

KARINA MARIA SAMPAIO SILVA DE OLIVEIRA

A DOENÇA PERIODONTAL E SUA RELAÇÃO COM A DOENÇA CARDIOVASCULAR
- REVISÃO NARRATIVA

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

PORTO

2022

1

KARINA MARIA SAMPAIO SILVA DE OLIVEIRA

A DOENÇA PERIODONTAL E SUA RELAÇÃO COM A DOENÇA CARDIOVASCULAR
- REVISÃO NARRATIVA

Orientadora: Prof^ª. Doutora Fernanda Leal

Coorientadora: Prof^ª. Doutora Inês Lopes Cardoso

ASSINATURA DO ALUNO

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária

RESUMO

A doença periodontal, antigamente conhecida como piorrêia, corresponde a uma inflamação e/ou infecção dos ligamentos e ossos que dão suporte aos dentes.

A periodontite, afeta entre 15 e 20% da população a nível mundial com maior prevalência nas faixas etárias dos 35 aos 44 anos, e acontece quando a gengivite (inflamação e infecção das gengivas) não é tratada ou quando o seu tratamento é adiado. Os quadros infecciosos e inflamatórios passam das gengivas para os ligamentos e ossos que dão suporte aos dentes. A perda deste suporte faz com que os dentes fiquem soltos e acabem por cair. Deste modo, a doença periodontal é a principal causa da perda de dentes nos adultos. Assim, a prevenção e o tratamento devem focar-se no controlo da placa dentária e em terapêuticas que evitem a reincidência da doença.

É sabido que as doenças cardiovasculares, estão associadas a vários fatores de risco, como a obesidade e diabetes mellitus, no entanto, estudos também comprovam que a doença periodontal é também um dos fatores de risco, uma vez que as proteínas inflamatórias e as bactérias presentes no tecido periodontal, penetram na corrente sanguínea provocando alterações ao nível do sistema cardiovascular.

Desta forma, o objetivo deste estudo é estabelecer a ligação entre a doença periodontal e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Doença periodontal, Periodontite, doenças cardiovasculares

ABSTRACT

Periodontal disease, formerly known as pyorrhoea, corresponds to inflammation and/or infection of the ligaments and bones that support the teeth.

Periodontitis affects between 15 and 20% of the population worldwide, with greater prevalence in the 35 to 44 age range and occurs when gingivitis (inflammation and infection of the gums) is not treated or when its treatment is postponed. The infectious and inflammatory conditions move from the gums to the ligaments and bones that support the teeth. The loss of this support causes the teeth to become loose and eventually fall out. Thus, periodontal disease is the main cause of tooth loss in adults. Therefore, prevention and treatment should focus on the control of dental plaque and on therapies that prevent the recurrence of the disease.

It is known that heart diseases are associated with several risk factors, such as obesity and Diabetes mellitus, however, studies also show that periodontal disease is also a risk factor, since the inflammatory proteins and bacteria present in periodontal tissue, penetrate the bloodstream causing changes in the cardiovascular system.

Thus, the aim of this study is to establish the link between periodontal disease and the development of cardiovascular disease.

Keywords: Periodontal disease, Periodontitis, cardiovascular disease

DEDICATÓRIA

Expresso minha gratidão primeiramente à Deus, pela constante presença em minha vida, dando-me força e sabedoria para superar todas as dificuldades

Aos meus pais Edilson e Sandra, que durante todo meu curso me deram apoio incondicional, sem eles jamais teria conquistado esta vitória.

Ao meu esposo Marco Oliveira, sem o qual não teria conseguido concluir esta difícil tarefa. Obrigada pelo amparo, paciência e cumplicidade nos momentos de ausência durante todo o curso. Aos meus filhos Marina e Miguel Oliveira, gostaria de registrar que foram e sempre serão os meus maiores incentivos para continuar.

Aos meus irmãos Vanessa e Daniel, por fazerem parte da minha vida, e mesmo distante estão sempre em meu coração.

A minha avó Elza, agradeço pelas constantes palavras de amor, sabedoria e pelos estimáveis ensinamentos de vida.

Ao meu avô Paulo (in memoriam), que sempre torceu pela minha felicidade e sei que estará sempre ao meu lado.

Obrigada por existirem na minha vida

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Fernanda Leal e Prof^a. Inês Lopes Cardoso, por colaborarem com o meu trabalho, trazendo sugestões e correções que muito enriqueceram este estudo, o meu Muito Obrigada.

ÍNDICE

RESUMO	II
ABSTRACT	III
DEDICATÓRIA.....	IV
AGRADECIMENTOS.....	V
LISTA DE ABREVIATURAS	VII
I. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Materiais e métodos.....	1
II. DESENVOLVIMENTO.....	2
2.1 Doença periodontal.....	2
2.1.1 Definição	2
2.1.2 Classificação	3
2.2 Relação da doença periodontal com a doença cardiovascular.....	4
2.2.1. Fatores de risco para a doença cardiovascular em pacientes com doença periodontal.....	7
2.2.2. Relação da doença periodontal com a endocardite bacteriana.....	10
2.3 Conduta clínica periodontal em pacientes com doença cardiovascular.....	11
III. DISCUSSÃO.....	15
IV. CONCLUSÃO.....	17
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS

BiP - Proteína de imunoglobulina de ligação, do inglês *binding immunoglobulin protein*

CRP - Proteína C-reativa, do inglês *C-reactive protein*

GRP78 – Proteína-78 regulada por glucose, do inglês *glucose regulated protein-78*

HDL - Lipoproteínas de alta densidade, do inglês *high density lipoproteins*

Hsp - Proteína de choque térmico, do inglês *heat shock protein*

Ig - Imunoglobulina

IL- Interleucina

IFN- γ – Interferão- γ

LDL - Lipoproteínas de baixa densidade, do inglês *low density lipoproteins*

LPS – Lipopolissacarídeo

MMPs- Metaloproteinases da matriz

PGE 2 – Prostaglandina E2

TNF - Fator de necrose tumoral, do inglês *tumour necrosis factor*

TXA2 – Tromboxano A2

I. INTRODUÇÃO

A doença periodontal e as doenças cardiovasculares compartilham muitos fatores de risco, como idade, nível educacional, gênero, condições financeiras, hábito de fumar, uso de bebidas alcoólicas, hipertensão, stress, depressão e diabetes. Vários estudos clínicos têm demonstrado que pacientes com periodontites e síndromes isquêmicas agudas têm grande número de características em comum (Dias, 2002).

A associação entre infecção odontogénica e doença cardiovascular tem sido descrita em vários estudos que têm demonstrado a libertação de mediadores inflamatórios em pacientes portadores de periodontites. Assim, o diagnóstico e o tratamento das doenças periodontais são importantes para a manutenção da saúde dentária e sistémica e podem contribuir para amenizar alterações patológicas como aterosclerose e, por conseguinte, enfarte agudo do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (Avezum, 2002).

Assim sendo, é possível afirmar que a presença de microrganismos periodontais, nas artérias coronárias e nas artérias torácicas internas, pode estar associada ao desenvolvimento e à progressão da aterosclerose, bem como a lesões nas válvulas cardíacas (Ettinger *et al.*, 2014).

Deste modo, o objetivo desta revisão bibliográfica é expor a relação da doença periodontal com a doença cardiovascular. Sendo assim, diante da estreita relação da doença periodontal com a doença cardiovascular é de fundamental importância o aprofundamento dos estudos nesta área da odontologia, a fim de alcançar maiores evidências científicas que possibilitem melhorias no diagnóstico desta interrelação com o objetivo de promover planos de tratamento eficazes e seguros para os pacientes.

1.1. Materiais e métodos

Este estudo envolveu uma revisão bibliográfica de noventa e quatro artigos científicos, utilizando diversas bases de dados como é o caso de repositórios online de algumas Universidades e no site PubMed.

Foram utilizadas palavras-chave quer em inglês (*periodontal disease, periodontitis, cardiovascular disease*), quer em português (doença periodontal, periodontite, doença

cardiovascular e aterosclerose). Os critérios de inclusão foram: artigos clínicos e de revisão que abordavam os termos mencionados.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1 Doença periodontal

2.1.1 Definição

A doença periodontal é uma patologia inflamatória que altera os tecidos que dão suporte e proteção ao dente, a que se dá o nome de periodonto. Estas alterações são provocadas por bactérias anaeróbias gram-negativas e anaeróbias facultativas presentes na placa bacteriana da cavidade oral. O periodonto divide-se em duas partes: a gengiva faz parte da divisão superior e o cemento, ligamento periodontal e osso alveolar faz parte da divisão inferior (Al-Maskari *et al.*, 2011; Antonini *et al.*, 2013).

Entre as doenças periodontais mais frequentes, encontra-se a gengivite e a periodontite. A gengivite é uma inflamação com caráter reversível na zona superior do periodonto, ou seja, na gengiva, causada pela acumulação de placa bacteriana normalmente associada a má higiene oral. Por outro lado, a periodontite é uma inflamação gengival com destruição do ligamento periodontal e do osso alveolar, assim como infecção do cemento radicular (Antonini *et al.*, 2013).

O desenvolvimento de periodontite é sempre precedido por um quadro de gengivite. No entanto, esta nem sempre evolui para periodontite (Al-Maskari *et al.*, 2011; Antonini *et al.*, 2013).

As doenças periodontais começam com a gengivite, podendo esta apresentar-se com vários graus de severidade, não chegando a afetar o cemento, o osso ou o ligamento periodontal. Contudo, em situações mais agressivas, a gengivite poderá envolver destruição do tecido e fibras gengivais (Khan *et al.*, 2015). Os sintomas caracterizam-se por hemorragias e edemas, não havendo, contudo, criação de bolsa periodontal nem perda de osso (Botero e Bedoya, 2010). Da mesma forma, também se apresenta a halitose, que é um sintoma que surge em indivíduos com gengivite, sendo uma consequência da gengiva hemorrágica e de má higiene (Eley *et al.*, 2012).

Existem duas teorias explicativas do aparecimento de periodontite. A primeira defende que em casos de gengivite não tratada, há sempre evolução para periodontite, a segunda e mais atual afirma que, em casos de lesões de gengivite estáveis ao longo dos anos, estas podem não evoluir para casos de periodontite (Antonini *et al.*, 2013; Eley *et al.*, 2012). Deste modo, a periodontite pode ser descrita como uma inflamação que abarca a gengiva e todo o apoio periodontal, causando alterações no tecido conjuntivo gengival, no ligamento periodontal, no cemento e no osso alveolar (Botero e Bedoya, 2010).

A severidade da periodontite pode ir de leve a moderada, com períodos de evolução mais ou menos rápidos afetando sobretudo adultos (Antonini *et al.*, 2013).

Importante destacar que os fatores genéticos podem também estar envolvidos no desenvolvimento de periodontite e nesses casos, há frequentemente histórico familiar de doença periodontal e caracterizam-se por perda rápida de inserção dos dentes (Antonini *et al.*, 2013; Botero e Bedoya, 2010).

A gengivite é, então, a primeira fase da doença periodontal, sendo a periodontite a forma mais grave e irreversível da doença, uma vez que destrói os tecidos que suportam os dentes (Zarco *et al.*, 2012). Desta forma, como controlo e prevenção desta patologia, deve haver sempre a remoção da placa dentária, uma vez que esta remoção tem um impacto significativo tanto na redução da gengivite como na periodontite. Isto demonstra que a presença de microrganismos contribui fortemente para o desenvolvimento da doença periodontal (Roberts e Darveau, 2015).

2.1.2 Classificação

De acordo com a classificação de 1999, as doenças periodontais eram divididas em três grupos: a gengivite, a periodontite crónica e a periodontite agressiva. No entanto, em junho de 2018 foi elaborada, pela Academia Americana de Periodontia em conjunto com a Federação Europeia de Periodontia, uma nova classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares. Este consenso substituiu a classificação até então vigente de 1999 (Steffens e Marcantonio, 2018).

Esta nova classificação divide as condições periodontais naquelas que afetam a saúde do periodonto (doenças gengivais induzidas ou não pelo biofilme), na periodontite (com ou sem envolvimento de doenças sistémicas) e noutras condições que afetam o periodonto como abscessos periodontais, deformações mucogengivais, entre outras, e, por fim, as condições peri-implantares (Steffens e Marcantonio, 2018).

2.2 Relação da doença periodontal com a doença cardiovascular

A periodontite crónica afeta as estruturas de suporte dos dentes, levando à perda progressiva da estrutura de fixação (osso alveolar) à volta dos dentes, e formação de bolsas gengivais e/ou recessão gengival. A doença é iniciada por bactérias e seus componentes como os lipopolissacarídeos (LPS), causando um aumento da resposta inflamatória do hospedeiro. Esta cascata de resposta inflamatória, em última análise, leva ao aumento da atividade osteoclástica e consequente perda óssea (Eley *et al.*, 2012; Negrato *et al.*, 2013).

Vários fatores de risco estão relacionados com o desenvolvimento da doença aterosclerótica, doenças cardiovasculares, como enfarte do miocárdio, e acidente vascular cerebral, entre eles a idade, o género, a hipertensão, diabetes mellitus, o tabagismo e os níveis sorológicos altos de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL).

A associação das doenças periodontais com as doenças cardiovasculares vem sendo reportada nas últimas décadas, sendo o estudo de Mackenzie *et al.* (1963) pioneiro na interrelação entre diabetes, perda óssea alveolar e alterações arteriais. Foram avaliados 198 pacientes. Observaram que 62% do grupo com aterosclerose apresentou maior perda óssea em relação ao grupo controlo.

Estudos de Mattila *et al.* (1989) foram relevantes ao investigar, de um total de 100 pacientes com enfarte agudo do miocárdio e 102 controlos selecionados randomicamente, a relação com a doença periodontal, constatando que a mesma é mais comum entre pacientes com enfarte agudo do miocárdio do que entre os controlos. Também na mesma década outros estudos pioneiros mostraram que um paciente com enfarte agudo do miocárdio tinha mais alta prevalência de doença periodontal e que a inflamação periodontal poderia estar relacionada com a aterosclerose (Mattila *et al.*, 1989).

Mattila *et al.* (1995) estudaram a relação entre infeções dentárias e aterosclerose coronariana com 100 indivíduos (88 homens e 12 mulheres). Foi observada associação entre as infeções dentárias e a presença da aterosclerose no sexo masculino, apontando a hipótese de que infeções bacterianas podem desempenhar um papel na patogénese da aterosclerose coronariana.

Loesche (1995) e Loesche *et al.* (1997) associaram a doença periodontal e doença cardiovascular, com várias hipóteses explicativas: (1) Sugerem que o ato de escovar os dentes em pacientes infetados pode produzir uma bacteremia transitória assintomática, levando a um aumento de leucócitos desencadeando uma série de eventos de agregação plaquetária; (2) Sugerem que algumas bactérias da cavidade oral promovem diapedese aos vasos sanguíneos durante o tratamento odontológico, (3) Consideram que os bons procedimentos de higiene bucal estimulam o sistema imune a produzir anticorpos para microbiota nativa, sendo que a placa subgengival favorece o transporte tecidual de LPS e citocinas, com aumento de monócitos hipersensíveis, alterando a evolução da aterosclerose e de eventos tromboembólicos, (4) A doença periodontal é um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares, pois os doentes periodontais estão expostos às endotoxinas de diversas espécies de microorganismos anaeróbios associados com doenças periodontais. Estas endotoxinas afetam a integridade do endotélio, as lipoproteínas do plasma, a coagulação sanguínea e a função plaquetária, sendo estes os fatores presentes no desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica.

A plausibilidade biológica, utilizada para justificar a associação da doença periodontal e doença cardiovascular, pode ser sumariada em: (1) Citocinas libertadas como resposta aos agentes infecciosos relacionados à doença periodontal poderiam iniciar e propagar a formação de um ateroma; (2) Resposta inflamatória exacerbada ao LPS de patógenos periodontais pode agravar o quadro clínico das duas condições; (3) Alguns patógenos periodontais também podem ter efeitos sobre eventos tromboembólicos (Williams, 2005).

Wu *et al.* (2000) avaliaram a associação entre a doença periodontal e o risco de acidente vascular encefálico. Como resultados, estes autores encontraram que a doença periodontal é um fator de risco significativo para os acidentes vasculares encefálicos, principalmente nos de origem isquêmica. Ainda que os mecanismos relacionados à doença periodontal e às doenças cardiovasculares sejam obscuros, a inflamação sistêmica causada pela periodontite contribui para o desenvolvimento e manutenção da aterosclerose com a ativação de uma cascata bioquímica de reação, iniciação e desenvolvimento da formação de uma placa e uma lesão direta do endotélio (Higashi *et al.*, 2009).

Genco (2002) analisou algumas investigações que relataram associação entre a doença periodontal e a doença cardiovascular. Foi evidenciado um papel potencial da infecção periodontal como fator de risco para as doenças cardiovasculares. Os resultados dos estudos epidemiológicos são corroborados por estudos *in vitro* e em animais que descrevem mecanismos plausíveis de interrelação entre a infecção periodontal e o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas.

Humphrey (2008), numa meta-análise, concluiu que a doença periodontal é comum entre os adultos nos Estados Unidos, sendo uma fonte potencial de inflamação crónica. Dados recentes sugerem um papel importante da inflamação crónica no desenvolvimento da doença arterial coronariana. Um relacionamento indireto entre a doença periodontal e a doença cardiovascular é configurado pelos muitos fatores de risco comuns às duas doenças. No entanto, muitos dos fatores, especialmente o tabagismo, ainda são considerados aspetos obscuros na determinação da sua importância relativa no relacionamento dessas patologias. Já foi observado que a doença periodontal foi relacionada à doença cardiovascular em adultos não fumantes. Além do uso do tabaco, a diabetes melito tem sido associada como fator de risco comum (Humphrey, 2008).

Em relação aos fatores de risco que participam no desenvolvimento e agravamento do enfarte agudo do miocárdio e também das doenças cardiovasculares em geral, a relação com a periodontite parece estar confirmada por meio de estudos epidemiológicos mais recentes, sobretudo quando associada ao tabagismo (Mattila *et al.*, 2000). Este facto mostra-se cada vez mais evidente se tais fatores estiverem presentes em pacientes de idade avançada, visto que, além da periodontite atingir 75% da população maior de 25 anos de idade, o pico de ocorrência de doença periodontal e doenças cardiovasculares ocorre aos 65 anos de idade (Mattila *et al.*, 2000).

Estudos demonstram que inflamações gengivais que levam a doença periodontal, podem fomentar o desenvolvimento de doenças arteriais e coronárias, assim como de acidente vascular cerebral (Pihlstrom *et al.*, 2005; Mendonça *et al.*, 2019). Embora sejam necessários mais estudos que comprovem efetivamente esta correlação, são muitos os indicadores que apontam a doença periodontal como fator de risco para as doenças cardiovasculares (Haraszthy *et al.*, 2000). Assim, a saúde periodontal deve assumir um papel importante no controlo, prevenção e tratamento de qualquer infecção da cavidade oral (Kure *et al.*, 2018; Saldanha *et al.*, 2015).

De acordo com diversos estudos (Haraszthy *et al.*, 2000; Mendonça *et al.*, 2019; Schenkein e Loos, 2013; Wu *et al.*, 2000), o risco de doença cardiovascular é maior em indivíduos com quadro de periodontite comparativamente com indivíduos sem esta patologia, ou com formas mais leves desta doença (Akhiet *et al.*, 2019).

2.2.1 Fatores de risco para a doença cardiovascular em pacientes com doença periodontal

Os microrganismos encontrados na cavidade oral são responsáveis por uma grande proporção de agentes causadores da bacteremia, podendo ocorrer septicemia, que por sua vez, pode resultar na formação de abscessos cerebrais. Desta forma, a periodontite pode ser considerada um fator de risco para as alterações cardiovasculares e cerebrovasculares (Ghizoni, 2007). Estudos têm mostrado os potenciais efeitos dos microrganismos periodontais nos vasos sanguíneos e como essa exposição se relaciona com a aterosclerose, independentemente da relação entre periodontite clínica e eventos agudos, tais como enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico (Greaves, 2001).

O modelo da patogênese biológica mais plausível que liga a doença cardiovascular à doença periodontal é a inflamação crônica de baixo nível (Schenkein e Loss, 2013). A doença periodontal é iniciada por uma comunidade organizada de bactérias aeróbicas e anaeróbicas chamada placa dentária que se acumula na superfície do dente como resultado de uma má higiene oral. Com o passar do tempo, esta comunidade bacteriana multiplica-se e leva ao aprofundamento do sulco periodontal, parte da gengiva que se liga ao dente. Este aprofundamento do sulco periodontal ou formação de bolsas periodontais cria um ambiente anaeróbico onde as bactérias patogênicas se desenvolvem. O LPS, metaloproteinases da matriz (MMPs) e outros antigénios bacterianos desafiam a resposta imune local e sistêmica do hospedeiro (Masumoto *et al.*, 2019). Níveis circulantes aumentados de citocinas pró-inflamatórias (interleucina (IL)-1 β , IL-2, IL-6 e IL-8 e proteína C-reativa (CRP)) são observados durante a progressão da doença (Mesa *et al.*, 2019). Além disso, a bacteremia transitória que resulta de patogénios periodontais extravasando para os vasos sanguíneos, inicia a resposta imune do hospedeiro, o que favorece a maturação e a exacerbação da formação do ateroma (Senini *et al.*, 2019).

A doença periodontal é causada por microrganismos gram-negativos e, segundo alguns autores, os produtos bacterianos, em particular LPS e endotoxinas, podem afetar fatores como a integridade endotelial, a coagulação sanguínea e a função plaquetária. O aumento de bactérias na cavidade bucal pode resultar na penetração de bactérias e de seus produtos no tecido gengival, provocando uma resposta imunológica com produção de mediadores pró-inflamatórios, tais como prostaglandina E2 (PGE2), tromboxano A2 (TXA2), fator de necrose tumoral (TNF)- α , TNF- β , IL-1 α e IL-1 β . Quando em contacto com LPS bacterianos, tais mediadores têm um papel fundamental na patogênese da doença periodontal e no aumento do desenvolvimento de lesões ateroscleróticas e eventos tromboembólicos (Feliciano, 2009).

Outro efeito indireto da infecção periodontal que poderia explicar a associação entre as doenças periodontais e doença cardiovascular é a hipercoagulação sanguínea. Sabe-se que a viscosidade sanguínea aumentada pode promover doença cardíaca isquêmica importante e derrames, por aumentar o risco de formação de trombos. O aumento nos níveis de fibrinogénio e da contagem de células brancas, bem como elevações significativas no fator VIII de coagulação – fator de von Willebrand - estão relacionados a hipercoagulação sanguínea (Dalla *et al.*, 2005).

Entretanto, não há estudos que relatem que a prevenção da doença periodontal diminua a predominância ou a mortalidade das doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 1 ou tipo 2. A resposta frente à inflamação sistêmica poderia explicar a associação entre a periodontite e a diabetes do tipo 2 pela resistência a insulina induzida por citocinas. A inflamação sistêmica, mediada pelo aumento de TNF na circulação, pode estar associada com a obesidade e a periodontite, o que sugere relação entre estas circunstâncias (Friedewald *et al.*, 2009).

Alguns estudos procuram determinar alguns fatores de risco para a doença cardiovascular em pacientes com doença periodontal, destacando-se o estudo de Buhlin *et al.* (2009). Neste estudo foram comparados dois grupos: um com doença periodontal (68 pessoas) e outro composto por indivíduos sem doença periodontal (48 pessoas). Foram feitas colheitas de sangue nos dois grupos com o objetivo de determinar valores de colesterol total, colesterol das lipoproteínas de elevada densidade (HDL) γ , CRP, haptoglobina, fibrinogénio, IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, interferão- γ (IFN- γ), TNF- α , imunoglobulina (Ig)A, IgG e IgM. Também os níveis de glicose foram determinados, assim como anticorpos circulantes contra proteínas de choque térmico

(Hsp60 e Hsp65). Todas as colheitas foram analisadas ao mesmo tempo e em condições experimentais idênticas. Depois de analisadas as colheitas e estudados os dados obtidos, foi efetuada uma associação entre diversos fatores de risco para doenças cardiovasculares e a doença periodontal, nomeadamente no que se refere a níveis de colesterol HDL, glicémia e CRP.

A associação entre doença periodontal e níveis reduzidos de colesterol HDL é importante uma vez que a mortalidade e morbilidade em indivíduos com valores de colesterol HDL reduzidos (inferiores a 0,9 mmol/L) provou-se ser maior do que a observada em indivíduos com níveis de colesterol HDL superiores a 0,9 mmol/L. Este facto poderá relacionar-se com a libertação de LPS, citoquinas pró-inflamatórias (IL-1 β e TNF- α) e por inflamação crónica na região periodontal. Estas moléculas têm a capacidade de influenciar o metabolismo lipídico (Kebschull *et al.*, 2010).

Níveis elevados de glicémia foram encontrados no grupo de doentes com doença periodontal agressiva. Alguma bibliografia sugere uma associação entre a doença periodontal e diabetes. No entanto, não surgiram ainda conclusões bem definidas. Níveis elevados de CRP, fibrinogénio e haptoglobina e linfócitos no grupo de estudo indicam que está presente uma inflamação sistémica. É sabido que níveis elevados de CRP influenciam o risco de doença cardiovascular, estando descritos níveis de CRP elevados em doentes com doença periodontal. A cronicidade que caracteriza a doença periodontal implica a presença crónica de níveis elevados de CRP na circulação. Este é considerado por muitos autores um importante fator de risco para a doença cardiovascular (Kebschull *et al.*, 2010).

Níveis de citoquinas (IL-4, IL-5 e IL-10) alterados foram encontrados em diferentes estudos em pacientes com doença periodontal. Uma incapacidade do hospedeiro de resolução do processo inflamatório tem sido sugerida como sendo uma hipótese explicativa da evolução de gengivite para quadros mais graves de periodontite (Liu *et al.*, 2010). Esta hipótese é reforçada por estudos que indicam que níveis circulantes de Hsp10 e de proteína de imunoglobulina de ligação (BiP) / proteína-78 regulada por glucose (GRP78), estão reduzidos em pacientes com doença periodontal severa (Carollo *et al.*, 2010).

Assim, pacientes com doença periodontal apresentam níveis aberrantes de alguns marcadores de risco para doença cardiovascular tais como: glicose, colesterol HDL e

CRP (Berent *et al.*, 2011). Estes poderão contribuir para um risco aumentado de doença cardiovascular em doentes com doença periodontal. Estes dados poderão, em parte, suportar a preposição de que existe uma associação entre estas duas patologias (Carollo *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2010).

2.2.2 Relação da doença periodontal com a endocardite bacteriana

A endocardite bacteriana é classificada como uma doença do endocárdio, que tem como principal fator causal a bacteremia (Kunert, 2006). A bacteremia atinge o endocárdio, mas também pode atingir outras estruturas, como por exemplo, próteses valvares e os grandes vasos, onde as bactérias podem-se estabelecer, após passarem para a corrente sanguínea (Lima, 2013). A endocardite bacteriana deixa sequelas graves no paciente, podendo levar a óbito (Kunert, 2006).

Sabe-se que a endocardite bacteriana é incomum, mas a gravidade está principalmente relacionada com os microrganismos circulantes na corrente sanguínea. No entanto, a quantidade de microrganismos presente na cavidade oral tem que ser tida em consideração. Quando há sangramentos, pode ocorrer uma bacteremia transitória, que ganha importância significativa em pacientes de risco elevado (Lima, 2013). Por esse motivo, o médico dentista deve apresentar um largo conhecimento em relação a endocardite bacteriana, para que possa identificar clinicamente as diversas situações que podem desencadear a doença (Loe, 1986).

A endocardite bacteriana está muito relacionada com a prática no consultório dentário, pois, os procedimentos, mesmo que simples e rotineiros, têm grande potencial de desencadear a bacteremia (Santos, 2014). Entre as várias bactérias que podem causar a endocardite bacteriana, a *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, de origem periodontal, é a mais frequente (Silva, 2005). No entanto, outras bactérias como *Porphyronomas gengivalis*, *Prevotella intermedia* e *Tannerella forsythensis* também são citadas como microrganismos de origem bucal identificados em placas de ateroma (Loe, 1986).

É muito importante ter em consideração que os procedimentos dentários são capazes de causar bacteremia transitória, principalmente em pacientes de risco para a endocardite. A periodontia é a especialidade que requer maior atenção aos riscos envolvidos, pois, lida com infecções onde há grande quantidade de microrganismos patogénicos. Além disso, o

tratamento causa sangramento que vai permitir a propagação dos agentes microbianos na circulação (Lima, 2013).

Contudo, a má higienização bucal e as infecções orais podem levar a bacteremias transitórias mesmo que não sejam realizados procedimentos dentários no paciente. A ocorrência e severidade das bacteremias de origem bucal, são diretamente proporcionais ao nível de inflamação ou infecção dos tecidos orais. Sendo assim, os pacientes considerados de risco devem ser orientados a obter, e principalmente manter, a melhor qualidade da saúde bucal, para reduzir as fontes de colonização e crescimento bacteriano (Santos, 2007).

2.3 Conduta clínica periodontal em pacientes com doença cardiovascular

Segundo Claffey e Polyzois (2008) a instrumentação manual e mecânica não cirúrgica em associação com instruções de higiene oral é a base de tratamento da doença periodontal. Entenda-se que instrumentação se refere à raspagem e alisamento radicular (RAR), que é um processo definido, segundo os autores, como:

(...) o procedimento que objetiva a remoção de placa bacteriana e cálculo das superfícies dos dentes. Dependendo da localização dos depósitos, a raspagem é feita por instrumentação supragengival e/ou subgengival.

Serino *et al.* (2001) afirmaram que a sequência da doença periodontal pode ser travada através de tratamentos que envolvem o autocontrole de placa e RAR, tanto em indivíduos com periodontite moderada como em casos de periodontite avançada destrutiva. Portanto, a terapia não-cirúrgica deve ser a primeira abordagem na tentativa de restabelecer uma boa saúde periodontal e retardar a doença.

De facto, como argumentam Claffey e Polyzois (2008), a terapia não-cirúrgica tem como objetivo proporcionar um meio através do qual o hospedeiro possa prevenir a recolonização de microrganismos, utilizando métodos de higiene oral individuais. Por outro lado, os autores afirmam que a eliminação bacteriana total é, talvez, um desafio certamente difícil e de certa forma ambicioso.

Serino *et al.* (2001) afirmam que o tratamento periodontal não-cirúrgico é competente em 80% dos indivíduos ao reduzir a profundidade da bolsa e atrasar a perda de inserção. Nos restantes 20% foram observados sinais recorrentes de doença nos primeiros anos de

manutenção, uma vez que estavam presentes bolsas significativamente profundas e mais perda de inserção.

Outro ponto que tem vindo a ser discutido é se a terapia antimicrobiana adjuvante pode apresentar melhores resultados para o paciente a longo prazo do que, apenas, RAR utilizada individualmente.

Drisko (2001) alega que grande parte dos pacientes não têm aptidão suficiente para remover de forma correta e adequada a placa bacteriana, por isso, muitos médicos dentistas integram o uso adjuvante de agentes quimioterapêuticos na terapia não-cirúrgica. Todavia, o autor sublinha que, geralmente, o desbridamento mecânico completo realizado de forma isolado tem capacidade de tratar a doença periodontal no seu estado inicial.

Determinados agentes antimicrobianos tópicos, como a clorexidina, peróxido de hidrogénio, bicarbonato de sódio ou iodopovidona foram utilizados e aplicados por alguns profissionais como compostos auxiliares no tratamento não-cirúrgico definindo, desta forma, o termo terapia anti-infeciosa (Rosling *et al.*, 1983; Rosling *et al.*, 1986; Drisko, 1996).

Segundo a investigação de Fine *et al.* (1985) muitos estudos evidenciaram que o controlo da placa supragengival, num período de 2 a 4 semanas, que incluía a lavagem com clorexidina ou outros óleos essenciais 2 vezes por dia após RAR, promovem a cura adicional e, frequentemente, prolongam os efeitos da terapia mecânica.

Outros estudos relacionam a terapia não-cirúrgica e diversos agentes antimicrobianos sistémicos adjuvantes com a intenção de observar se estes dois métodos podem resultar num maior suprimento de microrganismos periodontais que habitam em bolsas mais profundas, em casos de envolvimento de furca, raízes com concavidades acentuadas ou mesmo no interior dos tecidos periodontais (Heitz-Mayfield e Lang, 2013).

Segundo Heitz-Mayfield e Lang (2013), os antimicrobianos sistémicos são recomendados em situações cujo diagnóstico microbiano revela elevado nível de microrganismos periodontais, como *A. actinomycetemcomitans* e *P. gingivalis*, ou em indivíduos cujo diagnóstico revelou doença periodontal agressiva.

Numa revisão sistemática realizada por Herrera *et al.* (2002) sobre o efeito dos antibióticos sistémicos como adjuvante da RAR em pacientes com periodontite, relataram que os pacientes que possuem bolsas profundas, portadores de doença periodontal em fase ativa ou progressiva ou que sejam portadores de um estado microbiológico específico, podem obter resultados positivos com a combinação de RAR

e agentes antimicrobianos. No entanto, os autores lembraram que o fato de prescrever antibióticos sistêmicos deve ter em conta a base individual do paciente não esquecendo da possibilidade de ocorrer efeitos adversos.

Uma questão importante é saber que via (local ou sistêmica) o médico dentista deverá usar quando é necessário recorrer à administração de antibióticos. Mombelli (2008) indica que a escolha pela administração local poderá apresentar melhores resultados na manutenção da doença contínua localizada em indivíduos estáveis e em indivíduos em fase de controle cujos determinantes locais não respondem à terapia. De acordo com o estudo de Noyan *et al.* (1997) a associação da terapia antibiótica local de metronidazol com RAR apresentou mais benefícios em comparação à administração do mesmo composto por via sistêmica.

Em suma, é possível concluir que, segundo a literatura, o desbridamento mecânico é capaz de solucionar grande parte das situações clínicas, porém, a utilização adjuvante de antibióticos seja por via sistêmica, seja por via oral pode promover uma terapia mais benéfica. A aplicação local é mais benéfica em regiões localizadas resistentes ao tratamento e em casos de reincidência da doença (Mombelli, 2008) enquanto a via sistêmica é útil em casos de pacientes portadores de doença periodontal avançada ou agressiva em que apresentam profundidades de sondagens profundas (Heitz-Mayfield e Lang, 2013).

Caffesse, Mota e Morrison (1995) dizem que o objetivo do tratamento periodontal deve ser definido tendo em consideração a severidade da doença bem como as necessidades e desejos do paciente. Em contrapartida os autores afirmam que, por muito que se tente elaborar um plano de tratamento ideal com vista a obter um periodonto saudável, muitas vezes esta abordagem pode ser impossível de realizar e, portanto, pode ser inaceitável para o paciente. Para que a escolha do tratamento cirúrgico seja considerada uma opção correta e eficaz, é necessário cumprir determinados resultados, tais como: acessibilidade a superfícies radiculares que antes da terapia eram inatingíveis; formação de uma junção dento gengival sã, garantindo ao indivíduo a remoção de placa; redução da profundidade de sondagem de forma a permitir manutenção e cuidados em casa; monitorização e diagnóstico de inflamação recorrente ou doença periodontal progressiva (Claffey, Polyzois e Ziaka, 2004). Wang e Greenwell (2001) argumentam que, os principais objetivos do tratamento periodontal cirúrgico são: Ganhar acesso para instrumentação da raiz quando as técnicas não cirúrgicas são ineficazes; Estabelecer contornos gengivais favoráveis; Facilitar a higiene oral; Alongar a coroa clínica de

forma facilitar os mecanismos restauradores adequados; Readquirir o periodonto perdido utilizando métodos regenerativos. Wennström, Heijl e Lindhe (2008) acrescentam ainda que a principal finalidade da terapia cirúrgica é contribuir, a longo prazo, para preservação periodontal auxiliando na remoção de placa e monitorização da infecção. A cirurgia periodontal pode ser benéfica a este nível promovendo um acesso para que uma RAR seja feita de forma correta e eficaz e originar a formação de uma estrutura gengival que ajude o paciente no controlo de placa. Relatam ainda que cirurgia periodontal pode ajudar na regeneração da inserção periodontal muitas vezes perdida pela doença destrutiva.

Segundo (Weidlich *et al.*, 2008), o conhecimento da etiologia e patogenia da doença periodontal e sua natureza crónica, inflamatória e infecciosa necessita admitir a possibilidade dessa infecção influenciar eventos noutras partes do corpo. Ao mesmo tempo, reconhecendo a interação entre doenças orais e algumas condições sistémicas, os médicos dentistas, em especial os periodontistas, devem direcionar as suas práticas e conhecimentos não só para eventos estritamente relacionados com a cavidade oral, mas também, considerar condições sistémicas e doenças que podem mudar ou interferir na abordagem preventiva e terapêutica.

Conrado *et al.* (2007) consideraram que os pacientes portadores de doença arterial coronariana, e que necessitam de tratamentos odontológicos específicos, constituem um grupo especial, pois podem apresentar, durante o procedimento odontológico, complicações graves, como a manifestação de arritmias, angina pectoris instável, crises hipertensivas e até mesmo enfarte agudo do miocárdio. Os autores ainda afirmam que para realizar tratamento odontológico nesses pacientes cardiovasculares, o médico dentista precisa de estar familiarizado com alguns aspetos, como interações medicamentosas, tipo de doença cardíaca e sua gravidade, repercussões cardiovasculares desse acometimento.

Por este motivo, para Andrade e Ranali (2004) a anamnese ou exame subjetivo é um importante pré-requisito de uma consulta odontológica, pois obtém-se muitas informações úteis, não somente para o diagnóstico, mas também para identificar experiências desagradáveis ocorridas em tratamentos odontológicos anteriores, que deverão ser cuidadosamente analisadas para prevenir algum tipo de recorrência.

Segundo Durack (1995), a bacteriemia transitória é produzida após 60% das exodontias, 88% das cirurgias periodontais e aproximadamente 40% após escovação dentária. Com base neste antecedente científico, conclui-se que a frequência da bacteriemia é alta após

os procedimentos dentários, quando comparados com outros procedimentos no organismo humano. Portanto, os médicos dentistas devem estar atentos para o facto que as doenças cardiovasculares são os maiores problemas sistémicos de saúde em todo o mundo e que sua prevalência aumenta com a idade.

Segundo Sá-Lima *et al.* (2004), o stresse psicológico num paciente hipertenso pode levar a uma hiperatividade do sistema simpático, o que leva a uma elevação da tensão arterial. O controlo da ansiedade e do medo são de grande importância para um atendimento mais seguro frente a um tratamento odontológico, sendo que este controlo também está relacionado com o horário de atendimento do paciente, pois o stresse psicológico e fisiológico são considerados gatilho das alterações na estabilidade e hemodinâmica do paciente. O protocolo de atendimento para esse perfil de paciente deverá ser realizado em sessões mais curtas e preferencialmente pela manhã, com uso de anestesia para minimizar o desconforto, controle da tensão arterial, além do uso de medicamentos para controlo de ansiedade, desde que de acordo com o médico cardiologista.

Segundo Graves e Genco (2000), o diagnóstico e o tratamento das doenças periodontais têm um impacto muito importante não só para manutenção da saúde dentária, mas também podem contribuir para amenizar alterações patológicas como aterosclerose e, por conseguinte, enfarte agudo do miocárdio e acidentes cerebrais.

O tratamento periodontal é muito importante e seguro para a saúde do coração, principalmente em pessoas com problemas cardiovasculares pré-existentes, pois, uma inflamação não tratada na gengiva pode levar ao aumento da inflamação das artérias, que são os principais vasos de circulação do sangue e com isso, aumenta o risco de acidentes cardiovasculares, como enfartes, o que leva muitos pacientes a ficar com limitações para o resto da vida ou podendo ainda levar à morte. Assim, as doenças periodontais e suas possíveis interações não podem ser negligenciadas e deve ser investigada a associação com as doenças cardiovasculares (Offenbacher *et al.*, 2009).

III. DISCUSSÃO

Muitos dos estudos efetuados admitem a existência de uma relação entre as doenças periodontais e as patologias sistémicas. Assim, embora a prevenção ainda seja um dos mecanismos mais eficazes, é fundamental que se realizem mais estudos, nomeadamente

de intervenção, no sentido de tentar esclarecer e determinar as reais associações entre a doença periodontal e as patologias sistêmicas (Lamster *et al.*, 2008).

Destaca-se que as doenças de âmbito periodontal não se encerram apenas de uma forma local, ou seja, não estão circunscritas ao âmbito das infecções e problemas da cavidade oral. Estas patologias alteram e são igualmente alteradas pelas constituintes sistêmicas dos pacientes. São muitas as associações sugeridas em inúmeras investigações que demonstram a existência de uma correlação entre doenças periodontais e patologias cardiovasculares, pulmonares, renais, diabetes e dificuldades gestacionais (Kumar, 2013).

É necessário determinar até que ponto a associação entre doença periodontal e doença cardiovascular permanece ao se controlar os fatores psicossociais, como classe social, stresse, ansiedade e apoio social, e comportamento em relação à saúde, como o tabagismo, autocuidado e dieta. Na medida que esses fatores são complicados e difíceis de medir, deve-se ao menos ajustar por indicadores substitutos de comportamentos relacionados à saúde. Por exemplo, a frequência dos serviços de saúde pode ser utilizada como indicador de autocuidado com a saúde (Joshi *et al.*, 1998).

Face ao exposto, é necessário que os profissionais de medicina dentária, nomeadamente os médicos dentistas, estudem, diagnostiquem e realizem a prevenção e o tratamento das doenças e das irregularidades dos dentes, da cavidade oral e de todas as estruturas bocais (Chen *et al.*, 2012). Com isto, surge a necessidade de os médicos dentistas estenderem o seu trabalho para além da cavidade oral, para que este possa ser conhecedor de um conjunto de alterações com envolvimentos médico-dentários (Ettinger *et al.*, 2014; Leite *et al.*, 2014).

Na verdade, o médico dentista na sua prática clínica diária encontra pacientes com patologias sistêmicas associadas a alterações na cavidade oral. Se estas patologias não forem abordadas corretamente, o risco de ocorrência de complicações é muito maior (Eldarrat, 2011; Lamster *et al.*, 2008).

Assim, hoje em dia, estas situações são cada vez mais recorrentes, como resultado dos avanços na medicina e do aumento da necessidade de cuidados de saúde de uma população envelhecida. Consequentemente, o diagnóstico de doenças é cada vez mais rápido e eficaz, assim como os tratamentos aplicados, o que se repercute em melhor qualidade de vida (Lamster *et al.*, 2008).

Portanto, e tendo em conta que a prevalência de patologias sistémicas e cardiovasculares tendem a aumentar, é necessário que os médicos dentistas estejam mais implicados na procura de informação que abarque a história clínica dos pacientes e que não se restrinja somente ao histórico dentário.

IV. CONCLUSÃO

Embora muitos estudos admitam a existência de relação entre as doenças periodontais e patologias sistémicas, existem muitos outros estudos que não o comprovam, nem concordam com essa correlação. Assim, embora a prevenção ainda seja um dos mecanismos mais eficazes, é fundamental que se realizem estudos, nomeadamente de intervenção, para tentar esclarecer e determinar as reais associações entre a doença periodontal e patologias sistémicas e cardiovasculares, pois acredita-se que a associação é de grande valor na prática dentária e por isso é apropriado enfatizar ao paciente que a melhora na sua condição bucal promove não só a manutenção dos dentes, mas também reduz os riscos de doenças cardiovasculares e sistémicas.

É sabido que, a etiologia das doenças periodontais fundamenta-se na qualidade e quantidade de placa bacteriana presente no biofilme subgingival e na predisposição genética do hospedeiro. Então o desenvolvimento destes biofilmes leva a uma carga extra no sistema imunitário do hospedeiro, o que acarreta consequências como hemorragias, inflamação das gengivas e perda de inserção dos dentes. Todas estas alterações levam à destruição dos tecidos, à migração de bactérias e a inflamação sistémica. Desta forma conclui-se que a saúde oral tem fortes repercussões no estado da saúde sistémica e cardiovascular.

Deste modo, o paciente deve fazer o controlo da placa bacteriana, uma vez que afeta o seu estado de saúde. Mais ainda, o médico dentista deve alertar os pacientes para a boa higiene oral, e informá-los de que a prevenção terá influência direta na sua qualidade de vida.

Em casos mais complexos, como pacientes com doença periodontal, deve ser explicada a importância de uma supervisão apertada para controlar a patologia, tentando melhorar ou eliminar os efeitos sistémicos que daí possam advir, ou prevenir outras patologias sistémicas.

Ao mesmo tempo, os médicos dentistas devem estar preparados para fazer alterações aos tratamentos de pacientes com patologias sistémicas, uma vez que estes devem ter

acompanhamento por profissionais de saúde com conhecimentos sobre as diversas patologias, sob pena de o contrário acarretar complicações aquando das abordagens terapêuticas. Nestas situações, se existirem complicações pela falta de precauções ou desconhecimento das patologias, a responsabilidade será destinada ao médico dentista.

O médico dentista deverá ter em conta que a combinação de alguns medicamentos, pode desencadear quadros de toxicidade, pois, é possível que haja interação entre algumas terapêuticas que possam ser prescritas, como os recursos antibacterianos, e outros fármacos em uso pelos pacientes.

Em suma, face a todo o referencial teórico apresentado e a todas as impressões retiradas da realização desse trabalho, pode-se dizer que a saúde oral é uma parte fundamental e ao mesmo tempo indissociável de toda a saúde geral, pelo que deverá ser observada enquanto tal.

V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akhi, R. *et al.* (2019). Salivary IgA to MAA-LDL and oral pathogens are linked to coronary disease. *Journal of Dental Research*, 98(3), pp. 296-303.
- Avezum A. (2002). Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo. pp. 183. Tese PhD) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
- Almeida RF, Pinho MM, Lima C, Faria I. (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 22, pp- 379-390.
- Al-Maskari, A. Y., Al-Maskari, M. Y., Al-Sudairy, S. (2011). Oral manifestations and complications of diabetes mellitus: a review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 11(2), pp. 179-186.
- Antonini, R., Cancellier, K., Ferreira, G. K., Scaini, G., Streck, E. L. (2013). Fisiopatologia Revisão Fisiopatologia. *Revista Inova Saúde*, 2(2), pp. 90-107.
- Andrade ED, Ranali J. (2004). Dor no peito. In: Emergências médicas em Odontologia. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas. pp. 87-90.
- Berent, R., Auer, J., Schmid, P., *et al.* (2011) Periodontal and Coronary Heart Disease in Patients Undergoing Coronary Heart Disease. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 60, pp. 127-133.
- Botero, J., Bedoya, E. (2010). Determinantes del Diagnóstico Periodontal. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología Y Rehabilitación Oral*, 3(2), pp. 94-99.
- Buhlin, K, Hultin, M. Noreryd, O, Person, C., Pockley, A.G, Rabel, P., Kinge, B., Gustafsson, A, 2009. Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis. *Journal of Clinical Periodontal*, 36, pp. 541-549.
- Buhlin, K., Hultin, M., Nordery, O., Persson, L., Pockley, A., Russinem, P., Rabe, P., Klinge, B., Gustafsson, A. (2009). Periodontal treatment influences risk markers for atherosclerosis in patients with severe periodontitis. *Atherosclerosis*, 206, pp. 518-522.
- Brunetti, M. *et al.* (2004). A infecção periodontal associada ao parto pré-termo e baixo peso ao nascer. In: Brunetti M, editor. *Periodontia médica: uma abordagem integrada*. São Paulo: Senac; pp. 319-22, 327-432.
- Brunetti, M. C. (2004). *Periodontia Médica: uma abordagem integrada*. Editora: SENAC – São Paulo, pp. 23-39.

- Caffesse, R. G. *et al.* (1990). Class II furcations treated by guided Tissue Regeneration in Humans: Case Reports. *Journal of Periodontology*, 61(8), pp. 510-514.
- Caffesse, R. G., Mota, L. F. e Morrison, E. C. (1995). The rationale for periodontal therapy, *Periodontology 2000*, 9, pp. 7-13.
- Claffey e Polyzois (2008). Terapia Não-Cirúrgica. In: Lindhe, J., Lang, N.P. e Karring, T. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 5ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 737-749.
- Claffey, N., Polyzois, I. e Ziaka, P. (2004). An overview of nonsurgical and surgical therapy, *Periodontology 2000*, 36, pp. 35-44.
- Carollo, C. Fortunato, L., Franceshi, M. S., Trace, C., Tripolino, C., Cristofaro, M. G., Giudice, M., Grasso, A. (2010). Periodontal disease and carotid atherosclerosis: are hemodynamic forces a link?. *Atherosclerosis*, 213(1), pp. 263-267.
- Cardoso, G. O. M. (2010). Doenças periodontais e o desenvolvimento das doenças cardiovasculares: uma revisão de literatura. Monografia de conclusão de curso de Aprimoramento em Odontologia Hospitalar do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Chen, L., Luo, G., Xuan, D. (2012). Effects of non-surgical periodontal treatment on clinical response, serum inflammatory parameters, and metabolic control in patients with type 2 diabetes: a randomized study. *Journal of Periodontology*, 83, pp. 435-443.
- Conrado, V. C. L. S., Andrade, J., Angelis, G. A. M. C., Andrade, A. C. P., Timerman, A., Andrade, M. M. *et al.* (2007). Efeitos cardiovasculares da anestesia local com vasoconstritor durante exodontias em coronariopatias. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.
- Dalla Costa, T., Junior Silva, G. F., Terezan, M. L. F. (2005). Influência das doenças periodontais sobre as cardiopatias coronarianas. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, 4(1), pp. 63-69.
- Dias, L. Z. S. (2002). Doença periodontal como fator de risco para a doença cardiovascular [tese]. Rio de Janeiro: Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- Drisko, C. H. (1996). Non-Surgical Pocket Therapy: Pharmacotherapeutics. *Annals in Periodontology*, 1(1), pp. 491-566.
- Drisko, C. H. (2001). Nonsurgical Periodontal Therapy, *Periodontology 2000*, 25, pp. 77-88.

- Durack, D. T. (1995). Preventions of Infective Endocarditis, *The New England Journal of Medicine*, 332(1), pp. 38-44.
- Eldarrat, A. H. (2011). Awareness and attitude of diabetic patients about their increased risk for oral diseases. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 9(3), pp. 235-241.
- Eley, B., Soory, M., Manson, J. (2012). *Periodoncia* (6th ed.).
- Ettinger, G. *et al.* (2014). The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes*, 5, pp. 719-728.
- Fine, D. H., Letizia, J. e Mandel, I. D. (1985). The effect of rinsing with Listerine antiseptic on the properties of developing dental plaque, *Journal of Clinical Periodontology*, 12, pp. 660-666.
- Feliciano, C. F. (2009). A doença periodontal como fator de risco nas enfermidades cardiovasculares. Disponível em: <http://www.odontologia.com.br/artigos>, (Set/2009)
- Friedewald, V. E., Kornman, K. S., Beck, J. D., Genco, R., Goldfine, A., Libby, P., Offenbacher, S., Ridker, P. M., Van Dyke, T. E., Roberts, W. C. (2009). The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Periodontology*, 80(7), pp. 1021-1032.
- Genco, R., Offenbacher, S., Beck, J. (2002). Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *Journal of the American Dental Association*, 133(Suppl), pp. 14S-22S.
- Genco, R., Zambon, J. (1998). Revisão geral dos fatores de risco para doença periodontal e implicações para o diabetes e doenças cardiovasculares. In: Simpósio Internacional de Medicina Bucal Aspectos periodontais e saúde sistêmica. Dental Learning Systems.
- Greaves, D. R., Channon, K. M. (2002). Inflammation and immune responses in atherosclerosis. *Trends in Immunology*, 23, pp. 535-541.
- Graves, D. T., Jiang, Y., Genco, C. (2000). Periodontal disease: bacterial virulence factors host response and impact on systemic health. *Current Opinion on Infectious Diseases*, 13(3), pp. 227-232.
- Ghizoni, J. S. (2007). Avaliação e correlação da doença periodontal com acidente vascular cerebral por meio da identificação e quantificação de *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* por PCR convencional e PCR em

tempo real. Bauru. 116 p. Tese (mestrado) – Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo.

Heitz-Mayfield, L. J. A. e Lang, N. P. (2013). Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontology 2000*, 62, pp. 218-231.

Haraszthy, V. I. *et al.* (2000). Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *Journal of Periodontology*, 71, pp. 1554-1560.

Haraszthy, V. I., Zambon, J. J., Trevisan, M., Zeid, M., Genco, R. J. (2000). Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *Journal of Periodontology*, 71(10), pp. 1554-1560.

Herrera, D. *et al.* (2002). A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planning in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 29(3), pp. 136-159.

Higashi, Y., Goto, C., Hidaka, T., Soga, J., Nakamura, S., Fujii, Y., Hata, T., Idei, N., Fujimura, N., Chayama, K., Kihara, Y., Taguchi, A. (2009). Oral infection inflammatory pathway, periodontitis, is a risk factor for endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 206(2), pp. 604-610.

Humphrey, L. *et al.* (2008). Periodontal Disease and Coronary Heart Disease Incidence: A systemic Review and Meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 23(12), pp. 2079-2086.

Joshiyura, K. J., Douglass, C. W. e Willet, W.C. (1998). Possible explanations for the tooth loss and cardiovascular disease relationship. *Annals of Periodontology*, 3, pp. 175-183.

Khan, S. A. *et al.* (2015). Periodontal diseases: bug induced, host promoted. *Plos Pathogens*, pp. 1-8.

Kebschull, M., Demmer R.T., Papanau, P.N. (2010). Gum Bug, Leave My Heart – Epidemiologic and Mechanistic Evidence Linking Periodontal Infections and Atherosclerosis. *Journal of Dental Research*, 86, pp. 879-902.

Kumar, P. S. (2013). Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe*, 24, pp. 90-93.

Kure, K. *et al.* (2018). Accelerated inflammation in peripheral artery disease patients with periodontitis. *Journal of Periodontal Implant Sciences*, 48(6), pp. 337-346.

Kunert, I. R., Rosa, R. O. (2006). Higiene oral e doença periodontal. ABC Saúde.

- Lamster, I. B. *et al.* (2008). The relationship between oral health and diabetes mellitus. *Journal of the American Dental Association*, 139, pp. 19S-24S.
- Leite, A. C., Carneiro, V. M., Guimarães, M. do C. (2014). Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*, 29, pp. 69-77.
- Lindhe GJ, editor. (1999). *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 3 ed. São Paulo: Guanabara Koogan, pp.4-12.
- Lima, H. G., Lara, V. S. (2013). Aspectos imunológicos da doença periodontal inflamatória: participação dos mastócitos. *Cient. Ciências Biológicas em Saúde*, 15(3), pp. 225-229.
- Liu, J., Wu, Y., Ding, Y., Meng, S., Ge, S., Deng, H. (2010). Evaluation of serum levels of C-reactive protein and lipid profile in patients with chronic periodontitis and/or coronary heart disease in an ethnic Han population. *Quintessence*, 41, pp. 239-347.
- Loe, H. *et al.* (1986). Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri-Lankan tea laborers 14 to 46 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, 13(5), p.431-445.
- Loesche, W. J. (1997). Association of the oral flora with important medical diseases. *Current Opinion in Periodontology*, 4, pp. 21-28.
- Loesche, W. (2007). Dental Caries and Periodontitis: contrasting two infections that have medical implications. *Infectious Diseases Clinical North America*, 21(2), pp. 471-502.
- Loesche, W. J. (1995). Periodontal disease as a risk factor for heart disease. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*, 15(8), pp. 976-991.
- Loesche, W. J., Pohl, A., Karapetow, F. (1997). Plasma lipids and blood glucose in patients with marginal periodontitis. *Journal of Dental Research*, 27(8), pp. 537-541.
- Masumoto, R. *et al.* (2019). Identification of genetic risk factors of aggressive periodontitis using genome wide association studies in association with those of chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 54(3), pp. 199-206.
- Mendonça, D. D. *et al.* (2019). Periodontitis and tooth loss have negative impact on dietary intake: A cross-sectional study with stable coronary artery disease patients. *Journal of Periodontology*, 10.1002/JPER.19-0036.

- Mesa, F. *et al.* (2019). Periodontitis and mechanisms of cardiometabolic risk: Novel insights and future perspectives. *Biochimica et Biophysica. Molecular Basis of Disease*, 1865(2), pp. 476-484.
- Mombelli, A. (2008). Antibióticos na Terapia Periodontal. *In: Lindhe, J., Lang, N.P. e Karring, T. Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 5ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 848-862.
- Mombelli, A. *et al.* (1994). Actinobacillus actinomycetemcomitans in Adult Periodontitis. I. Topographic distribution before and after treatment, *Journal of Periodontology*, 65(9), pp. 820-826.
- Mombelli, A. *et al.* (2000). Persistence Patterns of Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia/nigrescens, and Actinobacillus actinomycetemcomitans after mechanical therapy of Periodontal Disease, *Journal of Periodontology*, 71(1), pp. 14-21.
- Mackenzie, R. S., Millard, H. D. (1963). Interrelated effects of diabetes, arteriosclerosis and calculus on alveolar bone loss. *Journal of the American Dental Association*, 66, pp. 191-199.
- Mattila, K. J., Nieminen, M. S., Valtonen, V. V., Rasi, V. P., Kesaniemi, Y. A., Syrjala, S. L., Jungell, P. S., Isoluoma, M., Hietaniemi, K., Jokinen, M. J. (1989). Association between dental health and acute myocardial infarction. *British Medical Journal*, 298(6676), pp. 779-782.
- Mattila, K. *et al.* (1995). Dental infection and the risk of coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clinical Infectious Disease*, 20, pp. 588-592.
- Mattila, K. *et al.* (1993). Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 103, pp. 205-211.
- Mattila, K. J., Asikainen, S., Wolf, J., Jouisimies-Sommer, H., Valtonen, V., Nieminen, M. (2000). Age, dental infections, and coronary heart disease. *Journal of Dental Research*, 79(2), pp. 756-760.
- Negrato, C. A., Tarzia, O. (2010). Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2(1), pp. 1-11.
- Negrato, C. A. *et al.* (2013). Periodontal disease and diabetes mellitus. *Journal of Applied Oral Science*, 21(1), pp. 1-12.

- Noyan, U. *et al.* (1997). A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients, *Journal of Clinical Periodontology*, 24, pp. 158-165.
- Offenbacher, S., Beck, J. D., Moss, K., Mendoza, L., Paquette, D. N., Barrow, D. A. *et al.* (2009). Results from Periodontitis and Vascular Events (PAVE) Study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *Journal of Periodontology*, 80(2), pp. 190-201.
- Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S., Johnson, N. W. (2005). Periodontal diseases. *Lancet*, 366(9499), pp. 1809-1820.
- Rosling, B. G. *et al.* (1983). Microbiological and clinical effects of topical subgingival antimicrobial treatment on human periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 10, pp. 487-514.
- Rosling, B. G. *et al.* (1986). Topical antimicrobial therapy and diagnosis of subgingival bacteria in the management of inflammatory periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 13, pp. 975-981.
- Roberts, F. A., Darveau R. P. (2015). Microbial protection and virulence in periodontal tissue as a function of polymicrobial communities: Symbiosis and dysbiosis. *Periodontology 2000*, 69(1), pp. 18-27.
- Santos, C. A. L. *et al.* (2014). Prevalência e fatores associados à doença periodontal em puérperas atendidas em maternidade pública em Londrina, Paraná. *Revista Espaço para a Saúde*, 15(1), pp. 37-46.
- Santos, E. B. *et al.* (2007). Eficácia antimicrobiana de produtos naturais frente a microrganismos causadores da endocardite bacteriana. *Publicação Ciências Biológicas em Saúde*, 13(3/4), pp. 67-72.
- Sá-Lima, J. R. *et al.* (2002). O uso de anestésicos locais com vasoconstritores em pacientes cardiopatas. *Stomatos*, 8(15), pp. 41-48.
- Sampaio, J. E. C. *et al.* (2009). Biomodificação Radicular: Uma Revisão de Literatura, *Revista de Periodontia*, 19(4), pp. 37-43.
- Saldanha, K. F. D. *et al.* (2015). Doença periodontal e doenças cardiovasculares: revisão de literatura. *Archives of Health Investigation*, 4(1), pp. 31-36.

- Schenkein, H. A., Loos, B. G. (2013). Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *Journal of Periodontology*, 84(4 Suppl), pp. S51-S69.
- Senini, V. *et al.* (2019). Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide activates platelet Cdc42 and promotes platelet spreading and thrombosis. *Journal of Periodontology*, doi: 10.1002/JPER.18-0596.
- Serino, G. *et al.* (2001). Initial outcome and long-term effect of surgical and non-surgical treatment of advanced periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 28, pp. 910-916.
- Silva, E. M. M *et al.* (2005). Mudanças fisiológicas e psicológicas na velhice relevantes no tratamento odontológico. *Revista Ciência em Extensão*. Publicado online:15/08/2005 http://ojs.unesp.br/index.php/revista_proex/article/view/186/100
- Steffens, J. P., Marcantonio, R. A. C. (2018). Classificação das doenças e condições periodontais e peri-implantares 2018: Guia prático e pontos-chave. *Revista de Odontologia da UNESP*, 47(4), pp. 189-197.
- Wang, H.L. e Greenwell, H. (2001). Surgical periodontal therapy. *Periodontology 2000*, 25, pp. 89-99.
- Wennström, J. L., Heijl, L. e Lindhe, J. (2008). Cirurgia Periodontal: Acesso Cirúrgico. In: Lindhe, J., Lang, N.P. e Karring, T. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 5ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, pp. 753-789.
- Weidlich, P., Cimões, R., Pannuti, C. M., Oppermann, R. V. (2008). Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Brazilian Oral Research*, 22, pp. 32-43.
- Williams, R. C., Paquette, D. (2005). Periodontite como fator de risco para doença sistêmica. In: LINDHE, J.; KARRING, T; LANG, N.P. *Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. 4 ed. Rio de Janeiro: Ed Guanabara Koogan.
- Wu, T. *et al.* (2000). Examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors: serum total and high-density lipoprotein cholesterol, C reactive protein, and plasma fibrinogen. *American Journal of Epidemiology*, 151(3), pp. 273-282.
- Zarco, M. F., Vess, T. J., Ginsburg, G. S. (2012). The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. *Oral Diseases*, 18(2), pp. 109-120.