

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

WILLIAN DE OLIVEIRA FRANÇA

**MICROBIOMA ORAL E HIPERTENSÃO. O QUE O CIRURGIÃO-DENTISTA
PRECISA SABER ?**

**BRASÍLIA/DF
FEVEREIRO/2021**

WILLIAN DE OLIVEIRA FRANÇA

**MICROBIOMA ORAL E HIPERTENSÃO. O QUE O CIRURGIÃO-DENTISTA
PRECISA SABER ?**

**Trabalho apresentado ao Programa
de Residência Multiprofissional do
Hospital Universitário de Brasília –
HUB como requisito parcial à
obtenção do grau de Especialista em
Atenção Oncológica – Odontologia.**

Orientadora : Prof. Dr. Nilce Santos de Melo

BRASÍLIA/DF

FEVEREIRO/2021

WILLIAN DE OLIVEIRA FRANÇA

**MICROBIOMA ORAL E HIPERTENSÃO. O QUE O CIRURGIÃO-DENTISTA
PRECISA SABER ?**

Nota de aprovação : _____

Aprovado em : ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Presidente Prof. Dr. Nilce Santos de Melo
Hospital Universitário de Brasília/UnB

Msc. Suzeli Sampaio Porto
Hospital Universitário de Brasília/UnB

Msc. Túlio de Lucena Melo
Hospital regional de Santa Maria SES/DF

Esp. Flávia Vieira Reis da Silva
Hospital Universitário de Brasília/UnB

BRASÍLIA/DF

FEVEREIRO/2021

RESUMO

A Hipertensão arterial sistêmica é caracterizada por uma pressão arterial persistentemente elevada nas artérias sistêmicas, sendo expressa como uma razão entre as pressões arteriais sistólica e diastólica. Apresenta etiologia multifatorial, com uma prevalência global estimada em 1,39 bilhões de indivíduos, e causa de 10,4 milhões de mortes por ano. Vários estudos têm apontado uma relação entre o microbioma oral e hipertensão, que tem como ponto central o óxido nítrico produzido a partir da atividade de certas bactérias redutoras de nitrato na cavidade oral. Outros estudos têm sugerido ainda uma relação entre uso de enxaguantes bucais e elevação da pressão arterial. Este trabalho tem com objetivo realizar uma revisão da literatura publicada até momento sobre este tema.

Palavras-chave : hipertensão, microbioma oral, enxaguantes bucais, óxido nítrico.

ABSTRACT

Systemic arterial hypertension is characterized by a persistently high blood pressure in the systemic arteries, being expressed as a ratio between systolic and diastolic blood pressures. It has a multifactorial etiology, with an estimated global prevalence of 1.39 billion individuals, and causes 10.4 million deaths per year. Several studies have pointed out a relationship between the oral microbiome and hypertension, whose central point is the nitric oxide produced from the activity of certain nitrate-reducing bacteria in the oral cavity. Other studies have also suggested a relationship between the use of mouthwashes and elevated blood pressure. This work aims to conduct a review of the literature published so far on this topic.

Keywords: hypertension, oral microbiome, mouthwashes, nitric oxide.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO.....	8
3. METODOLOGIA.....	8
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	9
4.1 Fisiopatologia da hipertensão.....	9
4.2 Óxido nítrico.....	11
4.3 Via endógena L-arginina.....	12
4.4 Via Entero-salivar.....	13
4.5 Microbioma oral.....	14
4.6 Microbioma oral, enxagunates bucais e hipertensão.....	15
5. DISCUSSÃO.....	16
6. CONCLUSÃO.....	19
7. REFERÊNCIAS.....	20

1. INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial sistêmica é caracterizada por uma pressão arterial persistentemente elevada nas artérias sistêmicas, sendo geralmente expressa como uma razão da pressão arterial sistólica (pressão exercida pelo sangue sobre as paredes das artérias durante a contração) e a pressão arterial diastólica (pressão durante o relaxamento do coração), com os respectivos limiares de pressão arterial que a definem atualmente considerados iguais ou superiores a 135/85 mmHg, quando aferida pelo paciente em casa, ou 130/80 mmHg no exame de monitorização ambulatorial de 24 horas, ou ainda 140/90 mmHg quando observado no consultório. (Unger, et. al 2020)

Conforme dados do sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas do ano de 2017, divulgados pelo Ministério da Saúde, há uma tendência de aumento da prevalência com a idade, onde no Brasil a prevalência para adultos a partir dos 65 anos chega a 60,9%; nota-se também em relação à prevalência de hipertensão uma influência significativa do nível de escolaridade, sendo menor entre os indivíduos com maior nível de escolaridade. Além disso foi observada maior prevalência entre o sexo feminino, com um percentual de 26,6% contra 21,7 % para o sexo masculino (Brasil, 2017).

A hipertensão é considerada de natureza multifatorial, configurando entre os principais fatores de risco a idade, sexo, etnia, obesidade, etilismo, consumo excessivo de sal, tabagismo, entre outros fatores socioeconômicos e genéticos (Oparil, et. al 2018; Précoma et. al. 2019). Além dos tradicionais fatores de associados à HAS, já citados, alguns estudos têm discutido a influência da modificação do microbiota oral em resposta ao uso de bochechos antimicrobianos (Batista, 2019; Bryan et. al., 2017; Willmott et.al 2020; Joshipura et.al 2020).

No centro desta discussão encontra-se uma molécula, o óxido nítrico, que entre as suas várias funções biológicas, destaca-se a capacidade de induzir vasodilatação, e conseqüente redução da pressão arterial sistêmica. Nos seres humanos o óxido nítrico (ON) pode ser obtido por meio de duas vias; pela ação de enzimas óxido nítrico sintases sobre um substrato aminoácido (L-

Arginina), ou pelo ciclo enterosalivar, a partir de determinadas bactérias da microbiota oral que reduzem nitrato a nitrito, e que ao final resulta no óxido nítrico. (Bryan et. al., 2017; Hezel, & Weitzberg, 2015).

Para os pesquisadores que estudam esta influência, de modo geral, a relação entre microbioma oral e regulação da pressão arterial, tem sido atribuída à ação vasodilatadora do ON produzido por certas espécies de bactérias redutoras de nitrato da microbiota oral. Indivíduos que fazem uso de enxaguantes bucais, especialmente os compostos por clorexidina, podem sofrer alterações no microbioma oral, com diminuição significativa da redução de nitrato e produção de óxido nítrico, e potencial elevação da pressão arterial. (Batista, 2019; Joshipura et.al 2020).

Como a HAS é uma das doenças crônicas mais prevalentes da atualidade e considerando o amplo uso destes enxaguatórios bucais na prática clínica odontológica, associado ao percentual expressivo de indivíduos hipertensos na população atendida pelos profissionais de saúde bucal, e sobretudo o caráter inovador e potencialmente terapêutico desta associação, torna-se de grande relevância uma análise da literatura produzida até o momento. A grande questão que se levanta desta possível associação é que, caso confirmada, nós, dentistas juntamente com cardiologistas, deveríamos rever a indicação e prescrição de enxaguantes bucais ?

2. OBJETIVO

Este estudo visou estabelecer o estado da arte sobre a possível influência dos EB sobre a PAS, por meio de dados da literatura. E, a partir deste diagnóstico situacional listar as evidências científicas que possam nortear ou não mudanças de condutas na prática clínica do CD.

3. METODOLOGIA

O trabalho consiste de uma revisão de literatura sobre o tema proposto fundamentada em uma busca de artigos na base de dados PUBmed, utilizando uma combinação de palavras-chave, “chlorhexidine”, “mouth rinse”, “mouthwash”, “hypertension”, “oral microbiota” “oral microbiome”, “blood pressure” “nitric oxide”, “nitrate”, “nitrite”, bem como pesquisa manual em outra

fonte (acesso a página do ministério da saúde, em novembro de 2020), durante o ano de 2020.

Foram selecionados e incluídos no texto todos os tipos de artigos considerados relevantes e que apresentaram estrita correspondência com o tema, bem como artigos clássicos sobre HAS e enxaguantes, para construir um texto que permitisse inferir o Estado da Arte sobre a relação Enxaguantes Bucais (EB) e HAS, de forma a responder se o CD precisa modificar sua conduta clínica na prescrição e uso de EB.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO

A pressão arterial sistêmica é definida pelo produto do débito cardíaco (quantidade de sangue bombeado por minuto) e da resistência vascular periférica. A manutenção de níveis pressóricos fisiológicos envolve uma atuação integrada e complexa de vários sistemas do organismo, incluindo o sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático, imunológico e endotelial, além de algumas moléculas específicas, como os peptídeos natriuréticos (Oparil, et. al 2018).

O sódio inicialmente tem grande papel na homeostasia da pressão arterial uma vez que influencia diretamente o volume sanguíneo; concentrações aumentadas de sódio provocam retenção de líquidos, que levam a um aumento do volume sanguíneo e conseqüentemente da pressão arterial. Mas, diante de uma ingestão aumentada de sódio, o organismo dispõe de alguns mecanismos compensatórios, como redução da resistência renal e vascular periférica e aumento na produção do óxido nítrico, entre outros (Oparil, et. al 2018; He, F. J., & MacGregor, G. A., 2018; Wilck et. al., 2017).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um dos mais importantes mecanismos de regulação da pressão arterial. Consiste em um complexo sistema hormonal, cuja atuação está relacionada a homeostasia hidroeletrólítica do organismo e ao controle da PA. Quando ocorre aumento da pressão arterial, há um aumento na excreção renal de água e sódio (natriurese pressórica), o que leva a redução do volume sanguíneo e conseqüentemente

do débito cardíaco, resultando na queda da pressão arterial (Oparil, et. al 2018; Patel et. al., 2010).

A renina é sintetizada e armazenada nas células justaglomerulares dos rins, e pode ser liberada em resposta a diversos estímulos. Sua função é clivar o angiotensinogênio em angiotensina I, que por sua vez é clivada em angiotensina II, por meio da enzima conversora de angiotensinogênio (ECA). A angiotensina II encontra-se no centro da fisiopatologia da hipertensão, estando associada entre outras ações, a um aumento na reabsorção de sódio, síntese e liberação de aldosterona, bem como disfunção endotelial, efeitos pró-fibróticos e pró-inflamatórios (Oparil, et. al 2018; Patel et. al., 2010).

A aldosterona exerce também um importante papel na fisiopatologia da hipertensão uma vez que esta associada um estímulo à reabsorção renal de sódio, e vários outros efeitos, que incluem proliferação de células do músculo liso vascular, deposição de matriz extracelular vascular, remodelação vascular, fibrose, e estresse oxidativo que contribuem para ocorrência de vasoconstrição, disfunção endotelial e hipertensão(He, F. J., & MacGregor, G. A., 2018; Wilck et. al., 2017; Patel et. al., 2010).

O endotélio vascular é outro componente fundamental na regulação da PA. As células endoteliais produzem uma série de substâncias vasoativas, dentre elas o óxido nítrico (ON), que é liberado continuamente e atua sobre a musculatura lisa dos vasos levando ao relaxamento e induzindo vasodilatação. Além do ON diversas outras substâncias vasoativas são produzidas pelo endotélio, incluindo as prostaciclina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio (ação vasodilatadora), a endotelina, tromboxano A2 e as prostaglandinas E2 (ação vasoconstritora), tal como discutido por Oparil, et. al 2018.

Além disso, destaca-se também o importante papel da disfunção endotelial (DE) na fisiopatologia da hipertensão. A DE é definida como uma alteração fenotípica do revestimento endotelial dos vasos sanguíneos que apresentam um comportamento pró-inflamatório, pró-trombótico, pró-constritor, e que condicionam dois aspectos centrais na patogênese da hipertensão; o

estresse oxidativo vascular e inflamação vascular (Jamwal, S., & Sharma, S., 2018).

A ocorrência de inflamação está relacionada a um aumento na permeabilidade vascular e síntese de mediadores químicos, incluindo espécies reativas de oxigênio, ON, metaloproteinases e citocinas. Estas estão implicadas no espessamento da camada íntima do vaso (ou formação de nova camada) e redução do lúmen de pequenas artérias e arteríolas, com indução de fibrose vascular e consequente aumento da resistência vascular periférica (Jamwal, S., & Sharma, S., 2018).

Outras evidências ainda têm demonstrado papel significativo do sistema imune na fisiopatologia da hipertensão por meio da ação de subtipos de células de linfócitos T; linfócitos T helper 1 (Th1), 2 (th2), 17 (th17), e células T reguladoras, onde as células th1 e th17 exercem papel fundamental no desenvolvimento e manutenção da hipertensão, e as células t reguladoras atuam na proteção contra aumento da pressão arterial (Robles-Vera, I., & Duarte, J., 2020).

4.2. ÓXIDO NÍTRICO

O óxido nítrico constitui um radical livre, gasoso, inorgânico produzido nos tecidos pela ação das enzimas oxido-nítrico-sintases (NOS) sobre o substrato L-arginina, ou pela via nitrato-nitrito-óxido nítrico (ciclo entero-salivar). Até meados da década de 80, o óxido nítrico era visto apenas como um poluente ambiental e potencial carcinógeno, contudo, após a descoberta do fator relaxante derivado do endotélio (posteriormente denominado óxido nítrico), o mesmo passou a ocupar um lugar de destaque na biologia vascular (Lundberg et. al., 2008).

Atualmente são atribuídas várias outras atividades biológicas ao óxido nítrico, além da regulação vasomotora (tônus vascular), tais como participação no processo de neurotransmissão, inibição da agregação plaquetária, regulação da adesão celular ao endotélio, e proliferação de células musculares lisas dos vasos (Gheibi et. al., 2018).

O papel do ON na manutenção da homeostasia da pressão arterial bem como a importância da sua deficiência na patogênese da hipertensão, é atualmente bem estabelecido. O ON atua essencialmente em uma série de mecanismos que regulam o fluxo sanguíneo, diretamente ligados a modulação da pressão arterial, como controle da resistência vascular, adaptação do fluxo sanguíneo as demandas metabólicas, bem como o condicionamento do diâmetro vascular ao volume de fluxo sanguíneo circulante (Bryan et. al., 2017; Hezel, M. P., & Weitzberg, E., 2015).

4.3. VIA ENDÓGENA L-ARGININA

A síntese de ON dependente de enzimas óxido-nítrico-sintases (ONS) pode ocorrer praticamente em todas as células do corpo humano a partir de um único substrato, a L-arginina. Esta reação consiste na transformação do aminoácido L-arginina em L-citrulina e posteriormente em ON, catalisada pela enzima óxido-nítrico-sintase, na presença de oxigênio molecular e outros substratos e cofatores, que incluem o NADPH, FAD, flavina mononucleotídeo, tetrahydrobiopterina (Li, Q., Yon, J. Y., & Cai, H., 2015).

Nos mamíferos podem ser identificadas três isoformas da enzima NOS implicadas no processo de geração de ON; ONS neuronal, ONS induzível, e a ONS endotelial. A ONS neuronal é expressa em certos neurônios do sistema nervoso central, e está relacionada principalmente a plasticidade sináptica, participando também da regulação da pressão arterial. (Förstermann, U., & Sessa, W. C., 2012)

Já a NOS induzível é expressa em vários tipos de células (macrófago, linfócitos, neutrófilos, plaquetas, condrócitos, miócitos, entre outras) em resposta a citocinas e/ou endotoxinas. O ON produzido por essas enzimas tem papel relevante em diversas doenças inflamatórias, bem como mediador da vasodilatação e queda da pressão arterial observadas no choque séptico (Li, Q., Yon, J. Y., & Cai, H., 2015).

A ONS endotelial é expressa principalmente nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, sendo fisiologicamente de grande importância para homeostasia vascular, manutenção da dilatação vascular, inibição da

agregação plaquetária e adesão de leucócitos, e inibição da proliferação de células do músculo liso dos vasos. O ON produzido pelas células endoteliais em resposta ao atrito das células circulantes sobre a superfície endotelial dos vasos é essencial para o controle do tônus vascular e da vasodilatação (Förstermann, U., & Sessa, W. C., 2012; Hingorani, 2003).

Essas três isoformas da NOS podem ainda ser categorizadas em duas classes; as ONS denominadas constitutivas, que incluem as isoformas endotelial e neuronal, com ativação dependente de íons cálcio (Ca^{++}) e calmodulina, e a induzível, que inclui a isoforma induzível. Entretanto, em todas elas a síntese ON ocorre em duas etapas. Na primeira, tem-se a hidroxilação de um dos nitrogênios guanidinos da L-arginina para gerar N^G -hidroxi-L-arginina(NHL), e na segunda, a conversão do NHL em ON e citrulina (Khalaf et.al., 2019).

4.3. VIA ENTERO-SALIVAR

Em 1994 foram publicados os primeiros estudos descrevendo o processo de geração de ON por uma via independente das enzimas ONS, que se dá a partir da conversão do nitrato presente na saliva em nitrito pela ação de bactérias anaeróbias facultativas da microbiota oral, o qual é deglutido e após chegar no estômago é convertido em ON (Lundberg, J. O., & Weitzberg, E., 2009).

A alimentação é uma das principais vias de obtenção de nitrato pelo organismo, principalmente a partir do consumo de vegetais, que podem perfazer até 90% do nitrato ingerido diariamente. Outra fonte de nitrato/nitrito, corresponde ao próprio ON produzido a partir da L-arginina pela ação da enzima ONS (via endógena L-arginina), que uma vez no sangue ou nos tecidos, sofre oxidação gerando nitrato e nitrito (Lundberg, J. O., & Weitzberg, E. 2010).

Após a alimentação, o nitrato dos alimentos é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal e transferido para corrente sanguínea, onde se junta ao nitrato produzido a partir da via endógena da L-arginina. Maior parte do nitrato absorvido pelo organismo é secretada pelos rins, porém cerca de 25% deste é

absorvido pelas glândulas salivares maiores e excretado na saliva, que pode apresentar uma concentração de nitrato 10 a 20 vezes maiores que a plasmática (Qu, et. al., 2016).

Na cavidade oral, o nitrato da saliva é reduzido a nitrito pela ação de enzimas nitrato redutases, produzidas por uma variedade de bactérias anaeróbias facultativas situadas na superfície dorsal posterior da língua. O nitrito contido na saliva ao alcançar o ambiente ácido do estômago é então rapidamente convertido a ON e outras formas de óxidos nitrogenados. Resíduos de nitrito (e nitrato) não convertidos em ON no estômago, são então absorvidos no intestino e direcionados para circulação sistêmica, onde podem ser novamente convertidos em ON no sangue ou nos tecidos (Qu et. al., 2016).

4.4. MICROBIOMA ORAL

Os seres humanos, ao contrário das bactérias, apresentam uma grande limitação na capacidade de conversão do nitrato a nitrito em razão da ausência de sistemas enzimáticos apropriados, dependendo assim da ação de várias espécies de bactérias (principalmente anaeróbias facultativas) localizadas na região posterior do dorso da língua (Lundberg, J. O., & Weitzberg, E. 2010; Qu et.al., 2016).

A microbiota oral é considerada a segunda comunidade microbiana mais diversificada do corpo humano, compreendendo cerca de 50 a 100 bilhões de bactérias, e mais de 700 espécies, incluindo uma ampla variedade de bactérias anaeróbias facultativas com atividade nitrato redutase (Qu et.al., 2016).

Vários estudos têm reportado as espécies de bactérias com atividade nitrato redutase mais abundantes na cavidade oral (Doel et. al., 2005; Burleigh et. al., 2018; González-Soltero et. al., 2020; Hyde et. al., 2014). Em um destes estudos (Doel et. al., 2005), as bactérias foram isoladas de diversas regiões da cavidade oral, e identificadas por meio de sequenciamento de DNA. Os resultados apontaram *Veillonella atypica* (34%), *Veillonella díspar* (24%), *Actinomyces odontolyticus* (21%), *Actinomyces naeslundii* (2%), *Rothia mucilaginoso* (10%), *Rothia dentocariosa* (3%), *staphylococcus epidermidis*

(5%), bem como a região dorsal posterior da língua como sítio de maior concentração.

Em outro estudo (Hyde et. al., 2014), amostras obtidas da região dorsal da língua foram analisadas por meio do sequenciamento do gene 16s rRnA, e os gêneros mais abundantes foram *veillonella*, *prevotella*, *haemophilus*, e *streptococcus*. Resultados de outro estudo similar (Burleigh et. al., 2018), apontaram os gêneros *prevotella*, *veillonela*, *leptotrichia*, *fusobacterium*, e *haemophilus* como mais abundantes.

4.5. ENXAGUANTES BUCAIS, MICROBIOMA ORAL E HIPERTENSÃO

Desde 1970 a clorexidina tem sido um dos agentes antissépticos mais utilizados na prática clínica odontológica, devido ao seu amplo espectro de ação e atividade antimicrobiana prolongada. Pesquisa recente avaliou os efeitos de um colutório de clorexidina sobre o microbioma oral após 7 dias de uso, além de vários biomarcadores salivares e plasmáticos, com destaque para as concentrações de nitrato e nitrito e sua correlação com a pressão arterial em 36 indivíduos (Bescos et. al, 2020).

Os resultados mostraram uma redução significativa de vários gêneros bacterianos em comparação com o placebo, incluído os gêneros *prevotella*, *veillonella*, *actinomyces*, *porphyromonas*, *leptotrichia*, e *haemophylus*. Além disso, uma queda na capacidade de redução do nitrato oral foi observada, com consequente diminuição da concentração de nitrito salivar e plasmático. Tal redução de nitrito foi correlacionada com um ligeiro aumento na pressão sistólica, porém sem significado estatístico (Bescos et. al, 2020).

Outro trabalho avaliando o efeito de um colutório de clorexidina sobre a microbiota do dorso da língua após uma semana de uso e seu impacto na pressão arterial de 26 indivíduos, obteve um aumento significativo na pressão arterial sistólica (Tribble et. al, 2019). Resultados similares foram relatados em um ensaio clínico anterior que avaliou efeito da clorexidina após 3 dias de uso sobre as concentrações de nitrato/nitrito e a pressão arterial. Neste estudo, os autores observaram aumento significativo na pressão sistólica, acompanhado de uma redução na concentração de nitrito salivar (Bondonno et. al., 2015).

A influência dos enxaguantes bucais à base de clorexidina sobre o microbioma oral, e seus desdobramentos sobre a pressão arterial (principalmente elevação da pressão sistólica), possivelmente relacionados a uma diminuição na taxa de redução do nitrato a nitrito na cavidade oral, e consequentemente na geração de ON, tem sido documentada em vários outros estudos recentes na literatura (Barbadoro et. al., 2020; Gordon et. al., 2019; Pignatelli et. al., 2020; Willmott et. al., 2020; Senkus, K. E., & Crowe-White, K. M., 2020 ; Blot 2020).

Em um destes estudos (Blot 2020) o efeito do uso crônico dos colutórios de clorexidina sobre o microbioma oral, e a consequente interrupção da via enterro-salivar com redução da biodisponibilidade de ON é associada não apenas a hipertensão, mas a outras condições sensíveis a redução de ON, tais como eventos cardíacos isquêmicos e sepse.

5. DISCUSSÃO

A regulação da pressão arterial humana é complexa, e apesar de décadas de pesquisa sobre as diversas variáveis que afetam a pressão arterial em repouso ainda permanece uma lacuna de conhecimento significativa. Entre os indivíduos com 50 anos ou mais, a elevação da pressão sistólica ainda é a alteração mais comum, sendo considerada um importante preditor de risco independente para várias doenças cardiovasculares. Estima-se que no mundo todo 1,39 bilhões de indivíduos apresentavam hipertensão em 2010, e 10,4 milhões morram anualmente em decorrência desta (Bryan et. al., 2017, Oparil, et. al 2018).

É amplamente aceito atualmente o seu caráter multifatorial, bem como a natureza socioambiental e genética dos diversos fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da hipertensão, sendo de grande relevância o reconhecimento dos principais fatores de risco envolvidos tais como envelhecimento, obesidade, tabagismo, sedentarismo, etilismo, consumo excessivo de sal, bem como maior a prevalência entre indivíduos do sexo feminino, negros/pretos, e de menor escolaridade (Oparil et. al. 2018; Batista 2019).

Conforme discutido previamente, o microbioma oral tem sido colocado como um importante fator na homeostasia da pressão arterial por meio do ON produzido a partir da atividade das bactérias redutoras de nitrato na cavidade oral, o qual apresenta um papel fundamental na fisiopatologia da hipertensão em função de sua capacidade de regulação do tônus vascular (vasodilatação) e redução da pressão arterial (Gheibi et. al., 2018).

Vários estudos têm caracterizado o microbioma envolvido na via enterosalivar. A região dorsal posterior da língua tem se mostrado como o sítio de maior concentração desses microorganismos, e os gêneros mais abundantes relatados incluem, *Veillonella*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Haemophilus*, e *actinomyces*, sendo as espécies do gênero *Veillonella ssp.* as mais prevalentes na maioria dos estudos, sugerindo um papel de destaque dessas bactérias na redução do nitrato na cavidade oral (Doel et. al., 2005; Burleigh et. al., 2018; González-Soltero et. al., 2020; Hyde et. al., 2014).

Fundamentados na relação entre o microbioma oral e a homeostasia da pressão arterial, que tem como elo o ON, alguns autores investigaram o efeito do uso de enxaguantes bucais sobre o microbioma oral e o controle da pressão arterial. Bescos et. al., 2020, em um ensaio clínico não randomizado com 36 participantes, avaliando o efeito do uso de bochecho de clorexidina após 7 dias de uso sobre o microbioma oral, observou uma tendência a aumento da PA sistólica, porém sem significância estatística, o que divergiu de Tribble et. al., 2019, que avaliou o efeito do uso de bochecho de clorexidina após 7 dias de uso sobre o microbioma oral e a PA em 26 indivíduos, observou aumento estatisticamente significativo da pressão sistólica, que chegou a pelo menos 5mmHg em 13 dos 26 indivíduos.

Algumas diferenças nos protocolos aplicados nestes estudos podem explicar a divergência de resultados. Bescos et. al., 2020, propôs o uso do bochecho de clorexidina a 0,2%, por 1 minuto, enquanto Tribble et. al., 2019, propôs uso de bochecho de clorexidina a 0,12%, por apenas 30 segundos, o que pode ter influenciado diretamente nos resultados. Em ambos os estudos foram realizadas 3 medições e obtida a média, porém foi realizado um

intervalo de 1 minuto e 15 minutos entre cada medição respectivamente nos estudos citados..

Seguindo esta linha, uma revisão sistemática foi conduzida com o objetivo de investigar a relação entre uso de enxaguantes bucais, concentração de nitrato/nitrito salivar e plasmático, bem como elevação da pressão arterial. Dos 8 artigos incluídos no texto que atenderam aos critérios de inclusão, 5 foram realizados em humanos, e 3 em animais. Dos estudos em humanos, 4 relataram aumento significativo na pressão arterial, e todos relataram redução significativa na concentração de nitrito salivar (Senkus, K. E., & Crowe-White, K. M., 2020).

Nesta revisão, o único artigo (Sundqvist et. al., 2016) que não relatou aumento na PA associado ao uso de clorexidina, consistiu em um ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego, envolvendo 16 mulheres, que testou, entre outras variáveis o efeito do uso de um bochecho de clorexidina 0,2%, 3 vezes ao dia, após 3 dias de uso sobre a PA. Os resultados não apontaram diferença estatística em comparação com o placebo. Comparando com estudos experimentais anteriormente citados, o período de uso reduzido da clorexidina pode ter um papel significativo na diferença dos resultados.

Embora vários autores citados neste trabalho (Tribble et. al., 2019; Bondonno et. al., 2015; Barbadoro et. al., 2020; Gordon et. al., 2019; Pignatelli et. al., 2020; Willmott et. al., 2020; Senkus, K. E., & Crowe-White, K. M., 2020; Blot, 2020) tenham concluído que o uso de enxaguantes bucais pode interferir negativamente no ciclo enterosalivar e induzir aumento na pressão arterial, não foram propostas recomendações acerca do uso desses produtos.

É relevante destacar, que outros agentes além dos enxaguantes bucais também podem atuar negativamente sobre as bactérias redutoras de nitrato, e teoricamente sobre a produção de ON, como tabaco, antibióticos e inibidores da bomba de prótons (Blot, 2020). Um aspecto comum a todos os ensaios clínicos discutidos acima foi a adoção entre os critérios de exclusão, do tabagismo, e uso antibióticos até 3 meses antes. Porém, nenhum dos artigos levou em consideração a interação entre os vários fatores de risco associados

à hipertensão, como consumo de sal, sedentarismo, obesidade, stresse, entre outros.

Perspectivas apontam o microbioma oral como um potencial alvo terapêutico para ajudar no controle da pressão arterial, de forma que isso seria uma nova interface entre a odontologia e cardiologia que pode contribuir para o manejo da hipertensão (Vanhatalo et. al. 2018).

Embora as evidências discutidas demonstrem um papel importante do microbioma na regulação da pressão arterial, bem como uma relação plausível entre o uso de enxaguantes bucais e hipertensão, ainda não está claro se a interrupção do uso pode realmente favorecer o controle da pressão arterial.

Terapias à base de prebióticos/probióticos que favoreçam o estabelecimento ou restabelecimento de um microbioma com máxima capacidade de produção de ON, ou ainda nutricionais (suplementação com nitratos ou nitritos) que aumentem a produção de ON poderão resultar em novas alternativas terapêuticas (Vanhatalo et. al. 2018). Além disso, pesquisas adicionais, focadas em ensaios clínicos controlados acerca do efeito dos enxaguantes bucais sobre o microbioma oral e suas possíveis implicações locais e sistêmicas poderão modificar a forma como esses produtos são aplicados à higiene bucal.

6. CONCLUSÃO

Por meio do presente estudo pode-se concluir que o microbioma oral desempenha um papel relevante na fisiopatologia da hipertensão por meio do ON produzido a partir das bactérias nitrato-redutases. Contudo, em relação ao uso de enxaguantes bucais e elevação da pressão arterial, embora as evidências apontem uma relação desfavorável, no momento ainda não há possibilidade de estabelecer recomendações ou condutas específicas neste sentido.

Entretanto, deve-se ressaltar a importância dos cirurgiões-dentistas no diagnóstico e controle da hipertensão por meio da aferição da pressão arterial nas consultas ambulatoriais, o que poderia identificar um número significativo

de indivíduos hipertensos não diagnosticados, ou com controle inadequado da pressão arterial.

Além disso, o cirurgiões-dentistas podem auxiliar no controle de vários fatores de risco associados à hipertensão através do estímulo a mudanças no estilo de vida dos pacientes, como cessação do tabagismo, redução do consumo de sal, aumento do consumo de vegetais, pratica regular de atividade física, redução do consumo de álcool, redução de peso, estresse.

7. REFERÊNCIAS

1. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D., ... & Schutte, A. E. (2020). 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*, 75(6), 1334-1357.
2. Ministério da Saúde. **vigitel**. Brasília, 2017.
3. Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cifková, R., Dominiczak, A. F., Grassi, G., Jordan, J., Poulter, N. R., Rodgers, A., & Whelton, P. K. (2018). Hypertension. *Nature reviews. Disease primers*, 4, 18014.
4. Précoma, D. B., Oliveira, G. M. M. D., Simão, A. F., Dutra, O. P., Coelho, O. R., Izar, M. C. D. O., ... & Mourilhe-Rocha, R. (2019). Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia-2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 113(4), 787-891..
5. Batista, R. I. M. *Enxaguante bucal inibe os efeitos anti-hipertensivos da Larginina em modelo de hipertensão 2R1C* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
6. Bryan, N. S., Tribble, G., & Angelov, N. (2017). Oral microbiome and nitric oxide: the missing link in the management of blood pressure. *Current hypertension reports*, 19(4), 33.
7. Willmott, T., McBain, A. J., Humphreys, G. J., Myers, J., & Cottrell, E. (2020). Does the Oral Microbiome Play a Role in Hypertensive Pregnancies?. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10.
8. Joshipura, K., Muñoz-Torres, F., Fernández-Santiago, J., Patel, R. P., & Lopez-Candales, A. (2020). Over-the-counter mouthwash use, nitric oxide and hypertension risk. *Blood Pressure*, 29(2), 103-112.
9. Hezel, M. P., & Weitzberg, E. (2015). The oral microbiome and nitric oxide homeostasis. *Oral diseases*, 21(1), 7-16.
10. He, F. J., & MacGregor, G. A. (2018). Role of salt intake in prevention of cardiovascular disease: controversies and challenges. *Nature Reviews Cardiology*, 15(6), 371-377.
11. Wilck, N., Matus, M. G., Kearney, S. M., Olesen, S. W., Forslund, K., Bartolomaeus, H., ... & Müller, D. N. (2017). Salt-responsive gut

- commensal modulates TH 17 axis and disease. *Nature*, 551(7682), 585-589.
12. Patel, S., Rauf, A., Khan, H., & Abu-Izneid, T. (2017). Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 317-325.
 13. Jamwal, S., & Sharma, S. (2018). Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflammation Research*, 67(5), 391-405.
 14. Robles-Vera, I., Toral, M., & Duarte, J. (2020). Microbiota and hypertension: role of the sympathetic nervous system and the immune system. *American Journal of Hypertension*, 33(10), 890-901.
 15. Lundberg, J. O., Weitzberg, E., & Gladwin, M. T. (2008). The nitrate–nitrite–nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nature reviews Drug discovery*, 7(2), 156-167.
 16. Gheibi, S., Jeddi, S., Kashfi, K., & Ghasemi, A. (2018). Regulation of vascular tone homeostasis by NO and H₂S: Implications in hypertension. *Biochemical pharmacology*, 149, 42-59.
 17. Li, Q., Yon, J. Y., & Cai, H. (2015). Mechanisms and consequences of eNOS dysfunction in hypertension. *Journal of hypertension*, 33(6), 1128.
 18. Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*, 33(7), 829-837.
 19. Hingorani, A. D. (2003). Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and hypertension. *Current hypertension reports*, 5(1), 19-25.
 20. Khalaf, D., Krüger, M., Wehland, M., Infanger, M., & Grimm, D. (2019). The effects of oral L-arginine and L-citrulline supplementation on blood pressure. *Nutrients*, 11(7), 1679.
 21. Lundberg, J. O., & Weitzberg, E. (2009). NO generation from inorganic nitrate and nitrite: Role in physiology, nutrition and therapeutics. *Archives of pharmacal research*, 32(8), 1119-1126..
 22. Lundberg, J. O., & Weitzberg, E. (2010). NO-synthase independent NO generation in mammals. *Biochemical and biophysical research communications*, 396(1), 39-45.

23. Qu, X. M., Wu, Z. F., Pang, B. X., Jin, L. Y., Qin, L. Z., & Wang, S. L. (2016). From nitrate to nitric oxide: the role of salivary glands and oral bacteria. *Journal of dental research*, *95*(13), 1452-1456.
24. Doel, J. J., Benjamin, N., Hector, M. P., Rogers, M., & Allaker, R. P. (2005). Evaluation of bacterial nitrate reduction in the human oral cavity. *European journal of oral sciences*, *113*(1), 14-19.
25. Burleigh, M. C., Liddle, L., Monaghan, C., Muggeridge, D. J., Sculthorpe, N., Butcher, J. P., ... & Easton, C. (2018). Salivary nitrite production is elevated in individuals with a higher abundance of oral nitrate-reducing bacteria. *Free Radical Biology and Medicine*, *120*, 80-88.
26. González-Soltero, R., Bailén, M., de Lucas, B., Ramírez-Goercke, M. I., Pareja-Galeano, H., & Larrosa, M. (2020). Role of Oral and Gut Microbiota in Dietary Nitrate Metabolism and Its Impact on Sports Performance. *Nutrients*, *12*(12), 3611.
27. Hyde, E. R., Andrade, F., Vaksman, Z., Parthasarathy, K., Jiang, H., Parthasarathy, D. K., ... & Bryan, N. S. (2014). Metagenomic analysis of nitrate-reducing bacteria in the oral cavity: implications for nitric oxide homeostasis. *PLoS One*, *9*(3), e88645.
28. Bescos, R., Ashworth, A., Cutler, C., Brookes, Z. L., Belfield, L., Rodiles, A., ... & Hickson, M. (2020). Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. *Scientific Reports*, *10*(1), 1-8.
29. Tribble, G. D., Angelov, N., Weltman, R., Wang, B. Y., Eswaran, S. V., Gay, I. C., ... & Bryan, N. S. (2019). Frequency of tongue cleaning impacts the human tongue microbiome composition and enterosalivary circulation of nitrate. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, *9*, 39.
30. Bondonno, C. P., Liu, A. H., Croft, K. D., Considine, M. J., Puddey, I. B., Woodman, R. J., & Hodgson, J. M. (2015). Antibacterial mouthwash blunts oral nitrate reduction and increases blood pressure in treated hypertensive men and women. *American Journal of Hypertension*, *28*(5), 572-575.
31. Barbadoro, P., Ponzio, E., Coccia, E., Prospero, E., Santarelli, A., Rappelli, G. G., & D'Errico, M. M. (2020). Association between

- hypertension, oral microbiome and salivary nitric oxide: A case-control study. *Nitric Oxide*, 106, 66-71.
32. Gordon, J. H., LaMonte, M. J., Genco, R. J., Zhao, J., Li, L., Hovey, K. M., ... & Wactawski-Wende, J. (2019). Is the oral microbiome associated with blood pressure in older women?. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 26(3), 217-225. (28)
33. Pignatelli, P., Fabietti, G., Ricci, A., Piattelli, A., & Curia, M. C. (2020). How Periodontal Disease and Presence of Nitric Oxide Reducing Oral Bacteria Can Affect Blood Pressure. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 7538.
34. Willmott, T., McBain, A. J., Humphreys, G. J., Myers, J., & Cottrell, E. (2020). Does the Oral Microbiome Play a Role in Hypertensive Pregnancies?. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10. (30)
35. Senkus, K. E., & Crowe-White, K. M. (2020). Influence of mouth rinse use on the enterosalivary pathway and blood pressure regulation: A systematic review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 60(17), 2874-2886.
36. Sundqvist, M. L., Lundberg, J. O., & Weitzberg, E. (2016). Effects of antiseptic mouthwash on resting metabolic rate: A randomized, double-blind, crossover study. *Nitric Oxide*, 61, 38-44.
37. Blot, S. (2020). Antiseptic mouthwash, the nitrate–nitrite–nitric oxide pathway, and hospital mortality: a hypothesis generating review. *Intensive Care Medicine*, 1-11.
38. Vanhatalo, A., Blackwell, J. R., L'Heureux, J. E., Williams, D. W., Smith, A., van der Giezen, M., ... & Jones, A. M. (2018). Nitrate-responsive oral microbiome modulates nitric oxide homeostasis and blood pressure in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 124, 21-30.

