024), assim como por Campos (2019), que analisaram a relação entre a saúde oral e alterações no perfil lipídico. Os autores encontraram fortes evidências de que a deterioração da saúde oral, especialmente a doença periodontal, está ligada a alterações significativas no perfil lipídico, refletindo um aumento nos níveis de lípidos e colesterol que podem contribuir para distúrbios metabólicos. Estes resultados ressaltam a importância de monitorizar e tratar a saúde periodontal como parte de uma abordagem abrangente para a gestão da síndrome metabólica e outras condições relacionadas. Embora a SM seja uma condição de saúde caracterizada pela presença de múltiplos

fatores de risco, incluindo hipertensão arterial, hiperglicemia, obesidade abdominal e dislipidemia, estes sintomas não são específicos desta síndrome, o que pode dificultar o diagnóstico precoce e a intervenção oportuna.

Como já citado anteriormente, a doença periodontal, tal como a SM são influenciadas pelo estado do sistema imunitário do hospedeiro. Os mediadores inflamatórios comuns foram previamente descritos em ambas as condições (Jaramillo et al., 2017). A plausibilidade biológica para a associação entre doença periodontal e SM tem sido explicada por alguns mecanismos, tais como: (i) a presença de um estado inflamatório contínuo de baixo grau pode levar ao desenvolvimento de resistência à insulina e perturbar o equilíbrio das interações entre as citocinas e o periodonto; (ii) a doença periodontal também pode influenciar o estado geral de saúde do paciente, afetando a suscetibilidade do hospedeiro a doenças sistêmicas, resultantes da acumulação de bactérias gram-negativas e mediadores inflamatórios na corrente sanguínea, levando estas duas condições à inflamação (Makkar et al., 2018). Importante ressaltar que indivíduos com SM apresentam uma maior prevalência da doença periodontal, e com maior gravidade, em comparação com aqueles que não padecem desta síndrome. Estes resultados sugerem uma possível ligação entre as duas condições, destacando a necessidade de futuros estudos prospectivos e de intervenção para comprovar ou descartar esta possibilidade. Tais estudos são essenciais para estabelecer de forma mais clara as associações de causa e efeito entre a SM e a doença periodontal, o que pode ter implicações importantes para a prevenção e tratamento de ambas as condições. Para além da prevenção de complicações de condições sistêmicas, o controle rigoroso da HAS e da obesidade do doente também é essencial, visto que estas condições influenciam negativamente a homeostasia do periodonto (Dahiya et al., 2012; Demmer & Desvarieux, 2006).

Relativamente a pacientes que se submeteram ao tratamento da doença periodontal, estudos recentes apontam para uma correlação positiva entre os resultados pós terapia e a redução nos níveis séricos de colesterol destes doentes. Segundo os resultados de Al-Abdulla et al. (2024) e de Zhao et al. (2020), essa correlação pode ser interpretada como um indicador de que intervenções periodontais, tais como a limpeza profunda das bolsas periodontais e o tratamento não cirúrgico das estruturas de suporte dos dentes, podem contribuir de forma efetiva para um decréscimo dos níveis de colesterol. Para além destas intervenções poderem levar a uma melhoria significativa no perfil lipídico dos pacientes,

com melhora na saúde oral, também parece terem impacto positivo na saúde geral e, em particular, na saúde cardiovascular do doente.

Além dos procedimentos diretamente relacionados para o tratamento da doença periodontal, Zhao et al (2020) fizeram o uso de estatinas, que inibem competitivamente a 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) redutase, limitando a síntese de colesterol e aumentando os recetores de LDL no fígado, o que gera uma redução significativa nos níveis plasmáticos de LDL, observando-se que esta medicação teve também um impacto favorável sobre a saúde periodontal dos pacientes. As estatinas são também conhecidas por suas propriedades anti-inflamatórias e, por isso, podem favorecer a redução da inflamação gengival e a regressão da doença periodontal, uma condição inflamatória crónica que afeta o tecido de suporte dos dentes. No entanto, é importante destacar que, embora as estatinas possam trazer benefícios adicionais para a saúde periodontal, o seu uso deve ser feito com cautela e com acompanhamento adequado. Tal deve-se ao facto de esses medicamentos poderem reduzir o fluxo gengival, e assim comprometer a saúde oral. É ainda de referir que as estatinas também atuam na prevenção de inúmeras complicações sistémicas associadas a alterações do metabolismo do colesterol e à inflamação crónica, demonstrando-se assim uma interação entre a saúde oral e a saúde geral do indivíduo (Zhao et al., 2020).

O estudo de Secchi et al. (2023) sugere que a inflamação associada à dieta pode aumentar o risco de carcinoma espinocelular oral, o que indica que a alimentação não afeta apenas a saúde periodontal, mas pode ter implicações noutras condições orais, realçando ainda que o consumo de álcool e tabaco leva a um risco acrescido de CECO. Nos estudos de Acharya et al. (2016) e de Chawda et al. (2011), observou-se uma redução nos níveis séricos de lípidos durante o desenvolvimento do CECO. Assim, um menor status lipídico sérico pode ser considerado um indicador útil para identificar alterações celulares iniciais consistentes com uma neoplasia. Contudo, os níveis médios do perfil lipídico sérico não mostraram uma diferença estatisticamente significativa nas diversas classificações histológicas do cancro oral. É ainda de referir que nenhum destes dois estudos incluiu uma análise do impacto da dieta e dos hábitos alimentares dos pacientes, focando-se apenas no tabagismo.

Segundo Chawda et al (2011), existem três principais hipóteses concorrentes para explicar a associação inversa entre as concentrações de colesterol e a incidência ou o nível de desenvolvimento do cancro: (i) valores mais baixos de colesterol, mesmo antes da

manifestação ou detecção da neoplasia, podem ser resultado do processo de desenvolvimento do próprio cancro; (ii) valores mais baixos de colesterol podem preceder o desenvolvimento da neoplasia, mas a associação com o cancro pode ser secundária, ou seja, o colesterol funciona como um marcador para algum outro conjunto causal de variáveis; (iii) valores mais baixos de colesterol podem anteceder o desenvolvimento da neoplasia e estar associados causalmente à ocorrência de algumas formas específicas de cancro.

A hipocolesterolemia também é uma característica da SLOS. Dado que os pacientes com esta síndrome apresentam várias manifestações orais, estes tornam-se um ponto de interesse relevante para esta pesquisa. A relação entre fendas no palato duro e/ou mole, língua pequena, cristas alveolares largas e micrognatia com a desnutrição já está bem estabelecida. A hiperplasia vertical excessiva do maxilar e a protrusão dos dentes anteriores superiores podem provocar um fecho labial incompleto, aumentando o risco de fraturas dentárias (Antoniades et al., 1994; Curry et al., 1987; Muzzin & Harper, 2003). Há relatos de melhorias após o início da suplementação com colesterol e aumento da ingesta calórica, contudo estas não incluem a saúde oral dos pacientes (Muzzin & Harper, 2003).

Em relação às lesões periapicais, o estudo de Al-Abdulla et al. (2023) trouxe evidências sobre como o tratamento da PA crónica pode melhorar o controle glicémico. As infeções endodônticas são causadas por diversas espécies bacterianas organizadas em biofilmes aderidos às paredes dos canais radiculares, levando à degradação pulpar com posterior necrose e lesão periapical. A PA é um processo inflamatório resultante de traumatismo dentário ou de agentes (microbianos, químicos ou físicos) agressivos para o canal radicular, que originam reação pulpar e/ou reabsorção óssea. Embora a doença periodontal e a PA ocorram em áreas distintas, ambas são patologias crónicas que compartilham uma flora polimicrobiana, incluindo essencialmente bactérias Gram-negativas e altos níveis de mediadores inflamatórios. A instalação da doença periodontal e periapical depende de eventos inflamatórios e imunopatológicos (Khan e Mobin 2023), e o controle inadequado da DM pode levar à dislipidemia e prejudicar a capacidade do organismo para controlar e combater infeções endodônticas e periodontopatogénicas.

Considerando a HAS, estudos como o A05 (Doble et al., 2023) e o A06 (Ghanem et al., 2024) mostram que esta pode estar relacionada com níveis altos de colesterol e com doenças gengivais. Estes trabalhos apontam para a importância de identificar pacientes

com HAS, como estratégia preventiva para reduzir o risco de eventos cardiovasculares graves, como o acidente vascular cerebral. Segundo Doble et al (2023), dos 182 pacientes estudados em consultas odontológicas, 33 apresentavam HAS, 22 dos quais nunca tinham sido diagnosticados, e destes, 11 tinham HAS não controlada. Desta forma, o consultório odontológico também pode ser importante para o diagnóstico inicial de HAS, mas também da hipercolesterolemia, visto que 16 dos 33 participantes tinham valores altos de colesterol plasmático. Estes resultados são de grande importância, uma vez que doentes com alterações de sondagem, indicativas de doença periodontal, podem ser encaminhados para o cardiologista com o relato da relação direta entre a HAS e as alterações na região gengival e/ou periodontal.

Como já referido anteriormente, há uma relação bidirecional entre condições sistêmicas e saúde oral, uma vez que condições como DM, dislipidemia e HAS afetam negativamente a condição bucal, mas também são agravadas pela presença de doenças periodontais e outras infeções orais (Dahiya et al., 2012; Demmer & Desvarieux, 2006; Makkar et al. 2018). Há de facto evidências de que a dislipidemia, e nomeadamente níveis elevados de colesterol plasmático, podem ser fatores desencadeantes de alterações a nível da cavidade oral, como a gengivite, periodontite e inflamação ao redor dos implantes. A regulação dos níveis de colesterol pode ter impacto na saúde periodontal, seja esta aguda ou crónica, e o controle desta última também contribui para melhorar a colesterolemia, pois ambas as condições estão diretamente ligadas à inflamação e à função das células imunes. Contudo, embora se saiba que a dislipidemia influencia a progressão da periodontite, através da inflamação crónica na região do periodonto, a relação de complexidade entre os valores de colesterol plasmático e a saúde do espaço periodontal ainda não está totalmente compreendida (Tran et al., 2023; Zhang et al., 2016). Estes mecanismos devem ser objeto de mais pesquisa, de forma a desenvolver estratégias de tratamento que integrem a gestão do colesterol e cuidados periodontais.

### 3. Conclusão

Os resultados deste estudo indicam uma relação significativa entre doenças do metabolismo do colesterol e a saúde oral, com evidências de que a dislipidemia, e sobretudo a hiperlipidemia, estão associados a um risco aumentado da doença periodontal e da perda óssea marginal perimplantar.

A relação entre níveis de colesterol plasmático e periodontite é complexa, pois envolve interações entre lípidos, inflamação e função das células imunes. A regulação dos níveis de colesterol tem um impacto significativo na saúde periodontal, podendo o uso de estatinas ajudar a melhorar tanto o perfil lipídico quanto a saúde oral.

A dislipidemia contribuiu para a progressão da periodontite com inflamação crónica, tendo a HAS e a obesidade sido também identificadas como fatores que potencialmente agravam as condições periodontais, o que comprova a complexidade das interações entre doenças sistémicas e a saúde oral. Os níveis altos de colesterol LDL também potenciam as doenças periodontais, devido ao impacto do colesterol no stresse oxidativo e na inflamação. A dislipidemia pode agravar a inflamação periodontal e o tratamento periodontal é capaz de melhorar os níveis de colesterol, estabelecendo uma relação direta entre o perfil lipídico e a saúde oral, relação esta diretamente influenciada pela dieta, condições de saúde e stresse oxidativo. De facto, para além da dislipidemia, condições sistémicas como SM, DM e HAS, influenciam negativamente a saúde oral, mas também são agravadas pela presença de doenças periodontais e outras infeções orais, o que comprova a existência de uma relação bidirecional.

Embora a hipercolesterolemia esteja relacionada com um maior número de problemas odontológicos, a hipocolesteremia pode ser indicativa de alterações iniciais nas células neoplásicas, ajudando na deteção mais precoce de CECO.

A relação entre colesterol e a saúde oral depende de vários fatores, havendo necessidade de mais estudos e pesquisas bem estabelecidas, para que se possam conhecer outras estratégias de tratamento ao nível odontológico.

Este estudo reforça a importância de uma abordagem integrada na gestão da saúde, considerando tanto aspetos sistémicos quanto orais, para melhorar os resultados clínicos gerais. Uma limitação desta revisão prende-se com a heterogeneidade dos métodos e das populações estudadas nas publicações consultadas, uma vez que foram usados critérios diferentes para avaliar doenças metabólicas e condições orais, o que pode dificultar a

comparação direta dos resultados e a generalização das conclusões. Para futuros estudos, é recomendável padronizar os métodos de medição e os critérios de diagnóstico, tanto para doenças metabólicas quanto para condições bucais. Além disso, investigações longitudinais e prospectivas podem fornecer resultados mais robustos sobre a relação temporal entre doenças metabólicas e saúde oral, ajudando a elucidar melhor os mecanismos subjacentes e o impacto das intervenções terapêuticas. Estes estudos devem considerar uma amostra mais ampla e diversificada, contribuindo para uma melhor compreensão e mais representativa das relações entre doenças sistêmicas e condições orais.

#### 4. Referências bibliográficas

- Acharya, S., Rai, P., Hallikeri, K., Anehosur, V., & Kale, J. (2016). *Serum lipid profile in oral squamous cell carcinoma: Alterations and association with some clinicopathological parameters and tobacco use*. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(6), 713-720. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.01.015>
- Ahotupa, M. (2024). Lipid oxidation products and the risk of cardiovascular diseases: Role of lipoprotein transport. *Antioxidants*, 13, 512. <https://doi.org/10.3390/antiox13050512>
- Al-Abdulla, N., Bakhsh, A., Mannocci, F., Proctor, G., Moyes, D., & Niazi, S. A. (2023). *Successful endodontic treatment reduces serum levels of cardiovascular disease risk biomarkers—high-sensitivity C-reactive protein, asymmetric dimethylarginine, and matrix metalloprotease-2*. *International Endodontic Journal*, 56(12), 1499–1516. <https://doi.org/10.1111/iej.13979>
- Antoniades, K., Peonidis, A., Pehlivanidis, C., Kavadia, S., & Panagiotidis, P. (1994). *Craniofacial manifestations of Smith-Lemli-Opitz syndrome: Case report*. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 23, 363-365. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(05\)80056-6](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(05)80056-6)
- Ayoobi, F., Salari Sedigh, S., Khalili, P., Sharifi, Z., Hakimi, H., Sardari, F., & Jamali, Z. (2023). *Dyslipidemia, diabetes and periodontal disease, a cross-sectional study in Rafsanjan, a region in southeast Iran*. *BMC Oral Health*, 23(1), 549. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03262-x>
- Axmann, M., Plochberger, B., Mikula, M., Weber, F., Strobl, W. M., & Stangl, H. (2021). *Plasma membrane lipids: An important binding site for all lipoprotein classes*. *Membranes*, 11, 882. <https://doi.org/10.3390/membranes11110882>
- Azevedo, P. O. De., Fogacci, M. F., Barros, M. C. M. De., & Barbirato, D. Da S. (2020). *Biological mechanisms involved in the intercession between obesity and periodontitis*. *Research, Society and Development*, 9(11), e52491110092. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10092>
- Barbirato, D. Da S. (2022). *A medicina periodontal no contexto da covid-19 e obesidade, e a importância da avaliação hepática em pacientes com periodontite*. [Tese de doutoramento não publicada, Universidade Federal do Rio de Janeiro]. UFRJ.br. [http://objdig.ufrj.br/50/teses/d/CCS\\_D\\_931832.pdf](http://objdig.ufrj.br/50/teses/d/CCS_D_931832.pdf)
- Bartzela, T. N., Carels, C., & Maltha, J. C. (2017). *Update on 13 syndromes affecting craniofacial and dental structures*. *Frontiers in Physiology*, 8, 1038. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01038>
- Bianconi, S. E., Cross, J. L., Wassif, C. A., & Porter, F. D. (2015). *Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and clinical aspects of Smith-Lemli-Opitz syndrome*. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 3(3), 267-280. <https://doi.org/10.1517/21678707.2015.1014472>
- Blanquet, M., Legrand, A., Péliissier, A., & Mourgues, C. (2019). *Socio-economics status and metabolic syndrome: A meta-analysis*. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13, 1805-1812. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.04.003>
- Bredefeld, C., Lau, R., & Hussain, M. M. (2021). In: McPherson, R. A., & Pincus, M. R.

(Eds.), *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*.

- Cavalla, F., Letra, A., Silva, R. M., & Garlet, G. P. (2021). *Determinants of periodontal/periapical lesion stability and progression*. *Journal of Dental Research*, 100, 29–36. <https://doi.org/10.1177/0022034520952341>
- Chawda, J. G., Jain, S. S., Patel, H. R., Chaduvula, N., & Patel, K. (2011). *The relationship between serum lipid levels and the risk of oral cancer*. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 32, 34–37. <https://doi.org/10.4103%2F0971-5851.81888>
- Campos, J. R. (2019). *Associação entre periodontite e síndrome metabólica: um estudo caso-controle*. [Dissertação de mestrado não publicada, Universidade Federal de Minas Gerais]. <http://hdl.handle.net/1843/31509>
- Cho, K. H. (2022). *The current status of research on high-density lipoproteins (HDL): A paradigm shift from HDL quantity to HDL quality and HDL functionality*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 3967. <https://doi.org/10.3390/ijms23073967>
- Choi, Y. H., McKeown, R. E., Mayer-Davis, E. J., Liese, A. D., Song, K. B., & Merchant, A. T. (2015). *Serum lipid levels and periodontitis in Korean adults: The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey*. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(7), 621–628.
- Choukroun, J., et al. (2014). *Two neglected biologic risk factors in bone grafting and implantology: High low-density lipoprotein cholesterol and low serum vitamin D*. *Journal of Oral Implantology*, 40(1), 110–114. <https://doi.org/10.1563/AAID-JOID-13-00062>
- Curry, C. J., Carey, J. C., Holland, J. S., et al. (1987). *Smith-Lemli-Opitz syndrome type II: Multiple congenital anomalies with male pseudohermaphroditism and frequent early lethality*. *American Journal of Medical Genetics*, 26, 45–57. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320260110>
- Dahiya, P., Kamal, R., & Gupta, R. (2012). *Obesity, periodontal and general health: Relationship and management*. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16, 88. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.91200>
- De Angelis, P., Rella, E., Manicone, P. F., Gasparini, G., Giovannini, V., Liguori, M. G., & D'Addona, A. (2023). *The effect of hyperlipidemia on peri-implant health: A clinical and radiographical prospective study*. *BioMed Research International*, 2023, 7570587. <https://doi.org/10.1155/2023/7570587>
- De Boer, J. F., Kuipers, F., & Groen, A. K. (2018). *Cholesterol transport revisited: A new turbo mechanism to drive cholesterol excretion*. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29, 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.11.006>
- Demmer, R. T., & Desvarieux, M. (2006). *Periodontal infections and cardiovascular disease: The heart of the matter*. *Journal of the American Dental Association*, 137(Suppl), 14S–20S. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0402>
- De Heredia, F. P., Gómez-Martínez, S., & Marcos, A. (2012). *Obesity, inflammation and the immune system*. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71, 332–338. <https://doi.org/10.1017/s0029665112000092>
- Devlin, T. M. (2010). *Textbook of biochemistry with clinical correlation* (4th ed.). Hoboken, NJ: Wiley-Liss.

- Di Ciaula, A., Garruti, G., Lunardi Baccetto, R., Molina-Molina, E., Bonfrate, L., Wang, D. Q., & Portincasa, P. (2017). *Bile acid physiology*. *Annals of Hepatology*, 16(Suppl. 1), S4–S14. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5493>
- Doble, A., Bescos, R., Witton, R., Shivji, S., Ayres, R., & Brookes, Z. (2023). *A case-finding protocol for high cardiovascular risk in a primary care dental school-model with integrated care*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(6). <https://doi.org/10.3390/ijerph20064959>
- Fabiani, R., Naldini, G., & Chiavarini, M. (2019). *Dietary patterns and metabolic syndrome in adult subjects: A systematic review and meta-analysis*. *Nutrients*, 11, 2056. <https://doi.org/10.3390/nu11092056>
- Fentoglu, O., & Bozkurt, F. Y. (2008). *The bi-directional relationship between periodontal disease and hyperlipidemia*. *European Journal of Dentistry*, 2(2), 142–146. PMID: 19212526; PMCID: PMC2633171.
- Ghanem, A. S., Németh, O., Móré, M., & Nagy, A. C. (2024). *Role of oral health in heart and vascular health: A population-based study*. *PloS One*, 19(4), e0301466. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301466>
- Gobin, R., Tian, D., Liu, Q., & Wang, J. (2020). *Periodontal diseases and the risk of metabolic syndrome: An updated systematic review and meta-analysis*. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 1035–1057. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00336>
- Gulati, N. N., Masamatti, S. S., & Chopra, P. (2020). *Association between obesity and its determinants with chronic periodontitis: A cross-sectional study*. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 24(2), 167–172. [https://doi.org/10.4103/jisp.jisp\\_157\\_19](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_157_19)
- Illasástigui, A. L., Núñez, M. O., Borrego, A. P., & Ortueta, Z. T. I. (2021). *Periodontitis, dislipidemia y obesidad. Su relación*. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 20(4), 3598. <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3598>
- Iwaya, C., Suzuki, A., & Shim, J. et al. (2024). *Craniofacial bone anomalies related to cholesterol synthesis defects*. *Scientific Reports*, 14, 5371. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55998-3>
- Jaramillo, A., Contreras, A., Lafaurie, G. I., Duque, A., Ardila, C. M., Duarte, S., et al. (2017). *Association of metabolic syndrome and chronic periodontitis in Colombians*. *Clinical Oral Investigations*, 21, 1537–1544. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1942-9>
- Joseph, M. S., Tincopa, M. A., Walden, P., Jackson, E., Conte, M. L., & Rubenfire, M. (2019). *The impact of structured exercise programs on metabolic syndrome and its components: A systematic review*. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 2395–2404. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S211776>
- Kälin, R. E., Manzoni, C., & Boudin, C. (2020). *Cholesterol metabolism and its effects on cell membranes*. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 64.
- Katz, J., Wallet, S., & Cha, S. (2017). *Periodontal disease and the oral-systemic connection: "Is it all the RAGE?"* *Quintessence International*, 48(1), 27–36. PMID: 20213024.
- Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). *Adipose tissue as an endocrine organ*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 2548–2556. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>

- Khan, T. Z., & Mobin, T. (2023). *Unraveling the link between periodontal disease and high cholesterol: A cross-sectional study*. *Cureus*, 15(8), e43463. <https://doi.org/10.7759/cureus.43463>
- Macedo, P. M. L., & Vilela-Martin, J. F. (2014). *Is there an association between periodontitis and hypertension?* *Current Cardiology Reviews*, 10(4), 355–361. <https://doi.org/10.2174%2F1573403X10666140416094901>
- Makkar, H., Reynolds, M. A., Wadhawan, A., Dagdag, A., Merchant, A. T., & Postolache, T. T. (2018). *Periodontal, metabolic, and cardiovascular disease: Exploring the role of inflammation and mental health*. *Pteridines*, 29, 124–163. <https://doi.org/10.1515%2Fpteridines-2018-0013>
- Muzzin, K. B., & Harper, L. F. (2003). *Smith-Lemli-Opitz syndrome: A review, case report and dental implications*. *Special Care in Dentistry*, 23, 22–27. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2003.tb00285.x>
- Nascimento, G. G., Leite, F. R. M., Do, L. G., Peres, K. G., Correa, M. B., Demarco, F. F., et al. (2015). *Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Clinical Periodontology*, 42, 495–505. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12417>
- Nowaczyk, M. J. M., & Wassif, C. A. (1998). *Smith-Lemli-Opitz syndrome*. In M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, et al. (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/>
- Oppermann, R. V., Weidlich, P., & Musskopf, M. L. (2012). *Periodontal disease and systemic complications*. *Brazilian Oral Research*, 26, 39–47. <https://doi.org/10.1590/S1806-83242012000700007>
- Ossowska, A., Kusiak, A., & Bochniak, M. (2021). *The influence of dyslipidemia on periodontitis*. *Dental Forum*, 49(1), 50–54. <http://dx.doi.org/10.20883/df.2021.8>
- Qiao, F., Guo, H., Zhang, J., Zhang, Q., Liu, L., Meng, G., Niu, K. (2024). *Association between number of missing teeth and hyperlipidemia: The TCLSIH cohort study*. *Journal of Inflammation Research*, 17, 1095–1104. <https://doi.org/10.2147/JIR.S443940>
- Quintana, A. M., Hernandez, J. A., & Gonzalez, C. G. (2017). *Functional analysis of the zebrafish ortholog of HMGCS1 reveals independent functions for cholesterol and isoprenoids in craniofacial development*. *PLOS ONE*, 12(7), e0180856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180856>
- Renvert, S., & Polyzois, I. (2015). *Risk indicators for peri-implant mucositis: A systematic literature review*. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(Suppl 16), S172–S186. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12346>
- Reytor-González, C., Parise-Vasco, J. M., González, N., Simancas-Racines, A., Zambrano-Villacres, R., Zambrano, A. K., & Simancas-Racines, D. (2024). *Obesity and periodontitis: A comprehensive review of their interconnected pathophysiology and clinical implications*. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1440216. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1440216>
- Rizos, C. V., Elisaf, M. S., & Liberopoulos, E. N. (2011). *Effects of thyroid dysfunction on lipid profile*. *Open Cardiovascular Medicine Journal*, 5, 76–84. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010076>

- Salminen, A., Määttä, A. M., Mäntylä, P., Leskelä, J., Pietiäinen, M., Buhlin, K., Pussinen, P. J. (2024). *Systemic metabolic signatures of oral diseases*. *Journal of Dental Research*, 103(1), 13–21. <https://doi.org/10.1177/00220345231203562>
- Saito, T., Shimazaki, Y., & Sakamoto, M. (1998). *Obesity and periodontitis*. *New England Journal of Medicine*, 339, 482–483. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808133390717>
- Secchi, D. G., Aballay, L. R., Shivappa, N., Hebert, J. R., Galíndez Costa, M. F., & Brunotto, M. (2019). *The inflammatory potential of Argentinian diet and oral squamous cell carcinoma*. *Nutrición Hospitalaria: Organo Oficial de La Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral*, 36(6), 1361–1367. <https://doi.org/10.20960/nh.02613>
- Silva, F. A. M. C. (2022). *Associação entre a periodontite e a síndrome metabólica: Resultados do estudo da saúde periodontal em Almada-Seixal*. [Dissertação de Mestrado não publicada, Instituto Universitário Egas Moniz]. Repositório Comum. <http://hdl.handle.net/10400.26/43183>
- Simons, K., & Toomre, D. (2000). *Lipid rafts and signal transduction*. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 1(1), 31–39. <https://doi.org/10.1038/35036052>
- Song, T. J., Kim, J. W., & Kim, J. (2020). *Oral health and changes in lipid profile: A nationwide cohort study*. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(12), 1437–1445. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13373>
- Sun, K., Liu, J., & Ning, G. (2012). *Active smoking and risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of prospective studies*. *PLoS ONE*, 7, e47791. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047791>
- Taguchi, A., Sanada, M., Sueti, Y., et al. (2004). *Tooth loss is associated with an increased risk of hypertension in postmenopausal women*. *Hypertension*, 43, 1297–1300. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000128335.45571.ce>
- Tahamtan, S., Shirben, F., Bagherniya, M., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2020). *The effects of statins on dental and oral health: A review of preclinical and clinical studies*. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 155. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02326-8>
- Tint, G. S., Irons, M., Elias, E. R., Batta, A. K., Frieden, R., Chen, T. S., et al. (1994). *Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome*. *New England Journal of Medicine*, 330(2), 107–113. <https://doi.org/10.1056/NEJM199401133300205>
- Tsakos, G., Sabbah, W., Hingorani, A., et al. (2010). *Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a national US survey*. *Journal of Hypertension*, 28, 2386–2393. <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32833e0fe1>
- Tran, T.-T., Lee, G., Huh, Y. H., Chung, K.-H., Lee, S. Y., Park, K. H., Kwon, S. H., Kook, M.-S., Chun, J.-S., Koh, J.-T., & Ryu, J.-H. (2023). *Disruption of cholesterol homeostasis impairs periodontitis progression through modulation of immune responses*. *Journal of Periodontology*, 94(1), 34–46. <https://doi.org/10.1038%2Fs12276-023-01122-w>
- Vance, D. E., & Vance, J. E. (2008). *In Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes* (5th ed., pp. V–Vi). *New Comprehensive Biochemistry*.

- Veladas, A. M. V. (2020). *Alimentação e saúde oral* [Dissertação de mestrado não publicada, Instituto Universitário Egas Moniz]. Repositório Comum. <http://hdl.handle.net/10400.26/30998>
- Vivacqua, A. B. G., & Guimarães, M. Do C. M. (2023). *Resposta do microbioma frente a alterações do colesterol em indivíduos com diabetes e periodontite de um Hospital Universitário* [Manuscrito não publicado]. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/ensino-e-pesquisa/pic-ebserh/pic-2022/1o-webnario-de-iniciacao-cientifica-rede-ebserh/trabalhos/HUBUnB.pdf>
- Völzke, H., Schwahn, C., Dörr, M., et al. (2006). *Gender differences in the relation between number of teeth and systolic blood pressure*. *Journal of Hypertension*, 24, 1257–1263. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000234104.15992.df>
- Wang, T., & He, C. (2018). *Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis*. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 44, 38–50. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.002>
- Zhang, J., Xuan, D., Fan, W., Zhang, X., Dibart, S., & De Vizio, W. (2016). *Correlation between periodontitis and hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Clinical Periodontology*, 43(8), 734–745.
- Zhao, J., Li, H., & Yu, J. (2020). *Statins and periodontal disease: A systematic review and meta-analysis*. *Journal of Clinical Periodontology*, 47(3), 373–383.
- Zhao, P., Xu, A., & Leung, W. K. (2022). *Obesity, bone loss, and periodontitis: The interlink*. *Biomolecules*, 12, 865. <https://doi.org/10.3390/biom12070865>