



**UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA**

A associação entre periodontite e aterosclerose: Revisão integrativa

[Association between periodontitis and atherosclerosis: an integrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Daniele Tripodi

Orientador:

Filipe Martins

Junho 2024

A associação entre periodontite e aterosclerose: Revisão integrativa

[Association between periodontitis and atherosclerosis: a integrative review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Daniele Tripodi

Orientador:

Filipe Martins

Junho 2024

Agradecimentos

Para a realização deste trabalho algumas pessoas me ajudaram e sem as quais não teria sido fácil consegui-lo.

A todas elas, as quais seria exaustivo aqui anunciar, a minha profunda gratidão. A algumas delas pelo apoio especial que me prestaram ao longo deste trabalho gostaria de agradecer especialmente.

Ao professor Filipe Augusto Martins, que aceitou orientar a minha dissertação de mestrado, revelando uma especial delicadeza e atenção no trato, além da sua disponibilidade. Os seus conselhos e sugestões bem como a permanente valorização do trabalho desenvolvido e entusiasmo contagiante foram determinantes para o resultado final alcançado.

Aos meus amigos que encontrei aqui, pessoas maravilhosas, todos eles indiretamente ajudaram-me a melhorar, a desenvolver-me e a crescer mais.

Ao Salvador, uma das primeiras pessoas que encontrei aqui e também uma das poucas que sempre estive do meu lado até ao fim.

Ao Gianluca, que sempre estive do meu lado como um irmão, meu amigo e também meu binómio na clínica, sempre presente seja nos melhores momentos como nos momentos mais ruins onde precisava de ajuda, seremos sempre a melhor equipa, além de família.

Entre estas pessoas, também estão algumas que me ajudaram imensamente seja no meu crescimento aqui como na aprendizagem da linguagem, mas que agora não estão aqui a torcer por mim, infelizmente.

Ao Lorenzo e ao Orazio, somos um trio espetacular, não posso esquecer de todos os momentos partilhados convosco, desde quando era adolescente até agora. Vocês foram família para mim. também se nos últimos anos fomos distantes, cada vez que voltei na Calabria, sempre era bem claro que todos tínhamos saudades, e que para além da distância e das mudanças, o trio nunca mudava.

Ao Domenico, meu irmão de conversas serias, maduras. Incrível como muitas vezes a visão das coisas que nós temos é a mesma, mas também irmão de grandes modificações nas motas, uma grande paixão nossa.

Ao Samuele, um dos meus amigos mais antigos, também ele um irmão e companheiro de imensas aventuras e de vários estragos, a minha especialidade.

Ao meu irmão, Paolo, por ter estado sempre do meu lado e por me ter ajudado sempre com os seus conselhos e torcendo sempre por mim como eu por ele.

Á minha mãe, que nunca me fez faltar algo, que sempre esteve disponível para mim, que sempre esteve ao meu lado nos momentos menos bons e lindos da vida, que me perdoou por todos os erros, que me ensinou muitas coisas nesta vida, que torceu sempre para mim e que me amou sempre bastante. Obrigado por ser a melhor mãe do mundo.

Ao meu pai, que foi irmão, melhor amigo e que também ele perdoou sempre os meus erros, torcendo sempre por mim, confiando sempre no meu potencial. Foste e vais ser para sempre o meu professor privado de Medicina Dentária, o melhor, mas na realidade, a partir de hoje, vamos ser também a nível oficial, colegas. Obrigado por seres o melhor pai do mundo.

Os meus pais sempre conheceram os meus piores lados, mas nunca desistiram de mim, continuando sempre a ajudar-me e a torcer por mim. Não é suficiente dizer apenas um obrigado para vocês.

Resumo

A periodontite é uma doença inflamatória que afeta os tecidos de suporte dos dentes, causada principalmente por bactérias Gram-negativas que aderem às superfícies dos dentes e são organizadas numa estrutura complexa, a placa bacteriana. Uma condição sine qua non para que ocorra a manifestação clínica desta patologia é a presença de um ou mais patógenos periodontais de um tipo específico e em quantidade suficiente que pertencem principalmente ao complexo vermelho. Vários estudos clínicos e experimentais destacaram a presença de uma forte associação entre doenças periodontais e algumas doenças sistêmicas sendo que a hipótese de que as doenças periodontais possam ter efeitos sistêmicos diretos (através da disseminação de bactérias patogénicas) e indiretos (através da sua contribuição para a inflamação sistémica) representam a base teórica para compreender e estudar a relação entre periodontite e outras doenças. Uma das principais patologias relacionadas à cavidade oral e à periodontite é a patologia cardiovascular sendo que as correlações entre as duas patologias dizem respeito principalmente à aterosclerose. O objetivo desta revisão integrativa é perceber a associação entre a periodontite e a aterosclerose, fatores e mecanismos através dos quais pode existir relação. Para isso foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed e B-On, seguindo as *guidelines* do fluxograma PRISMA e estratégia PICO e definindo critérios de inclusão e exclusão. Desta pesquisa resultaram 12 artigos que foram englobados na revisão integrativa. Os resultados obtidos pelos vários estudos estabelecem uma ligação entre a doença periodontal e a aterosclerose sendo que estas duas patologias têm fatores de risco em comum, no entanto, os mecanismos que relacionam ambas ainda necessitam de investigações futuras. São necessários mais estudos longitudinais, segundo classificações de doença periodontal mais específicas e com um controlo de todos os fatores de confusão.

Palavras-chave: “*periodontal disease*”, “*periodontitis*”, “*atherosclerosis*”, “*relation*”, “*correlation*”

Abstract

Periodontitis is an inflammatory disease that affects the supporting tissues of the teeth, mainly caused by Gram-negative bacteria that adhere to the surfaces of the teeth and are organized into a complex structure, plaque. A sine qua non condition for the clinical manifestation of this pathology to occur is the presence of one or more periodontal pathogens of a specific type and in sufficient quantity that belong mainly to the red complex. Several clinical and experimental studies have highlighted the presence of a strong association between periodontal diseases and some systemic diseases, and the hypothesis that periodontal diseases may have direct systemic effects (through the spread of pathogenic bacteria) and indirect effects (through their contribution to systemic inflammation) represent the theoretical basis for understanding and studying the relationship between periodontitis and other diseases. One of the main pathologies related to the oral cavity and periodontitis is cardiovascular pathology, and the correlations between the two pathologies are mainly related to atherosclerosis. The objective of this integrative review is to understand the association between periodontitis and atherosclerosis, factors and mechanisms through which there may be a relationship. For this, a bibliographic search was carried out in the PubMed and B-On databases, following the guidelines of the PRISMA fluoxogram and PICO strategy and defining inclusion and exclusion criteria. This research resulted in 12 articles that were included in the integrative review. The results obtained by the various studies establish a link between periodontal disease and atherosclerosis and these two pathologies have risk factors in common, however, the mechanisms that relate both still need future investigations. Further longitudinal studies are needed, according to more specific classifications of periodontal disease and controlling for all confounding factors.

Keywords: “*periodontal disease*”, “*periodontitis*”, “*atherosclerosis*”, “*relation*”, “*correlation*”

Índice

Resumo.....	vii
Abstract	ix
Índice de Tabelas	xiii
Índice de Figuras.....	xv
Lista de Siglas e Abreviaturas	xvii
1. Introdução.....	1
2. Materiais e Métodos	3
3. Desenvolvimento	5
3.1. Periodontite	5
3.1.1. Definição.....	5
3.1.2. Epidemiologia	5
3.1.3. Patogénese.....	6
3.1.4. Classificação.....	6
3.1.5. Fatores de Risco	8
3.1.6. Tratamento	9
3.2. Aterosclerose.....	10
3.2.1. Definição.....	10
3.2.2. Epidemiologia	10
3.2.3. Patogénese.....	11
3.2.4. Manifestações da doença	11
3.2.5. Fatores de Risco	13
3.2.6. Tratamento	13
3.3. Hipóteses de associação.....	14
3.4. Resultados.....	17

3.4.1. <i>Pinho, MM et al. (2013)</i>	17
3.4.2. <i>Yu et al. (2014)</i>	18
3.4.3. <i>Khatri et al. (2016)</i>	18
3.4.4. <i>Ketabi, Meybodi & Asgari (2016)</i>	19
3.4.5. <i>Kannosh, I et al (2018)</i>	19
3.4.6. <i>Tong et al (2019)</i>	20
3.4.7. <i>Lamprecht, R et al (2020)</i>	21
3.4.8. <i>Fukuhara, S. et al (2023)</i>	21
3.4.9. <i>Vázquez-Reza, M. et al. (2023)</i>	22
3.4.10. <i>Tsai, KD et al. (2023)</i>	22
3.4.11. <i>Soronzonbold, A et al. (2023)</i>	23
3.4.12. <i>Cicmil S, et al (2023)</i>	23
4. Discussão.....	25
5. Conclusão.....	29
6. Referências Bibliográficas.....	30

Índice de Tabelas

Tabela 1: Estratégia PCC (Population, Context, Concept)	3
Tabela 2: Nova Classificação da Periodontite (Adaptado de Tonetti et al., 2018).....	7
Tabela 3: Graus da Periodontite (Adaptado de Papapanou et al., 2018)	8

Índice de Figuras

<u>Figura 1: Fluxograma de pesquisa PRISMA</u>	4
--	---

Lista de Siglas e Abreviaturas

AAP – Associação Americana de Periodontologia

AC – Aterosclerose Carotídea

AHA – *American Heart Association*

AVC – Acidente Vascular cerebral

BoP – Hemorragia à Sondagem (do inglês *Blending on probe*)

CAC – Cálcio nas artérias coronárias

CAL – Nível de inserção clínica (do inglês *Clinical attachment loss*)

CPO-D – Dentes Cariados e obturados

DCM – Cardiomiopatia dilatada

DCV – Doença Cardiovascular

DMP – Diferenças médias ponderadas

EFP – Federação Europeia de Periodontite

EIM – Espessamento médio-intimal

GCF – líquido crevicular gengival (do inglês *gingival crevicular fluid*)

GI – índice gengival (do inglês *gingival index*)

HR – taxa de risco

IC – intervalo de confiança

ICM – cardiomiopatia isquémica

IL1 – Interleucina 1

IL6 – Interleucina 6

IMT – espessura médio-intimal

IMT-L – espessura médio-intimal esquerda

IMT-R – espessura médio-intimal direita

MMPs – Metaloproteinases da Matriz (do inglês *Matrix metalloproteinase*)

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – odds ratio

PC – periodontite crónica

PI – índice de placa (do inglês *plaque index*)

PISA – Área de Superfície Inflamada Periodontal

RBL – perda óssea radiográfica (do inglês *radiographic bone loss*)

TNF – Fator de Necrose Tumoral (do inglês *Tumoral necrosis factor*)

1. Introdução

A periodontite é uma doença inflamatória crónica, com uma etiologia multifatorial, dos tecidos de suporte dos dentes, o periodonto. Os doentes que apresentam periodontite têm perda de suporte periodontal, o que pode levar à perda dentária. A periodontite severa, que é a sexta doença crónica mais prevalente entre a população, afeta quase 750 milhões de pessoas no mundo inteiro e tem implicações na capacidade mastigatória, estado nutricional e qualidade de vida dos indivíduos (Wu et al., 2020).

Na periodontite pode-se identificar a presença de bolsas periodontais profundas, que contém um grande número de microrganismos, principalmente bactérias gram-negativas e anaeróbias. Na presença desta placa bacteriana são desencadeadas respostas inflamatórias e imunológicas que pretendem proteger os tecidos periodontais da invasão microbiana. (Antonini et al., 2013; Zhu, Huang & Zhao, 2022).

As bactérias encontradas na placa dentária não influenciam apenas a cavidade oral e podem contribuir para o desenvolvimento de algumas doenças sistémicas graves. Nas últimas décadas, tem-se investigado a relação entre a periodontite e a doença cardiovascular e tem-se demonstrado que os doentes com periodontite severa têm um maior risco de vir a desenvolver hipertensão arterial, aterosclerose ou até insuficiência coronária (Tonetti et al., 2013).

A aterosclerose consiste numa alteração do revestimento interno de artérias de grande e médio calibre resultante da acumulação de lípidos, hidratos de carbono complexos, componentes sanguíneos e depósitos de cálcio, que irão formar placas ateroscleróticas. A aterosclerose reduz o fluxo sanguíneo dos tecidos e órgãos vascularizados pelas artérias afetadas, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade a nível mundial (Rafieian-Kopaei et al., 2014).

Vários estudos tentam compreender os potenciais mecanismos que ligam a periodontite e aterosclerose sendo que atualmente considera-se que a periodontite provoca a entrada de bactérias e dos seus produtos na corrente sanguínea, ativando a resposta inflamatória do hospedeiro através de múltiplos mecanismos que acabam por promover a formação, maturação e exacerbação de lesões ateromatosas (Schenkein et al., 2020).

Neste sentido, de forma a tentar compreender melhor a relação entre a aterosclerose e a periodontite, o objetivo é através desta revisão integrativa da literatura, analisar a possível associação entre a aterosclerose e a periodontite.

2. Materiais e Métodos

Para a elaboração da presente revisão integrativa foi efetuada uma pesquisa bibliográfica com limite temporal a partir do ano 2010 nas bases de dados *PubMed* e *B-On* com o objetivo de encontrar estudos que relacionassem a periodontite com a aterosclerose. A pesquisa foi efetuada através das seguintes palavras-chave: “*periodontal disease*”, “*periodontitis*”, “*cardiovascular disease*”, “*atherosclerosis*”, “*association*” e “*correlation*” com recurso ao operador booleanos “AND”.

Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos revisões sistemáticas, meta análises, casos clínicos, estudos clínicos controlados randomizados, estudos de coorte prospetivos, estudos observacionais longitudinais, efetuados em humanos, artigos em inglês e português. Foram definidos os seguintes critérios de exclusão: artigos que após a leitura do resumo não apresentavam conteúdo científico relevante para esta revisão, artigos em animais e anteriores a 2010.

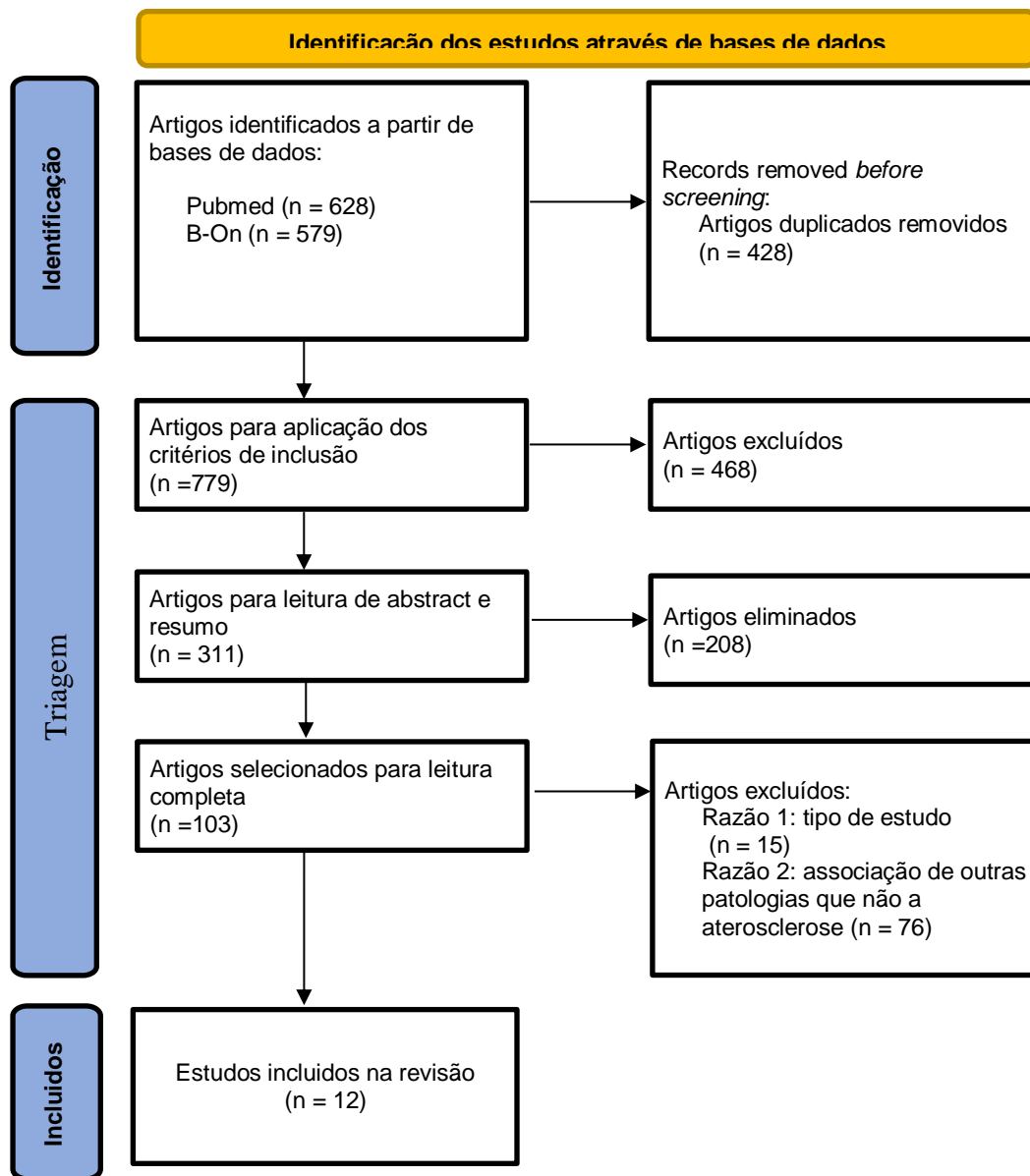
A análise de cada artigo a incluir nesta revisão, foi efetuada primeiramente através da leitura do título, *abstract* e numa segunda fase, pela leitura integral de cada artigo. Esta metodologia é representada no Fluxograma Prisma (Figura 1), e através da estratégia de pesquisa PCC (*Population, Context, Concept*) (Tabela 1).

Tabela 1: Estratégia PCC (Population, Context, Concept)

População	Pacientes com patologia periodontal
Conceito	Pacientes periodontais que sofram de aterosclerose.
Contexto	Complicações periodontais associadas à aterosclerose.

A associação entre periodontite e aterosclerose: Revisão integrativa

Figura 1: Fluxograma de pesquisa PRISMA



3. Desenvolvimento

3.1.Periodontite

3.1.1.Definição

A periodontite é uma condição inflamatória que afeta os tecidos de suporte dos dentes, incluindo gengiva, ligamentos periodontais e osso alveolar. O principal fator etiológico é bacteriano, constituído principalmente por bactérias gram-negativas, apresentando uma prevalência elevada na população mundial (Steffens & Marcantonio, 2018; Soronzonbold et al., 2023).

Corresponde a uma inflamação onde há destruição do periodonto e perda de inserção devido à reabsorção do osso, apresentando um comportamento irreversível (Bartova et al., 2014; Aarabi, Heydecke & Seedorf, 2018; Rahimi & Afshari, 2021).

Ao nível clínico a periodontite é caracterizada por:

- Perda de inserção: interproximal em 2 ou mais dentes não adjacentes, vestibular ou lingual/palatina ≥ 3 mm, com profundidade de bolsa ≥ 3 mm, em dois ou mais dentes
- Inflamação gengival
- Bolsa periodontal
- Hemorragia à sondagem (BOP).

A periodontite pode ainda apresentar como característica hiperplasia ou recessão gengival, exposição de furcas, mobilidade e inclinação dentária e perda dentária (Tonetti et al., 2018).

3.1.2.Epidemiologia

De acordo com o estudo do Global Burden of Disease 2015, a prevalência da periodontite grave foi estimada em 7,4% (Kassebaum et al., 2017).

É a sexta doença mais prevalente a nível mundial, com uma prevalência global de 45-50% (Billings et al., 2018). De acordo com a nova classificação das doenças periodontais de 2018, a Associação Americana de Periodontologia (AAP) e a Federação Europeia de Periodontologia (EFP) determinaram que a prevalência da periodontite em adultos será aproximadamente de 50% (Germen et al., 2021).

3.1.3. Patogénese

A sua progressão pode resultar numa perda irreversível dos tecidos periodontais, destruição do osso alveolar e em última circunstância, perda de dentes (Soronzonbold *et al.*, 2023). No entanto, na presença de bactérias e respetivas toxinas, o organismo inicia a sua resposta de defesa que se baseia na estimulação de neutrófilos, fibroblastos, monócitos e células epiteliais. Os neutrófilos libertam metaloproteínases que promovem a destruição do colagénio enquanto que as restantes células induzem a libertação de interleucina 1 (IL1), interleucina 6 (IL6) e fator de necrose tumoral (TNF) que promovem a reabsorção óssea (Liccardo *et al.*, 2019; Donders *et al.*, 2021).

Um sintoma típico da periodontite é a bolsa periodontal. Um potencial redox baixo, fornecimento de nutrientes no líquido crevicular e quantidade limitada de oxigénio na bolsa periodontal caracterizam as condições ideais para a ocorrência de bactérias anaeróbias Gram-negativas. Entre as bactérias envolvidas na patogénese da doença estão *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, entre outras. A maioria destas bactérias patogénicas são bactérias Gram-negativas, do chamado complexo vermelho, que contêm os lipopolissacáridos (LPS), um potente ativador dos linfócitos B. A *Porphyromonas gingivalis* é uma das bactérias patogénicas mais importantes devido à produção de uma protease que quebra e desativa a IL-1beta. Além disso, contém uma protease chamada gengipaina, que é especificamente dividida pela molécula CD14, um recetor para LPS. Esta enzima permite que as bactérias suprimam a reação imunitária contra os LPS (Bartova *et al.*, 2014).

3.1.4. Classificação

Ao longo do tempo a classificação da periodontite tem vindo a ser atualizada. Atualmente adotou-se uma classificação da periodontite com quatro estágios dependendo da sua gravidade e complexidade (Caton *et al.*, 2018; Papapanou *et al.*, 2018; Sanz *et al.*, 2020).

Um caso individual de periodontite deve ser caracterizado usando uma matriz que descreve o estágio e o grau da doença. O estágio depende em grande medida da gravidade da doença na apresentação, bem como da complexidade prevista da gestão do caso, e inclui ainda uma descrição da extensão e distribuição da doença na dentição. O grau fornece informações suplementares sobre as características biológicas da doença, incluindo uma análise baseada na história da taxa de progressão da periodontite, avaliação

A associação entre periodontite e aterosclerose: Revisão integrativa

do risco de progressão, análise de possíveis maus resultados do tratamento e avaliação do risco de que a doença ou o seu tratamento possam afetar negativamente o estado geral de saúde do doente (Tabelas 2 e 3) (Tonetti et al., 2018; Papapanou et al., 2018).

O novo sistema de classificação de doenças periodontais que foi estabelecido em 2018 assume que existem três categorias principais de periodontite: periodontite, periodontite necrosante e periodontite como manifestação de doenças sistêmicas (Tonetti et al., 2018).

Tabela 2: Nova Classificação da Periodontite (Adaptado de Tonetti et al., 2018)

Estágios da Periodontite		Estádio I	Estádio II	Estádio III	Estádio IV
Severidade	Perda de inserção	1 a 2 mm	3 a 4 mm	≤ 5 mm	≤ 5 mm
	Perda óssea radiográfica	Terço coronário	Terço coronário	Estende-se de um terço a metade da raiz para mais	
	Perda de dentes	Sem perda de dentes devido a periodontite	dentes devido a	Perda de dentes ≤ 4 dentes	Perda de dentes ≥ 5 dentes
Complexidade	Local	Profundidade de sondagem máximo ≤ 4 mm	Profundidade de sondagem máximo ≤ 5 mm	Profundidade de sondagem ≥ 6 mm	Profundidade de sondagem ≥ 6 mm
		Perda óssea principalmente horizontal	Perda óssea principalmente horizontal	Perda óssea vertical ≥ 3mm	Perda óssea vertical ≥ 3mm
				Defeitos de furca classe II e III	Defeitos de crista severos
				Defeitos de crista moderados	Colapso de mordida
					Menos de 20 dentes restantes

A associação entre periodontite e aterosclerose: Revisão integrativa

Tabela 3: Graus da Periodontite (Adaptado de Papapanou et al., 2018)

Grau da Periodontite		Grau A	Grau B	Grau C	
Crítérios Primários	Evidência direta de progressão	Perda óssea radiográfica ou perda de inserção clínica (CAL)	Nenhuma perda em 5 anos	$\leq 2\text{mm}$ em 5 anos	$\geq 2\text{mm}$ em 5 anos
	Evidência Indireta de progressão	% perda óssea/ idade	$< 0,25$	$0,25 - 1$	> 1
		Fenótipo	Baixo nível de destruição	Destruição desmesurada com depósitos de biofilme	Destruição excede as expectativas dado os depósitos de biofilme
Modificadores	Fatores de risco	Tabaco	Não fumador	Fumador < 10 cigarros/dia	Fumador > 10 cigarros/dia
		Diabetes	Sem diagnóstico de diabetes	HbA1c $< 7\%$ em pacientes com diabetes	HbA1c $> 7\%$ em pacientes com diabetes

3.1.5. Fatores de Risco

Os fatores de risco podem-se dividir em fatores modificáveis e não modificáveis. Os fatores de risco modificáveis são o tabagismo, higiene oral deficiente, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, stress, obesidade e situação socioeconómica (Aljehani, 2014; Nazir, 2017; Gasner & Schure, 2020).

Como fatores de risco não modificáveis tem-se a idade, sexo, etnia e fatores genéticos (Aljehani, 2014; Gasner & Schure, 2020).

Com uma higiene oral deficiente, os organismos anaeróbios responsáveis pela progressão das doenças periodontais podem colonizar áreas mais profundas do periodonto. As principais bactérias encontradas na periodontite incluem *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*. Quando conseguem penetrar profundamente no periodonto, estes organismos produzem inflamação desencadeando a libertação de mediadores inflamatórios e outros produtos defensivos do hospedeiro (Nazir, 2017).

A idade é um fator de risco não modificável da periodontite já que à medida que a idade avança vai-se verificando uma perda de destreza e os indivíduos mais velhos tendem a ser menos proficientes com as suas práticas de higiene oral. Isto resulta em níveis mais elevados de placa, que é um fator de risco conhecido para o desenvolvimento de periodontite (Persson, 2018).

Por último, várias doenças sistémicas geneticamente ligadas manifestam-se como doenças periodontais, onde se incluem síndrome de Down, síndrome de Ehlers-Danlos (tipos IV e VIII) e doença de Crohn (Gasner & Schure, 2020).

3.1.6.Tratamento

Após o controlo do biofilme recomenda-se a realização da destarização e alisamento radicular em áreas com profundidade de sondagem periodontal com mais de 4 mm. Esta fase do tratamento deve ser realizada conjuntamente com a correção de fatores locais, extração de dentes considerados perdidos e tratamento de lesões de cáries ativas (Kwon, Wang & Levin, 2020; Gasner & Schure, 2020).

Cerca de um mês a um mês e meio após a raspagem e alisamento radicular deve ser realizada uma reavaliação. Quando são encontradas profundidades de sondagem relativamente baixas (ou seja, entre 1mm a 5mm), pode ser considerada uma abordagem terapêutica não cirúrgica, com a repetição do alisamento radicular, a terapia de manutenção periodontal frequente e o reforço dos cuidados domiciliários. Contudo, para áreas com profundidade de sondagem persistentemente profundas, com 6 mm ou mais, pode ser necessário recorrer à terapia periodontal cirúrgica (Kwon, Salem & Levin, 2019).

Para os casos de dentes que exibem defeitos infraósseos ou verticais a cirurgia óssea ressetiva pode ser considerada, e os defeitos ósseos são removidos ou reduzidos através de osteotomia e osteoplastia. Depois, o tecido gengival pode ser reposicionado numa altura apropriada, o que resulta na resolução ou redução das profundidades de sondagem profundas. Para áreas onde a profundidade da sondagem persistir sem um defeito alveolar subjacente aparente, pode-se considerar a ressecção dos tecidos moles existindo vários métodos para tal, como a gengivectomia, o retalho original de Widman, o retalho de substituição apical, o retalho de Newmann, o retalho de Kirkland modificado, o retalho de Widman modificado, o retalho palatino, o retalho de preservação da papila e a cunha distal. A cirurgia periodontal ressectiva pode resultar em perda de inserção em locais

vizinhos, hipersensibilidade dentinária, aumento da mobilidade dentária e perda da papila interproximal (Chavda & Levin, 2018; Kwon, Lamter & Levin, 2021).

A cirurgia periodontal regenerativa pretende restaurar os tecidos periodontais perdidos, pelo aumento da fixação dos dentes ao periodonto e indução do ganho ósseo e maior suporte para a dentição (Miron et al., 2016; Kwon, Lamter & Levin, 2021).

3.2.Aterosclerose

3.2.1.Definição

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica que afeta os vasos sanguíneos arteriais, sendo uma das causas mais frequentes de morbidade e mortalidade em todo o mundo (Aarabi, Heydecke & Seedorf, 2018, Zardawi et al., 2021; Pahwa & Jialal, 2023). A palavra aterosclerose deriva do latim e significa endurecimento das artérias (esclerose) com consistência mole (atero), afetando a camada interna dos vasos sanguíneos desde a aorta até às artérias coronárias (Baradaran, 2012; Pahwa & Jialal, 2023).

É caracterizada por uma disfunção do endotélio existindo acumulação de placas ateromatosas na parede arterial levando a uma diminuição do fluxo sanguíneo. A aterosclerose pode evoluir sem qualquer sintoma durante vários anos, visto que as manifestações e complicações mais importantes apenas acontecem quando as placas de ateroma já alcançaram um determinado volume. As complicações mais graves são o enfarte do miocárdio, morte súbita, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC) e doença arterial periférica (Baradaran, 2012; Schenkein et al., 2020; Sorozonbold et al., 2023).

3.2.2.Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a aterosclerose é uma doença universalmente presente, ocorrendo com maior ou menor grau de severidade em todos os indivíduos a partir de uma certa faixa etária. Apesar das suas principais complicações clínicas, tais como a enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou o acidente cardiovascular (AVC) que ocorrem, habitualmente, na meia-idade ou na velhice, existem inúmeras evidências que comprovam que o processo arteriosclerótico se inicia na infância ou na juventude e que vai progredindo silenciosamente durante décadas até a idade adulta (fase pré-clínica), altura em que podem surgir os sintomas e os sinais da doença (Mainieri et al., 2023).

As suas consequências dependem, no entanto, das interações entre a predisposição genética individual e os diferentes fatores de risco cardiovascular. Assim, a doença pode ter a sua velocidade de desenvolvimento acelerada ou retardada (Pinho et al., 2013; Luca et al., 2023; Mainieri et al., 2023).

3.2.3.Patogénese

A aterosclerose geralmente começa com uma lesão da barreira endotelial vascular e é seguida pela acumulação de lipoproteínas ricas em colesterol. As células musculares lisas vasculares migram do meio vascular para o subendotélio, proliferam e sintetizam matriz extracelular (MEC), resultando num espessamento da íntima. Posteriormente as células musculares lisas vasculares residentes e os macrófagos captam descontroladamente as lipoproteínas transformando-as em “células espumosas” e levando ao aumento de placas ateroscleróticas. Com a morte das células a placa arterial vai-se tornando instável, apresenta calcificação ou liberta-se para formar um trombo (Ma et al., 2020; Zhao, 2020; Aarabi, Heydecke & Seedorf, 2021; Huang et al., 2023).

A ativação do mecanismo de autoimunidade HSP60 já foi estabelecida em pacientes com periodontite infetados por *Porphyromonas gingivalis*. A imunidade humoral e celular contra HSP60 é uma característica normal de seres humanos saudáveis, que participa na proteção contra infeções microbianas. Se as células endoteliais são submetidas a condições stressantes, como stresse hemodinâmico, elas superexpressam HSP60, que também é apresentada na superfície das células, e os anticorpos anti-HSP60 reativos cruzados podem danificar as células endoteliais, iniciando assim uma resposta de reparação que desencadeia disfunção endotelial e o subsequente desenvolvimento de aterosclerose (Aarabi, Heydecke & Seedorf, 2018; Minelli, Minelli & Montinari, 2023).

3.2.4.Manifestações da doença

Tanto as manifestações como as complicações dependem da localização das artérias afetadas. As placas de ateroma provocam, em primeiro lugar, uma obstrução parcial da circulação sanguínea no interior das artérias afetadas, com a consequente isquemia dos tecidos que irrigam. À medida que as placas de ateroma crescem é possível que a dada altura ocorra uma obstrução total do fluxo sanguíneo, o que poderá levar a um AVC. Uma complicação frequente e grave é a embolia, provocada pela libertação de uma parte da placa de ateroma e o seu arrastamento pela corrente sanguínea até um vaso de menor calibre onde o irá obstruir (Luca et al., 2023; Pahwa & Jialal, 2023).

A associação entre periodontite e aterosclerose: Revisão integrativa

Desta forma vários estudos tentaram entender se a periodontite está associada a estas doenças que derivam da aterosclerose, o que reforça a possível associação entre a periodontite e a aterosclerose.

O estudo de Patel e seus colaboradores objetivou estudar a prevalência e associação concomitantes de periodontite crônica com aterosclerose cerebral e doenças cerebrovasculares na população norte-americana. Verificaram que embora a periodontite crônica possa não aumentar diretamente o risco de doenças cerebrovasculares, aumenta a carga das doenças cerebrovasculares, aumentando evidentemente o risco de aterosclerose cerebral. Desta forma a identificação precoce de periodontite crônica e fatores de risco ateroscleróticos pode ajudar a mitigar o risco de doenças cerebrovasculares (Patel et al., 2020).

Uma investigação sobre o Estudo de Risco de Aterosclerose em Comunidades mostrou que a doença periodontal estava significativamente associada aos subtipos de AVC (cardioembólico e trombótico) e indicou que ambas as doenças estão ligadas por vias inflamatórias comuns (Sen et al., 2018).

Mais recentemente Zheng e a sua equipa investigaram a relação entre a periodontite e AVC em adultos usando os dados da Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (NHANES) de 2009-2014 de 6460 participantes onde foi encontrada associação entre periodontite e AVC sendo que o risco de AVC em participantes com periodontite grave e moderada foi 2,55 vezes e 1,71 vezes maior que aqueles que não tinham periodontite (Zheng et al., 2023).

Tal como o AVC também o enfarte do miocárdio é uma consequência da progressão da aterosclerose.

Há uma década atrás Samani e seus colaboradores analisaram a relação entre enfarte do miocárdio e periodontite. Avaliaram 60 pacientes com enfarte agudo do miocárdio e 63 pacientes só com periodontite sem enfarte verificando uma relação entre perda de inserção superior a 3mm e enfarte com OR de 4 e indivíduos com um índice de doença periodontal superior a 4 apresentaram maior risco de periodontite concluindo que há uma relação entre periodontite e enfarte (Samani et al., 2013). Estes resultados são corroborados por outros estudos, entre os quais, o de Yu Yau-Hua e colaboradores e o de Cho e a sua equipa (Yu Yau-Hua et al., 2015; Cho et al., 2021).

No estudo de coorte de Yu Yau-Hua e colaboradores (2015) verificou-se que entre as mulheres de meia-idade, ter doença periodontal incidente ou prevalente na linha de base impôs maiores hipóteses de desenvolver um futuro enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e doenças vasculares quando comparadas às mulheres livres de doença periodontal. As taxas de risco de mulheres com doença periodontal incidente foram pelo menos tão elevadas como aquelas com doença periodontal prevalente no início do estudo.

Já o estudo de Cho e sua equipa avaliou a associação causal da doença periodontal com o enfarte do miocárdio e AVC após controlo de vários fatores de confusão na população coreana. Verificaram que os pacientes com doença periodontal grave em comparação com os participantes sem doença periodontal tiveram uma incidência superior de 11% para enfarte do miocárdio e de 3,5% para AVC. No total da população coreana a doença periodontal grave aumentou o total de casos de enfarte em 4,3% e o total de casos de AVC em 1,4% concluindo que a doença periodontal grave estava associada a novos casos de enfarte e AVC (Cho et al., 2021).

3.2.5.Fatores de Risco

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da aterosclerose são o tabagismo, dislipidemia, hipertensão e diabetes (Minelli, Minelli & Montinari, 2020; Huang et al., 2023; Soronzonbold et al., 2023).

Ter um histórico familiar de doenças cardíacas aumenta o risco de desenvolver aterosclerose, sendo que a idade também desempenha um efeito cumulativo dos fatores de risco. Os homens tendem a ter um risco superior comparados com as mulheres, contudo o risco nas mulheres aumenta após a menopausa (Luca et al., 2023; Pahwa & Jialal, 2023).

A relação entre a aterosclerose e doença periodontal ou periodontite há muito que é estudada sendo que alguns estudos demonstraram que as bactérias patogénicas do periodonto são responsáveis pela ativação de resposta imunoinflamatória que favorece a formação e maturação das placas de ateroma (Kaschwich et al., 2019; Shetty et al., 2023).

3.2.6.Tratamento

O tratamento da aterosclerose pretende retardar ou reverter o processo de formação das placas ateromatosas (Chistiakov, 2016; Zhao, 2020; Pahwa & Jialal, 2023).

A associação entre periodontite e aterosclerose: Revisão integrativa

Uma das principais medidas de prevenção é a alteração do estilo de vida (Zhao, 2020). Também podem ser prescritos medicamentos para ajudar a reduzir o risco de complicações sendo que os mais utilizados são as Estatinas, que reduzem o colesterol LDL e aumentam o HDL ajudando a prevenir a formação dos ateromas, os inibidores da enzima que converte a angiotensina, os antagonistas dos recetores de angiotensina II e os antiagregantes plaquetares e anticoagulantes (Mann et al., 2020; Zhao, 2020).

A deteção precoce de sintomas e o tratamento adequados podem ajudar a evitar complicações (Ostadal et al., 2019).

3.3.Hipóteses de associação

Alguns estudos têm, nos últimos anos, tentado compreender melhor a ligação entre a periodontite e a aterosclerose.

Atualmente são propostos quatro mecanismos que envolvem inflamações orais na patogénese da aterosclerose: (1) bacteriemia de baixo nível pela qual as bactérias orais entram na corrente sanguínea e invadem a parede arterial; (2) inflamação sistémica induzida por mediadores inflamatórios, que são liberados dos locais da inflamação oral para a corrente sanguínea; (3) autoimunidade às proteínas do hospedeiro que resultam da resposta imunitária do hospedeiro a componentes específicos de agentes patogénicos orais; 4) Efeitos pró-aterogénicos resultantes de toxinas bacterianas específicas produzidas por bactérias patogénicas orais (Aarabi, Heydecke & Seedorf, 2018; Jacobi et al, 2021; Zardawi et al., 2021).

Também o Workshop conjunto da Federação Europeia de Periodontia (FEP) e da Academia Americana de Periodontia (AAP) sugeriu uma possível ligação entre a doença aterosclerótica e a periodontite (Tsai, 2023).

O *stress* oxidativo tem sido associado à patogénese de complicações ateroscleróticas coronarianas e a alguns fatores de risco. Espécies reativas de oxigénio (ROS) e intermediários reativos de nitrogénio estão associados ao *stress* oxidativo, que está relacionado a danos endoteliais e inflamação sistémica. A ROS é um fator de defesa primário na doença periodontal. Os neutrófilos, as células imunes predominantes na periodontite, produzem ROS após a ativação da resposta imune inata para matar e remover patógenos (Corredor et al., 2022).

A proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), que é uma serina protease, liga-se predominantemente aos recetores LDL e controla a propagação da cascata inflamatória envolvida na aterogénese. Agentes inflamatórios como LPS e outras citocinas pró-inflamatórias como IL6 e TNF α produzidas em resposta ao LPS, estimulam a expressão de PCSK9 nas células musculares lisas vasculares, contribuindo assim para a patogénese da doença aterosclerótica. Inversamente, também foi sugerido que a PCSK9 produziu uma forte ativação de NF κ B nos macrófagos, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias. A IL6, uma citocina pleiotrópica é um marcador bem conhecido de inflamação periodontal que estimula outros fabricantes pró-inflamatórios, como Proteína C-reativa (PCR), amiloide A sérico e fibrinogénio, sugerindo o papel da IL6 na aterosclerose, pois promove a ativação plaquetária e a formação de trombos (Rughwani et al., 2022).

Já no decorrer deste ano Sen e a sua equipa colocaram a hipótese de que a doença periodontal poderia estar associada à aterosclerose intracraniana sintomática onde verificaram que o estágio V de doença periodontal é um importante preditor de aterosclerose intracraniana com estenose de mais de 50%. O estágio V é uma classe de doença periodontal com uma elevada pontuação de índice gengival sugestivo de inflamação ativa. Os estádios IV, VI e VII são formas mais graves mas com menor inflamação associada e estas foram associadas a estenoses inferiores a 50% (Sen et al., 2024).

3.4. Resultados

Após a fase de pesquisa bibliográfica sobre a associação entre a periodontite e aterosclerose obtiveram-se 12 estudos.

Para uma melhor compreensão dos estudos selecionados são descritos abaixo os objetivos de cada estudo, assim como materiais e métodos, resultados e conclusões, que posteriormente serão analisados e discutidos.

3.4.1. Pinho, MM et al. (2013)

O objetivo deste estudo de coorte foi avaliar a relação entre o grau de aterosclerose carotídea e a gravidade da periodontite. Cinquenta pacientes adultos que estavam a receber duplex scans de carótidas num laboratório de hemodinâmica cerebral foram incluídos no estudo.

O protocolo ultrassonográfico incluiu a medida do espessamento médio-intimal (EMI), que é um marcador de aterosclerose, e a caracterização de quaisquer placas ateroscleróticas nas artérias cervicais comum e carótida interna. Os pacientes foram divididos em dois grupos principais: o grupo teste apresentou EMI > 1 mm ou a presença de qualquer placa aterosclerótica carotídea, e o grupo controle apresentou EMI < 1 e ausência de placas ateroscleróticas. A avaliação periodontal foi realizada em todos os dentes e caracterizada de acordo com o nível clínico de inserção, que entre 1 mm e 2 mm foi classificado como leve, 3 mm e 4 mm como moderado e ≥ 5 mm como grave.

O grupo controle incluiu 15 indivíduos (30%), enquanto o grupo teste incluiu 35 (70%). O diagnóstico mais comum foi periodontite grave (40%); periodontites moderadas e leves também foram frequentes (32% e 28%, respetivamente). No grupo controle, 53,3% apresentaram periodontite leve, 33,3% moderada e 13,3% grave. No grupo teste, essas percentagens foram, respetivamente, 22,2%, 44,4% e 33,3%. Os pacientes com placa de ateroma apresentaram a maior percentagem de periodontite grave (70,6%) pelo que a periodontite mais grave foi relacionada à aterosclerose.

Este estudo mostrou uma associação entre a gravidade da periodontite e a aterosclerose carotídea, concluindo que a doença periodontal pode ser um indicador de risco para doença aterosclerótica.

3.4.2. Yu et al. (2014)

O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre espessura médio-intimal máxima da carótida (EMIC), placa aterosclerótica e estado periodontal em pacientes idosos chineses. Foi realizado um estudo transversal com 847 participantes com mais de 10 dentes.

Para cada um deles foram realizados questionário, exames bioquímicos de rotina, exame periodontal e EMIC máxima. Os fatores de risco tradicionais para aterogênese foram considerados na análise estatística. O índice de placa médio, que reflete a higiene oral, correlacionou-se com a EMIC máxima e a placa aterosclerótica na amostra geral do estudo ($\beta = 0,068$, $p <,001$; OR = 2,051, $p <,001$) e em euglicémicos ($\beta = 0,066$, $p = ,008$; odds ratio = 2,122, $p = ,009$).

Cada aumento de 1 mm na perda clínica de inserção média correspondeu a um aumento de 0,018 mm na EMIC máxima. O risco de placa aterosclerótica aumentou em 18,3% a cada aumento de 1 mm na perda clínica média de inserção. Outros indicadores de exposição periodontal, incluindo percentagem de locais com perda de inserção ≥ 3 a 5 mm (3%-5%), também foram correlacionados com EMIC e placa aterosclerótica em pacientes hiperglicémicos.

Em conclusão, foi identificada uma associação linear e dose-dependente entre perda de inserção média, perda de inserção 3% a 5%, e EIMC máxima e placa aterosclerótica em participantes hiperglicémicos. A má higiene oral foi correlacionada com EIMC máxima e placa aterosclerótica em todos os participantes, incluindo aqueles que apresentavam euglicemia.

3.4.3. Khatri et al. (2016)

O objetivo deste estudo foi avaliar a inter-relação entre periodontite e aterosclerose, comparando a ultrassonografia e marcadores clínicos de aterosclerose em pacientes sistemicamente saudáveis com e sem periodontite e avaliar se a periodontite pode ser um fator de risco independente para aterosclerose.

Foram recrutados 40 indivíduos, de mesmo nível socioeconómico, pertencentes à faixa etária de 35 a 65 anos, divididos em dois grupos - Grupo I (Periodontite Generalizada Crônica sem doença sistémica: PC-HS), Grupo II (Pacientes normais saudáveis sem periodontite e qualquer doença sistémica - HS). Foram realizadas medidas clínicas e exames ultrassonográficos sendo que a ultrassonografia carotídea revelou espessura

médio-intimal (EIM) direita e esquerda de $0,626\pm 0,016$ mm e $0,715\pm 0,037$ mm, respetivamente, nos casos, versus $0,495\pm 0,009$ mm e $0,518\pm 0,009$ mm, respetivamente, nos controlos, sendo a diferença estatisticamente significativa. Nos casos, a pressão arterial diastólica (PAD) média foi de $83,45\pm 4,07$ mmHg versus $79,25\pm 3,63$ mmHg nos controlos, sendo a diferença estatisticamente significativa.

Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos valores de EIM carotídea e PAD entre casos e controlos e concluíram a doença periodontal tem um papel independente na aterosclerose subclínica.

3.4.4. Ketabi, Meybodi & Asgari (2016)

O objetivo deste estudo foi determinar a possível associação entre doença periodontal crónica e gravidade da aterosclerose.

Oitenta e dois indivíduos que foram encaminhados para angiografia foram envolvidos neste estudo, sendo que 59 apresentaram obstrução arterial coronariana (OVAC) e 23 não apresentaram obstrução após angiografia. A gravidade da OVAC foi avaliada. Parâmetros periodontais, incluindo profundidade de bolsa (PD), recessão gengival (R), nível clínico de inserção (CAL) e sangramento à sondagem (BOP) de todos os indivíduos foram registados. O índice de carie falta-preenchido (CPO) de todos os indivíduos também foi medido sendo que houve correlação positiva significativa entre as variáveis R, PD, CAL, CPO, BOP e grau de OVAC.

Dos 82 indivíduos, 58 tinham periodontite crónica (28% ligeira, 57% moderada e 15% grave). Após a realização da angiografia, 59 indivíduos apresentaram algum grau de OVAC, mas 29 não apresentaram OVAC. A CAL apresentou um valor médio de $2,62\pm 1,62$. Quanto ao BOP foi obtido o valor de $1,2\pm 0,64$ para os indivíduos com algum grau de OVAC e o valor de $0,39\pm 0,5$ para os indivíduos que não apresentavam OVAC.

Os resultados deste estudo analítico transversal mostraram uma associação entre doença periodontal e parâmetros dentários com a gravidade da OVAC medida por angiografia. No entanto, concluíram também que esta associação não deve ser interpretada como uma relação de causa e efeito.

3.4.5. Kannosh, I et al (2018)

Este estudo tinha como objetivo avaliar alterações temporais na frequência de bactérias periodontais na placa subgengival e nos vasos sanguíneos ateroscleróticos de pacientes

A associação entre periodontite e aterosclerose: Revisão integrativa

com aterosclerose. O estudo incluiu 100 pacientes com aterosclerose e periodontite, divididos em dois grupos, abaixo e acima de 60 anos de idade. Foram realizados exames clínicos e coletadas amostras de placa subgengival, bem como amostras de biópsia das seguintes artérias: coronária (34 pacientes), carótida (29 pacientes), abdominal (10 pacientes), femoral (10 pacientes), mamária (13 pacientes) e íliaca (4 pacientes). Os espécimes subgengivais e arteriais foram submetidos à detecção por PCR de 5 patógenos periodontais principais: *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Prevotella intermedia* (Pi), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Tannerella forsythensis* (Tf) e *Treponema denticola* (Td). Tf foi a bactéria mais frequente e Td a menos frequente em ambos os grupos etários e em ambos os tipos de amostras. As frequências de bactérias em amostras subgengivais versus ateroscleróticas foram: Tf (76%:53%), Pi (71%:31%), Pg (60%:38%), Aa (39%:14%) e Td (21%:6%). Apenas Aa e Pi apresentaram diferença significativa de prevalência entre pacientes mais jovens e mais velhos. A artéria mais colonizada foi a artéria coronária, seguida pela carótida, abdominal, mamária e femoral. Concluíram então que a idade do paciente e a distância de um determinado vaso sanguíneo da cavidade oral influenciaram os achados microbiológicos na placa ateromatosa.

3.4.6. Tong et al (2019)

Este estudo coorte analisou como a DP está relacionada com a Aterosclerose carotídea. Foram recém-diagnosticados com aterosclerose carotídea (AC) 305 pacientes no grupo PC e 284 pacientes no grupo não-PC, sendo que não houve diferença significativa no desenvolvimento de Aterosclerose Carotídea no grupo PC em comparação com o grupo não-PC (taxa de risco (HR) ajustado 1,02, intervalo de confiança (IC) de 95% 0.86–1.19). O grupo masculino apresentou maior risco de AC do que o grupo feminino (HR ajustada: 1,30; 95% IC 1,10–1,54). As faixas etárias 40–64 anos (8,72, IC 95% 5,56–13,68) e ≥65 anos (17,10, IC 95% 10,63–27,53) apresentaram maior risco em comparação com a faixa etária <40 anos.

Em conclusão, este estudo de coorte retrospectivo de âmbito nacional indicou que os pacientes do sexo masculino com PC exibiram um risco significativamente maior de AC do que aqueles sem PC.

3.4.7. Lamprecht, R et al (2020)

O objetivo deste estudo de coorte de base populacional realizado no norte da Alemanha foi determinar se a periodontite crônica (PC) está associada à aterosclerose subclínica. Foram avaliados dados de 5781 participantes do *Hamburg City Health Study* com dados completos de saúde oral e ultrassonografia carotídea (50,7% mulheres, idade média: 62,1 ± 8,4 anos). Foi realizada ultrassonografia duplex padronizada da artéria carótida com medida do espessamento médio-intimal da carótida (EMI) e das placas ateroscleróticas. A saúde oral foi avaliada por meio do registo do índice de dentes cariados, perdidos e obturados (CPO-D), perda clínica de inserção (CAL), sangramento à sondagem (BOP) e índice de placa dental (IP). A PC moderada e grave associou-se à prevalência de EIMc >1 mm (nenhuma ou PC leve: 5,1%, PC moderada: 6,1%, PC grave: 10%) e média da EMI (nenhuma ou leve PC: 0,72 mm, PC moderada: 0,75 mm, PC grave: 0,78 mm) nas análises bivariadas ($p < ,001$). Além disso, PC grave e moderada foram associadas com maior prevalência de placas ateroscleróticas carotídeas (placa = sim: nenhuma ou PC leve: 23,9%, PC moderada: 29%, PC grave: 40,2%,).

Concluíram então que a PC grave foi associada com aumento da EMI e maior prevalência de placas carotídeas, independentemente de fatores de risco comuns.

3.4.8. Fukuhara, S. et al (2023)

O objetivo deste estudo transversal foi esclarecer as relações entre perda dentária, condição periodontal e aterosclerose subclínica sob o aspeto da intensidade, extensão e duração da inflamação. Incluiu 9.778 pessoas do Estudo de Nagahama, sendo que número de dentes e o estado periodontal, incluindo o nível de inserção (NA) e a profundidade de bolsa (PD) de dentes representativos de seis regiões, foram avaliados por dentistas. A espessura médio-intimal (EMI) máxima da artéria carótida comum foi utilizada como índice de aterosclerose.

Um grande número de dentes perdidos (<9 dentes remanescentes), que se relaciona com inflamação de longa duração indicativa do estágio mais alto da periodontite, foi identificado como determinante independente de EIM bem como a presença de duas ou mais regiões com NA ≥ 4 mm, indicativa dos estágios progressivos e duradouros da inflamação periodontal, também foi independentemente associada à EIM sugerindo que a associação entre periodontite e aterosclerose depende da intensidade, extensão e duração da inflamação.

3.4.9. Vázquez-Reza, M. et al. (2023)

Este estudo transversal pretendeu examinar a relação entre periodontite e aterosclerose intracraniana subclínica sendo que a associação de periodontite com marcadores pré-clínicos de aterosclerose noutros territórios vasculares também foi explorada. 97 idosos com história prévia de hipertensão arterial receberam avaliação ultrassonográfica para avaliar aterosclerose subclínica em diferentes territórios vasculares: (1) cerebral [pulsatilidade (IP) e índice de resistência (IR) da artéria cerebral média], (2) carótida [espessura médio-intimal (EMI)] e (3) periférica [índice tornozelo-braço (ITB)]. Além disso, os participantes foram submetidos a uma avaliação periodontal de boca inteira juntamente com recolha de sangue para determinar os níveis de biomarcadores inflamatórios (leucócitos, fibrinogénio e velocidade de hemossedimentação), frações lipídicas (colesterol total e lipoproteína de alta e baixa densidade) e glicose.

Sessenta e um indivíduos apresentaram periodontite. Comparados aos indivíduos sem periodontite, aqueles com periodontite apresentaram maiores valores de IP ($1,24 \pm 0,29$ vs $1,01 \pm 0,16$), IR ($0,70 \pm 0,14$ vs $0,60 \pm 0,06$) e EMI ($0,94 \pm 0,15$ vs $0,79 \pm 0,15$) (todos $p < 0,001$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nem para o ITB nem para outros parâmetros clínicos e bioquímicos. Uma associação independente foi encontrada entre a periodontite e o aumento da aterosclerose intracraniana e, em menor proporção, com EMI carotídea mais espessa.

Concluíram que a periodontite está associada à aterosclerose subclínica nas artérias intracraniana e carotídea em idosos com hipertensão.

3.4.10. Tsai, KD et al. (2023)

O objetivo deste estudo foi investigar a associação da periodontite com aterosclerose subclínica em adultos jovens. No total, 486 militares não diabéticos foram incluídos. O espessamento médio-intimal carotídeo (EMI) foi avaliado por meio de ultrassonografia para aterosclerose subclínica. A gravidade da periodontite foi definida com base no consenso americano/europeu de 2017. A EMI média aumentou nos que apresentavam maiores estágios de periodontite (saúde periodontal (N = 349): 0,65 mm, Estágio I (N = 41): 0,72 mm, Estágio II (N = 57): 0,74 mm e Estágio III: 0,76 mm, respetivamente, $p < 0,01$). Na regressão logística múltipla, também foi encontrada associação dose-resposta do estágio I ao estágio III da periodontite para a EMI $\geq 0,8$ mm [OR e IC 95% 1,41 (0,60-3,29), 1,62 (0,79-3,31) e 3,20 (1,42-7,18)]. A contagem de leucócitos $\geq 7,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ foi

associada com EMI $\geq 0,8$ mm [OR 1,86 (1,11-3,12)], enquanto que não houve associação para outros fatores de risco metabólicos. Concluíram assim que a periodontite grave e contagem de leucócitos são fatores de risco independentes do aumento da EMI, enfatizando o papel crítico da inflamação na aterosclerose subclínica.

3.4.11. Soronzonbold, A et al. (2023)

Este estudo transversal tinha como objetivo explorar o efeito da periodontite em relação a marcadores clínicos e ultrassonográficos de aterosclerose precoce. Um total de 30 adultos sistemicamente saudáveis (15 com periodontite e 15 sem periodontite) com mais de 40 anos de idade foi incluído no estudo. A periodontite foi determinada medindo-se o nível clínico de inserção (CAL) e a perda óssea radiográfica (RBL). Foram avaliados fatores de risco cardiovasculares convencionais, incluindo índice de massa corporal, níveis séricos de colesterol total (TCH), triglicéridos (TG) e lipoproteína de alta densidade e baixa densidade (HDL e LDL, respectivamente). O espessamento médio-intimal (EIM) da artéria carótida foi medido por ultrassonografia.

Os valores médios da CAL e do EIM da carótida foram $5,02 \pm 0,9$ mm e $0,084 \pm 0,01$ cm vs. $1,6 \pm 0,61$ mm e $0,072 \pm 0,02$ cm nos grupos periodontite e saudável, respectivamente, refletindo diferenças estatisticamente significativas ($P=0,001$ e $P=0,037$, respectivamente). Houve diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de TCH, TG e LDL entre os 2 grupos ($P=0,017$). A CAL e a RBL associaram-se positivamente com a EIM da carótida e os níveis séricos de colesterol, exceto para HDL, enquanto a perda dentária não se associou com nenhum marcador ($P < 0,05$). Em comparação com o grupo saudável, os participantes com periodontite exibiram uma probabilidade 2,09 vezes maiores (intervalo de confiança de 95%, 1,22-3,59) de ter aterosclerose subclínica. Concluíram assim que a presença de periodontite aumenta o risco de aterosclerose.

3.4.12. Cicmil S, et al (2023)

Este estudo teve como objetivo investigar e correlacionar parâmetros clínicos de PD, citocinas pró e imunorreguladoras no líquido crevicular gengival (GCF) e parâmetros séricos, bioquímicos e hematológicos associados ao risco de aterosclerose e espessura médio-intimal (IMT) carotídea nos participantes do estudo. Neste estudo caso-controle, foram recrutados 78 participantes da Bósnia e Herzegovina. Dos participantes, 31 eram do sexo masculino, 47 do sexo feminino e tinham entre 28 e 40 anos. Os participantes

A associação entre periodontite e aterosclerose: Revisão integrativa

foram divididos em dois grupos iguais: grupo I-indivíduos com DP crónica (n = 39) e grupo II-indivíduos com estado periodontal saudável (n = 39). Apesar de existir mais mulheres que homens, a relação mulher/homem não diferiu significativamente entre os grupos. Como esperado, os parâmetros clínicos periodontais (PI, GI, BOP, PPD e CAL) foram significativamente maiores ($p < 0,0001$) em indivíduos com DP quando comparados a indivíduos com periodonto saudável. Os pacientes com DP apresentaram valores significativamente maiores de Proteína C-Reativa ($p < 0,0001$) e parâmetros do perfil lipídico como triglicérides ($p < 0,01$), colesterol total ($p < 0,05$), colesterol LDL ($p < 0,01$) e fibrinogénio ($p < 0,05$). Os parâmetros clínicos da aterosclerose incluíram IMT das artérias carótidas esquerda (IMT-L) e direita (IMT-R) e valores da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD). Embora os valores médios de PAS e PAD estivessem dentro da normalidade em ambos os grupos, ambos os parâmetros foram maiores nos pacientes com DP ($p < 0,05$). As medidas do IMT não mostraram diferenças significativas entre IMT-L e IMT-R, mas ambos os parâmetros foram significativamente maiores no grupo DP ($p < 0,0001$). Os níveis de todas as citocinas pró-inflamatórias foram mais elevados no GCF do que no soro. Entre elas, a DP foi caracterizada por níveis mais elevados de IL-1 β , TNF- α e MCP-1 no GCF, enquanto os níveis de IL-8 e IL-18 no grupo DP foram maiores tanto no soro quanto no GCF em comparação com o grupo periodontalmente saudável. Os níveis de citocinas associadas às células Th1 e às Th17 foram maiores em indivíduos com DP em comparação com indivíduos sem DP, enquanto as diferenças entre as citocinas Th2 e Treg não foram significativas. Esses resultados sugerem que os parâmetros clínicos e imunológicos da DP parecem ser fatores de risco independentes para aterosclerose em comparação com dislipidemia, pelo menos num grupo de pacientes mais jovens.

4. Discussão

A associação entre a periodontite e a aterosclerose tem sido bastante pesquisada nos últimos anos.

Na pesquisa da associação entre periodontite e aterosclerose foram incluídos doze estudos com um limite temporal dos últimos 10 anos (2013-2023).

Soronzonbold e a sua equipa avaliaram o efeito da periodontite na aterosclerose através do espessamento médio-intimal (EIM) e verificaram que os participantes com periodontite exibiram uma probabilidade 2,09 vezes maior de ter aterosclerose subclínica já que a CAL estava positivamente associada à EIM (Soronzonbold et al., 2023). Estes resultados são concordantes com os do estudo de Tsai, efetuado no mesmo ano, que também investigaram a associação da periodontite com a aterosclerose subclínica concluindo que a periodontite grave é um fator de risco do aumento de EIM (Tsai et al., 2023).

Também Lamprecht e colaboradores concluíram que a periodontite crónica estava associada com o aumento de EIM e à maior prevalência de placas carotídeas independentemente dos fatores de risco comuns às duas patologias (Lamprecht et al., 2020).

Yu e colaboradores observaram uma associação linear e dose-dependente entre medidas periodontais, incluindo CAL média e máxima EIMc e carga de placa carotídea em idosos hiperglicémicos da China, o que, no entanto, não pôde ser detetado em indivíduos euglicémicos. O estudo foi consideravelmente menor do que o Lamprecht, sugerindo isto que pode ter sido insuficiente para detetar a associação em indivíduos euglicémicos (Yu et al., 2014).

Cicmil e a sua equipa ao comparar parâmetros clínicos da doença periodontal com parâmetros associados à aterosclerose verificou que estes eram superiores nos pacientes com doença periodontal mesmo que as diferenças não fossem significativas sugerindo que os parâmetros da doença periodontal podem ser fatores de risco independentes para a aterosclerose em pacientes jovens (Cicmil et al., 2023). Também Tong e colaboradores indicam que há um maior risco de aterosclerose nos homens e com idade superior a 40 anos (Tong et al., 2019). Estas observações vão contra o que Dietrich e a sua equipa verificaram no seu estudo pois apesar da associação entre doença periodontal e

A associação entre periodontite e aterosclerose: Revisão integrativa

aterosclerose ser mais evidente nos homens esta era mais forte em doentes mais jovens (Dietrich et al., 2013).

Dietrich e a sua equipa realizaram uma revisão onde foram incluídos 12 estudos (seis estudos sobre doença cardíaca coronária, três estudos sobre doença cerebrovascular, dois estudos sobre mortalidade cardíaca coronária e doença cerebrovascular e um estudo sobre doença arterial periférica). Todos os estudos, exceto um, relataram associações positivas entre várias medidas de doença periodontal e a incidência de aterosclerose, pelo menos em subgrupos específicos (Dietrich et al., 2013).

Vasquez-Reza e a sua equipa observaram que os pacientes com periodontite eram mais propensos a ter aterosclerose intracraniana em comparação com aqueles sem periodontite. Este resultado foi confirmado mesmo após ajuste para a presença de aumento da EIM carotídea e placas ateroscleróticas. De facto, foi encontrada uma relação linear entre a periodontite e os resultados contínuos da aterosclerose intracraniana subclínica, ou seja, IP e IR. Desta forma, os resultados deste estudo reforçam a hipótese de que a periodontite pode contribuir para o desenvolvimento acelerado da aterosclerose cerebral, sendo assim um mecanismo plausível subjacente à relação periodontite-acidente vascular cerebral (Vasquez-Reza et al., 2023).

Já Khatri e a sua equipa pretenderam avaliar se a periodontite pode ser um fator de risco independente para aterosclerose e encontraram diferenças estatisticamente significativas nos valores de espessura íntima média carotídea e pressão arterial diastólica entre casos e controles, o que sugere um papel independente da doença periodontal na aterosclerose subclínica (Khatri et al., 2016). Estes resultados estão de acordo com os encontrados no estudo de Pinho e sua equipa que pretenderam avaliar a relação entre o grau de aterosclerose carotídea e a gravidade da periodontite e onde demonstraram uma associação entre a gravidade da periodontite e a aterosclerose carotídea, sugerindo que a doença periodontal pode ser um indicador de risco para doença aterosclerótica (Pinho et al., 2013).

Fukuhara e colaboradores relataram que no seu estudo houve correlação linear inversa entre o número de dentes e a EIM máxima. A presença de menos de 9 dentes remanescentes foi identificada como determinante independente para o aumento da EIM máxima após ajuste para possíveis fatores de confusão. Estes resultados sugerem que a fase mais persistente e grave da periodontite está associada à aterosclerose. Existe uma situação semelhante para o CAL. O CAL é mais indicativo de estágios avançados e

duradouros de inflamação periodontal do que a carga atual de infecção oral. No entanto, em participantes com 4–28 dentes perdidos, o CAL não foi associado com a EIM máximo, mesmo quando a análise foi limitada aos participantes com CAL mensurável em todas as seis regiões de análise. O efeito deletério da inflamação periodontal nos dentes restantes sobre a aterosclerose pode ser subestimado em pacientes que já têm um grande número de dentes perdidos (Fukuhara et al., 2023).

Também Ketabi, Meybodi e Asgari, no seu estudo analítico transversal, mostraram uma associação entre doença periodontal e parâmetros dentários com a gravidade da obstrução da artéria coronária medida por angiografia. No entanto, esta associação não deve ser interpretada como uma relação de causa e efeito (Ketabi, Meybodi & Asgari, 2016).

Por fim, Kannosh e colaboradores avaliaram a presença das bactérias periodontais nos vasos sanguíneos ateroscleróticos verificando que a distância de um vaso sanguíneo à cavidade oral influenciava as bactérias presentes nas placas ateromatosas levando a crer que existe associação entre a doença periodontal e o aparecimento de aterosclerose pela migração das bactérias periodontais na corrente sanguínea (Kannosh et al., 2018).

No entanto, o potencial papel patogénico das bactérias no local das lesões ateromatosas permanece indeterminado. É, por isso, importante verificar através de que mecanismo e em que medida as bactérias no local da lesão periodontal poderão afetar a aterogénese.

Verifica-se também que os estudos selecionados são heterogéneos tanto a nível de tamanho da amostra como de métodos utilizados para analisar a possível associação entre ambas as patologias, o que influencia as comparações efetuadas entre estudos. Contudo verifica-se que a grande maioria dos estudos revela uma associação entre periodontite e aterosclerose apesar de a forma como esta associação ocorre não está bem clarificada.

A aterosclerose é a patologia central no desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares onde as artérias ficam obstruídas com ateromas que podem romper, levando ao enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral (AVC).

Estes resultados apontam então para a importância que o tratamento periodontal pode ter no desenvolvimento da aterosclerose. Um tratamento periodontal bem-sucedido poderá evitar a progressão desta doença.

Tendo em conta que a prevalência da aterosclerose e doenças cardiovasculares associadas tende a aumentar, é necessário que o médico dentista esteja mais implicado na procura de

A associação entre periodontite e aterosclerose: Revisão integrativa

informação que englobe a história clínica dos pacientes e não se restrinja somente ao seu histórico dentário.

5. Conclusão

A periodontite e a aterosclerose estão ligadas entre si pois partilham fatores de risco comuns, tais como a inflamação sistémica e o *stress* oxidativo. Além disso, vários estudos epidemiológicos demonstraram uma associação significativa entre a presença de periodontite e o desenvolvimento e progressão da aterosclerose, bem como eventos cardiovasculares que são uma consequência da aterosclerose, tal como o enfarte do miocárdio e o AVC.

A procura dos mecanismos patogénicos destas patologias ao longo dos anos revelou que a inflamação crónica presente na periodontite pode levar a uma disfunção endotelial, o que irá favorecer a acumulação de placas ateroscleróticas nos vasos sanguíneos. Além disso, as bactérias periodontais e os seus produtos inflamatórios podem entrar na circulação sistémica, desencadeando uma resposta inflamatória sistémica que contribui para a progressão da aterosclerose.

São necessários estudos longitudinais em larga escala e ensaios clínicos para avaliar os efeitos a longo prazo do tratamento da periodontite nos resultados cardiovasculares da aterosclerose.

Uma abordagem interdisciplinar, envolvendo médico dentista e cardiologista, no tratamento destas doenças inflamatórias crónicas é fundamental uma vez que a gestão da periodontite pode desempenhar um papel preventivo e terapêutico na aterosclerose, oferecendo assim novas perspetivas para a saúde cardiovascular.

6. Referências Bibliográficas

- Aarabi, G., Heydecke, G., & Seedorf, U. (2018). Roles of Oral Infections in the Pathomechanism of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, pp. 1–7. <https://doi.org/10.3390/ijms19071978>
- AlJehani, Y. A. (2014). Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature. *International Journal of Dentistry*, 2014, pp. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/182513>
- Antonini, R., Cancellier, K., Kozuchovski Ferreira, G., Scaini, G. & Streck, E. (2013). Fiosiopatologia da doença periodontal, *Revista Inova Saúde*, 2, pp. 90-107.
- Baradaran, A. (2012). Lipoprotein(a), type 2 diabetes and nephropathy ; the mystery continues. *Journal of Nephropathology*, 1(3), pp. 126–129. <https://doi.org/10.5812/nephropathol.8107>
- Bartova J, Sommerova, P., Lyuya-Mi, Y., Mysak, J., Prochazkova, J., Duskova, J., Janatova, T. & Podzimek, S. (2014). Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res*, 636893. <https://doi.org/10.1155/2014/636893>
- Billings, M., Holtfreter, B., Papapanou, P. N., Mitnik, G. L., Kocher, T., & Dye, B.A. (2018). Age-dependent distribution of periodontitis in two countries: Findings from NHANES 2009 to 2014 and SHIPTREND 2008 to 2012. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(20), S130– S148. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12944>
- Bourgeois, D., Inquimbert, C., Ottolenghi, L., & Carrouel, F. (2019). Periodontal Pathogens as Risk Factors of Cardiovascular Diseases, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Cancer, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Is There Cause for Consideration? *Microorganisms*, 7(10), pp. 1–11. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7100424>
- Caton, J. G., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K. S., Mealey, B. L., Papapanou, P. N., Sanz, M., & Tonetti, M. S. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S1—S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- Chavda, S., & Levin, L. (2018). Human Studies of Vertical and Horizontal Alveolar Ridge Augmentation Comparing Different Types of Bone Graft Materials : A Systematic Review. *Journal of Oral Implantology*, 44(1), pp. 74–84. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-d-17-00053>
- Chistiakov, D. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2016). Links between atherosclerotic and periodontal disease. *Experimental and Molecular Pathology*, 100(1), pp. 220-235
- Cicmil, S., Cicmil, A., Pavlic, V., Krunić, J., Sladoje Puhalo, D., Bokonjić, D., & Čolić, M. (2023). Periodontal Disease in Young Adults as a Risk Factor for Subclinical Atherosclerosis: A Clinical, Biochemical and Immunological Study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(6), pp. 2197. <https://doi.org/10.3390/jcm12062197>
- Corredor, Z., Suarez-Molina, A., Fong, C., Cifuentes-C, L., & Guauque-Olarte, S. (2022). Presence of periodontal pathogenic bacteria in blood of patients with coronary artery disease. *Sci Rep*, 12(1), pp. 1241. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05337-1>

Dietrich T, *et al* (2013). The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol*, 84(4), pp. S70-S84

Donders, H. G. M., Veth, E. O., van 't Hof, A. W. J., de Lange, J., & Loos, B. G. (2021). The association between periodontitis and cardiovascular risks in asymptomatic healthy patients. *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*, 11, pp. 200110. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2021.200110>

Fukuhara, S., Watanabe, T., Yamazaki, T., Yamanaka, S., Nakao, K., Asai, K., Kashiwagi, M., Yamazaki, A., Umebachi, C., Setoh, K., Tabara, Y., Nakayama, T., Matsuda, F., & Bessho, K. (2023). Associations Among Tooth Loss, Periodontitis, and Carotid Intima-Media Thickness: the Nagahama Study. *J Atheroscler Thromb*, 30(10), pp. 1350-1363.

Gasner, N. S., & Schure, R. S. (2023). *Periodontal Disease*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>

Germen, M., Baser, U., Lacin, C.C., Fıratlı, E., İşsever, H., & Yalcin, F. (2021). Periodontitis prevalence, severity and association with risk factors. Comparison of AAP/CDC Case definition and AFP/AAP Classification. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18, pp. 3459. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073459>

Jacobi, N., Walther, C., Borof, K., Heydecke, G., Seedorf, U., Lamprecht, R., Beikler, T., Debus, S. E., Waldeyer, C., Blankenberg, S., Schnabel, R. B., Aarabi, G., & Behrendt, C. A. (2021). The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease in a Prospective Population-Based Cross-Sectional Cohort Study. *J. Clin. Med*, 10, pp. 2048. <https://doi.org/10.3390/jcm10102048>

Kannosh, I., Staletovic, D., Toljic, B., Radunovic, M., Pucar, A., Matic Petrovic, S., Grubisa, I., Lazarevic, M., Brkic, Z., Vukcevic, J.K., *et al* (2018). The presence of periopathogenic bacteria in subgingival and atherosclerotic plaques - An age related comparative analysis. *J Infect Dev Ctries*, 12(12), pp. 1088-1095. <https://doi.org/10.3855/jidc.10980>

Kaschwich, M., Behrendt, C. A., Heydecke, G., Bayer, A., Debus, E. S., Seedorf, U., & Aarabi, G. (2019). The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease — A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, (20), pp. 1–10. <https://doi.org/10.3390/ijms20122936>

Ketabi, M., Meybodi, F.R., & Asgari, M.R. (2016). The association between periodontal disease parameters and severity of atherosclerosis. *Dent Res J (Isfahan)*. 13(3), pp. 250-255

Khatri, R., Deshmukh, J., Shrivastava, R., Gupta, S., Kawadkar, A., & Vinaya Kumar, K. (2016). Is periodontitis an independent risk factor for subclinical atherosclerosis? *Singapore Dent J*, 37, pp. 9-13. <https://doi.org/10.1016/j.sdj.2016.10.004>

Kwon, T., Salem, D. M., & Levin, L. (2019). Nonsurgical periodontal therapy based on the principles of cause-related therapy: rationale and case series. *Quintessence international*, 50(5), pp. 370–376. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a42292>

Kwon, T., Wang, J. C. W., & Levin, L. (2020). Home Care is Therapeutic. Should We Use the Term "Home-care Therapy" Instead of "Instructions"?. *Oral health & preventive dentistry*, 18(1), pp. 397–398. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a44728>

Kwon, T., Lamster, I. B., & Levin, L. (2021). Current Concepts in the Management of Periodontitis. *Int Dent J*. 71(6), pp. 462-476. <https://doi.org/10.1111/idj.12630>

Lamprecht, R., Rimmel, D. L., Schnabel, R. B., Heydecke, G., Seedorf, U., Walther, C., Mayer, C., Struppek, J., Borof, K., Behrendt, C. A., Cheng, B., Gerloff, C., Debus, S., Smeets, R., Beikler, T., Blankenberg, S., Zeller, T., Karakas, M., Thomalla, G., & Aarabi, G. (2022). Cross-sectional analysis of the association of periodontitis with carotid intima media thickness and atherosclerotic plaque in the Hamburg City health study. *J Periodontal Res*. 57(4), pp. 824-834.

Liccardo, D., Cannavo, A., Spagnuolo, G., Ferrara, N., Cittadini, A., Rengo, C., & Rengo, G. (2019). Periodontal disease: A risk factor for diabetes and cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), pp. 1–7. <https://doi.org/10.3390/ijms20061414>

Luca, A. C., David, S. G., David, A. G., Țarcă, V., Pădureț, I. A., Mîndru, D. E., Roșu, S. T., Roșu, E. V., Adumitrăchioaiei, H., Bernic, J., Cojocaru, E., & Țarcă, E. (2023). Atherosclerosis from Newborn to Adult-Epidemiology, Pathological Aspects, and Risk Factors. *Life (Basel)*, 13(10), pp. 2056. <https://doi.org/10.3390/life13102056>

Mainieri, F., La Bella, S., & Chiarelli, F. (2023). Hyperlipidemia and Cardiovascular Risk in Children and Adolescents. *Biomedicines*, 11, pp. 809. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030809>

Mann, D. (2020). *Atherosclerosis*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441914/>

Minelli, S., Minelli, P., & Montinari, M. R. (2020). Reflections on Atherosclerosis: Lesson from the Past and Future Research Directions. *J Multidiscip Healthc*, 13, pp. 621-633. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S254016>

Miron, R. J., Chandad, F., Buser, D., Sculean, A., Cochran, D. L., & Zhang, Y. (2016). Effect of Enamel Matrix Derivative Liquid on Osteoblast and Periodontal Ligament Cell Proliferation and Differentiation. *Journal of Periodontology*, 87(1), pp. 91–99. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150389>

Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim)*, 11(2), pp. 72-80.

Ostadal, P., Alan, D., Hajkova, J., & Taborsky, M. (2019). Current options for the treatment of atherosclerosis. *Journal of applied biomedicine*, 17(3), pp. 161-170.

Pahwa, R, & Jialal, I. (2023). *Atherosclerosis*. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799>

Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(20), pp. S162–S170. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12946>

Patel, U.K., Malik, P., Kodumuri, N., Patel, P., Pitti, V., Tyagi, G., Chauhan, B., Lunagariya, A., Kothari, R., & Sem, S. (2020). Chronic Periodontitis is Associated With Cerebral Atherosclerosis -A Nationwide Study. *Cureus*, 12(11), pp. e11373. <https://doi.org/10.7759/cureus.11373>

Persson, G. R. (2018). Periodontal complications with age. *Periodontol 2000*, 78(1), pp. 185-194

Pinho, M. M., Faria-Almeida, R., Azevedo, E., Manso, M. C., & Martins, L. (2013). Periodontitis and atherosclerosis: an observational study. *J Periodontal Res*, 48(4), pp. 452-7.

Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Doudi, M., Baradaran, A., & Nasri, H. (2014). Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 5(8), pp. 927-46

Rahimi, A., & Afshari, Z. (2021). Periodontitis and cardiovascular disease: A literature review. *ARYA Atheroscler*; 17, pp. 2362.

Rughwani, R. R., Cholan, P. K., Victor, D. J., Ilango, P., Cherian, S. M., Rughwani, R. N., & Tadepalli, A. (2022). Evaluation of serum and salivary PCSK9 and IL6 and its association with periodontal inflammation and atherosclerotic cardiovascular diseases. *J Oral Biol Craniofac Res*, 12(5), pp. 633-638. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.08.013>

Samani, M., Jalali, F., Seyyed Ahadi, S. M., Hoseini, S. R., & DabbaghSattari, F. (2013). The relationship between acute myocardial infarction and periodontitis. *Caspian J. Intern. Med*, 4, pp. 667–671.

Sanz, M., Herrera, D., Kebschull, M., Chapple, I., Jepsen, S., Beglundh, T., Sculean, A., Tonetti, M. S., & EFP Workshop Participants and Methodological Consultants. (2020). Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*, 47 (22), pp. 4-60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>

Schenkein, H. A., Papapanou, P. N., Genco, R., & Sanz, M. (2020). Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology 2000*, 83(1), pp. 90–106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>

Sen, S., Giamberardino, L. D., Moss, K., Morelli, T., Rosamond, W. D., Gottesman, R. F., Beck, J., & Offenbacher, S. (2018). Periodontal Disease, Regular Dental Care Use, and Incident Ischemic Stroke. *Stroke*, 49(2), pp. 355-362. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018990>

Sen, S., Meyer, J., Mascari, R., Trivedi, T., Suri, F., Wasserman, B., Rosamond, W., Moss, K., Beck, J., & Gottesman, R. F. (2024). Association of Dental Infections with Intracranial Atherosclerotic Stenosis. *Cerebrovasc Dis*, 53(1), pp. 28-37. <https://doi.org/10.1159/000530829>

Shetty, B., Fazal, I., Khan, S. F., Nambiar, M. D. K. I., Prasad, R., & Raj, A. (2023). Association between cardiovascular diseases and periodontal disease: more than what meets the eye. *Drug Target Insights*, 17, pp. 31-38

Soronzonbold, A., Munkhkherlen, E., Batchuluun, K., Puntsag, O. E., Shuumarjav, U., & Batbayar, B. (2023). Measurement of atherosclerosis markers in individuals with periodontitis. *J Periodontal Implant Sci*, 53 (20). <https://doi.org/10.5051/jpis.2204360218>

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. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.04704>

Tonetti, M. S., Van Dyke, T. E., & working group 1 of the joint EFP/AAP workshop (2013). Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of periodontology*, 84(4), S24–S29.

Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, pp. S149—S161. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12945>

Tong, C., Wang, Y. H., & Chang, Y. C. (2019). Increased Risk of Carotid Atherosclerosis in Male Patients with Chronic Periodontitis: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 16, pp. 2635

Tsai, K. Z., Huang, W. C., Chang, Y. C., Kwon, Y., Sui, X., Lavie, C. J., & Lin, G. M. (2023). Localized periodontitis severity associated with carotid intima-media thickness in young adults: CHIEF atherosclerosis study. *Sci Rep*, 13(1), pp. 10523

Vázquez-Reza, M., López-Dequidt, I., Ouro, A., Iglesias-Rey, R., Campos, F., Blanco, J., Rodríguez-Yáñez, M., Castillo, J., Sobrino, T., & Leira, Y. (2023). Periodontitis is associated with subclinical cerebral and carotid atherosclerosis in hypertensive patients: A cross-sectional study. *Clin Oral Investig*, 27(7), pp. 3489-3498.

Yu, H., Qi, L. T., Liu, L.S., Wang, X. Y., Zhang, Y., Huo, Y., & Luan, Q. X. (2014). Association of Carotid Intima-media Thickness and Atherosclerotic Plaque with Periodontal Status. *J Dent Res*, 93(8), pp. 744-51

Zardawi, F. Gul, S., Abdulkareem, A., Sha, A., & Yates, J. (2021) Association Between Periodontal Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Revisited. *Front. Cardiovasc. Med*, 7, pp. 625579.

Zhao, X. Q. (2020). Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Experimental and clinical cardiology*, 7(1), 40–53

Zheng, X., Li, X., Zhen, J., Xue, D., Hu, J., Cao, Q., Xu, A., Cheung, B. M. Y., Wu, J., & Li, C. (2023). Periodontitis is associated with stroke. *J Transl Med*, 21(1), pp. 697. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04545-1>

Zhu, X., Huang, H., & Zhao, L. (2022). PAMPs and DAMPs as the Bridge Between Periodontitis and Atherosclerosis: The Potential Therapeutic Targets. *Front Cell Dev Biol*, 10, pp. 856118. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.856118>.