

DOENÇA PERIODONTAL COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR: REVISÃO DE LITERATURA

Driele Fernanda Schneider 

Universidade Estadual de Maringá,
Campus Sede
driele-fer@hotmail.com

Luzmarina Hernandes 

Universidade Estadual de Maringá,
Campus Sede
lhernandes@uem.br

Ana Paula Fiorotto 

Universidade Estadual de Maringá,
Campus Sede
paulafiorotto@gmail.com

Resumo

Introdução: estudos recentes têm demonstrado que existe uma associação entre doença periodontal e as doenças cardiovasculares devido a inflamação sistêmica crônica que aquela gera no indivíduo. **Objetivos:** compilar artigos científicos que confirmem essa associação. **Métodos:** utilizou-se a base dados PUBMed para pesquisa dos artigos, e foram encontrados um total de 551 publicações nos últimos 5 anos e foram eleitos 14 artigos. **Resultados:** mostram que níveis de citocinas inflamatórias foram maiores após a indução da doença periodontal, o que pode contribuir para uma disfunção endotelial. Também demonstraram que, a ativação de polimorfonucleares é maior em pacientes com doença periodontal o que indica efeito inflamatório sistêmico, a partir de uma inflamação local. E por fim, que o processo inflamatório desencadeado por lipopolissacarídeos de bactérias, eleva a gravidade da periodontite, a magnitude da inflamação e induzem formação de placa aterosclerótica. **Conclusão:** a doença periodontal promove inflamação sistêmica de forma crônica, capaz de interferir no sistema cardiovascular. Portanto, deve ser abordada como fator de risco para doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Inflamação; citocinas; lipoproteínas de bactérias; células polimorfonucleares; doença periodontal.

PERIODONTAL DISEASE AS A RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE: LITERATURE REVIEW

Abstract

Introduction: recent studies have shown that there is an association between periodontal disease and cardiovascular disease due to chronic systemic inflammation that it generates in the individual. **Objectives:** to compile scientific articles that confirm this association. **Methods:** the PUBMed database was used to search for articles, and a total of 551 publications were found in the last 5 years and 14 articles were selected. **Results:** show that levels of inflammatory cytokines were higher after the induction of periodontal disease, which may contribute to endothelial dysfunction. Also painful, the activation of polymorphonuclear cells is greater in patients with periodontal disease, which indicates a systemic inflammatory effect, from local inflammation. And finally, that the inflammatory process triggered by lipopolysaccharides from bacteria, increases the severity of periodontitis, the magnitude of inflammation and induces the formation of atherosclerotic plaque. **Conclusion:** periodontal disease promotes chronic systemic inflammation, capable of interfering with the cardiovascular system. Therefore, it should be addressed as a risk factor for cardiovascular disease.

Keywords: Inflammation; cytokines; bacterial lipoproteins; polymorphonuclear cells; periodontal disease.

1. INTRODUÇÃO

Considerada um problema de saúde pública, a doença periodontal (PETERSEN et al, 2012) tem uma prevalência de 60% na população mundial (PAPAPANOU et al, 2017). Se desenvolve a partir de infecções causadas por bactérias gram-negativas que provocam inflamação nos tecidos de suporte e proteção dentária, o que pode resultar na destruição óssea e consequente perda dentária (KINANE et al, 2017). O desenvolvimento da doença periodontal está estritamente relacionado à falta de higiene bucal eficiente (PETERSEN et al, 2012) visto que, o principal fator de risco para o seu desenvolvimento é a presença de um biofilme bacteriano acumulado no tecido gengival (CHAPPLE et al, 2015).

Estudos recentes mostram que pacientes com periodontite apresentam os níveis séricos mais elevados de algumas citocinas pró-inflamatórias, entre elas, o fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina IL-1 β e IL-6, em comparação com pacientes saudáveis (HARVEY et al, 2016; GRUDYANOV et al, 2017), o que sugere a existência de correlação entre a doença periodontal com outros distúrbios sistêmicos, como artrite reumatóide, pneumonia aspirativa, diabetes mellitus tipo 2, câncer, e doenças cardiovasculares. No caso das doenças cardiovasculares, bactérias periodontais como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ou *Treponema denticola*, que foram identificadas em 52% das amostras ateroscleróticas, são as mesmas bactérias identificadas no biofilme bacteriano responsável por causar a periodontite (HARVEY et al, 2016; STELZEL et al, 2002; BECK et al, 2002).

A aterosclerose humana é uma das doenças cardiovasculares mais prevalentes no mundo, é decorrente de um processo progressivo, crônico e sistêmico, determinado por uma resposta fibroproliferativa e inflamatória no endotélio arterial. Há diversos fatores de riscos associados ao desenvolvimento desta doença, como a idade, o histórico familiar, o sexo, os níveis de lipídio no sangue, a dieta, o tabagismo, e comorbidades como hipertensão e diabetes (ANDREOLI et al, 1998). Porém, somente esses fatores não explicam completamente o aparecimento da aterosclerose coronária em muitos indivíduos (aproximadamente $\frac{1}{3}$), e acredita-se que as reações inflamatórias crônicas causadas por infecções localizadas possam influenciar o desenvolvimentos da doença nesses pacientes (BECK et al, 1996). Estudos recentes apontam para vários fatores sistêmicos inflamatórios e hemostáticos associados à doença cardiovascular, tais como a elevação dos níveis sanguíneos de proteína c-reativa (PCR), de fibrinogênio, leucócitos, citocinas inflamatórias, entre outros. Estes marcadores estão relacionados com aumento do risco para doença cardiovascular, portanto, considerados fatores de risco para a formação do ateroma (FONG et al; HUJOEL et al, 2000).

A maioria das bactérias gram-negativas possuem como fator de virulência os lipopolissacarídeos (LPS) responsáveis por estimular a resposta inflamatória do indivíduo infectado

(NAKAYAMA et al, 2017). Dentre vários mecanismos de defesa do hospedeiro frente ao biofilme bacteriano, estudos mostram que células fagocíticas, especificamente os leucócitos polimorfonucleares e os monócitos, compõem a via mais importante de resposta imunológica. Sendo que defeitos funcionais nessas células parecem predispor ao desenvolvimento de doença periodontal mais grave (RAMIRES et al, 2003).

Após o reconhecimento das bactérias pelo sistema imunológico, principalmente pelos macrófagos, há liberação das citocinas que são os primeiros mediadores a iniciar a comunicação da doença periodontal (GARLET et al, 2010).

A IL-1 promove principalmente a estimulação osteoclástica para reabsorção óssea e exerce a quimiotaxia para neutrófilos e macrófagos (LINDHE, et al, 1999). Sabe-se que fatores bacterianos como os LPS são capazes de induzir a secreção dessa interleucina pelos macrófagos (SAITO et al 1997). A IL-1 está diretamente associada a processos de destruição do tecido conjuntivo, sendo considerada como um marcador de destruição do tecido periodontal (HILLMAN et al, 1994).

A IL-6 induz a produção de imunoglobulinas pelos plasmócitos atua na reabsorção óssea (LINDHE, et al, 1999). É considerada um marcador de sítios de inflamação gengival devido à sua concentração elevada nesses locais (LU et al, 2006), além de atuar no recrutamento de osteoclastos (EULER et al, 1998). Os monócitos e macrófagos, após receberem estímulos de bactérias gram-negativas, produzem TNF-alfa que, juntamente com IL-1 e IL-6, atuam como mediadores de destruição tecidual, durante a reabsorção óssea (WANG et al, 1997).

O TGF- β tem papel na cicatrização e na destruição tecidual. Esta citocina foi identificada em sítios de inflamação crônica e apresentou propriedades pró-inflamatórias, promovendo quimiotaxia para neutrófilos, monócitos e linfócitos (SUAREZ et al, 2004).

Portanto, considerando que a inflamação sistêmica está presente na fisiopatologia tanto da doença periodontal quanto nas doenças cardiovasculares é de fundamental importância buscar evidências que confirmem a associação entre essas afecções.

O objetivo desta revisão é selecionar artigos científicos que apontem uma associação entre a doença periodontal e as doenças cardiovasculares, decorrente da inflamação sistêmica crônica.

2. METODOLOGIA

Foram analisados artigos científicos publicados na base de dados PubMed entre os anos de 2017 a 2021. Como critério de seleção, foram incluídos apenas artigos na íntegra, publicados em inglês, português e espanhol. As palavras-chaves utilizadas foram: “periodontal disease and cardiovascular disease” e, o número total de publicações encontradas e analisadas foi de 551. Foram

excluídos artigos de revisão, trabalhos que associavam a doença periodontal com outras doenças que não as cardiovasculares, teste de marcadores biológicos específicos, estudos que visam tratamento, trabalhos que associam as doenças cardiovasculares a outros microrganismos que não bactérias, estudos genéticos e vitamínicos. Assim, foram incluídos 14 estudos que foram lidos na íntegra, os quais associam a doença periodontal à doença cardiovascular em função dos níveis aumentados de citocinas inflamatórias. A Figura 1 apresenta um fluxograma representativo da forma de seleção dos artigos.

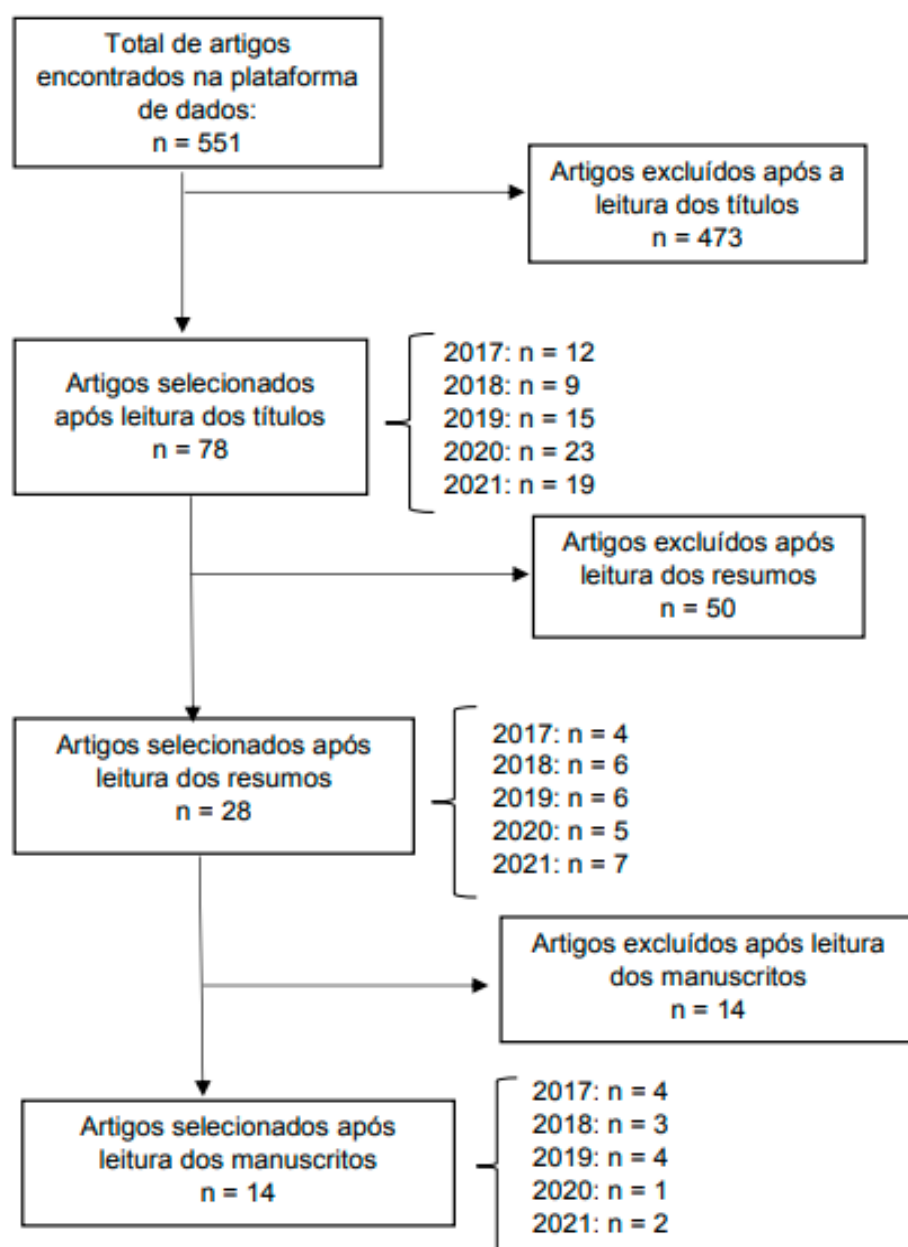


Figura 1 – Fluxograma representando artigos relacionados ao tema Doença periodontal x Doença cardiovascular

2.1 Níveis de citocinas inflamatórias

A doença periodontal tem sido correlacionada com outras doenças inflamatórias crônicas graves, como a doença cardiovascular porque a inflamação é uma característica comum tanto de doenças cardiovasculares quanto da doença periodontal.

Uma das abordagens que busca relacionar as duas condições sugere que infecções crônicas como a periodontite, levam a um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias que por sua vez estariam associadas a um risco maior para doenças cardiovasculares.

Essa associação foi positivamente demonstrada em um estudo usando o modelo de indução de doença periodontal por ligadura, em ratos. Os resultados revelaram, por meio de análise espectroscópica no ultravioleta-visível, que houve um aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, IL-1 β , IL-10 e TNF- α no sangue dos animais e houve redução de enzimas que promovem a homeostase do endotélio, fato que contribuiu para uma disfunção endotelial sistêmica, sugerindo assim, uma forte relação entre a periodontite e a doença cardiovascular (SILVA et al, 2021).

Köse et al (2017), utilizaram o mesmo método de indução de doença periodontal, por 5 semanas em ratos, e comprovaram essa associação devido ao aumento significativo nos níveis de proteína C-reativa, interleucina-1 β e lipídios séricos nos animais com a doença induzida. Além disso, detectaram valores elevados nos biomarcadores para destruição de miócitos ventriculares, sugerindo que a periodontite crônica teve efeito degenerativo nesse tecido e que o estresse inflamatório sistêmico poderia aumentar o risco de ocorrência de alterações cardíacas.

Estudos clínicos com humanos também estão sendo desenvolvidos para avaliar essa relação entre a doença periodontal e as doenças cardiovasculares. Garrido et al (2019), quantificaram valores aumentados de marcadores séricos inflamatórios de alto risco cardiovascular, como IL-6 e proteína C reativa, no sangue de pacientes com periodontite crônica, sugerindo carga inflamatória sistêmica. E Çalapkorur et al (2016), verificaram que a periodontite aumentou a razão de chances para 5,842 (intervalo de confiança de 95%: 1,558–21,909), de um paciente desenvolver doença cardiovascular o que significa forte relação estatística entre essas doenças. Boyapati et al (2020) analisaram paciente que deram entrada no hospital com queixas cardíacas, dosaram biomarcadores de lesão de tecido cardíaco e avaliaram características de doença periodontal, concluíram que os paciente com maior índice de lesão cardíaca apresentaram também maiores graus de doença periodontal.

Outro estudo recente, avaliou pacientes com periodontite crônica de vários graus, e calculou que o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular foi de 8,8% em pacientes com doença periodontal moderada e risco de 13,3% em pacientes com a doença grave (GRUDYANOV et al, 2017). Resultado semelhante foi apurado em um grupo de adultos jovens, na população americana indiana/nativa do Alasca, em que pacientes com periodontite grave apresentaram aumento dos níveis

de IL-6, dosado no soro, em comparação com aqueles com periodontite leve ou ausente (DELANGE et al, 2018).

2.2 Ativação de Polimorfonucleares (PMN) por citocinas

A mobilização sistêmica de polimorfonucleares por citocinas busca explicar a interação entre doença periodontal e outras condições inflamatórias.

Um experimento em que a indução de doença periodontal, em ratos, é feita por ligadura de algodão, foi detectado elevado número de PMN no sangue, peritônio, cólon e principalmente na medula óssea desses animais, indicando o efeito sistêmico da inflamação local do tecido periodontal. No mesmo estudo, a análise do sangue de voluntários humanos, mostrou um aumento significativo no número de PMN no sangue após a indução de periodontite, por interrupção da higiene oral durante 3 semanas, o que evidencia o efeito sistêmico da doença (FINE et al, 2017).

Martínez-Herrera et al (2018) encontraram valores aumentados de marcadores inflamatórios em pacientes com periodontite crônica e comprovaram, por meio de técnicas que medem o fluxo de rolamento, velocidade e adesão de PMN ao endotélio, que essas células imunológicas se encontravam mais ativas nesses pacientes, possuíam maior facilidade em atravessar a parede do capilar sanguíneo e adentrar o tecido. Estas alterações na interação dos PMNs com as células endoteliais em nível sistêmico são sugestivas de que complicações cardiovasculares também podem estar incluídas entre as complicações vasculares. Ao desempenharem a defesa do organismo, os PMNs liberam substâncias oxidadas que são prejudiciais para as células do seu entorno, exacerbando ainda mais a cascata de inflamação.

Ensaio colorimétrico em amostras de plasma de pacientes com periodontite revelaram uma redução das atividades antioxidantes plasmáticas, sugerindo uma diminuição na capacidade dos pacientes em controlar os danos causados pelo estresse oxidativo. Os autores acreditam que essa redução poderia ter um papel na patogênese das doenças periodontais (GHARBI et al, 2019).

2.3 Processo inflamatório frente a lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias

O processo inflamatório na doença periodontal pode ser exacerbado pelo lipopolissacarídeo (LPS), um fator de virulência das bactérias que residem na cavidade oral.

Uma desaceleração no crescimento celular e uma intensa liberação de moléculas de IL-6, IL-8 e outras citocinas quimiotáticas foi demonstrada em estudo in vitro utilizando LPS derivado de *Porphyromonas gingivalis* e células e-hPDLSCs (células-tronco do ligamento periodontal humano induzidas à diferenciação endotelial). A associação de células e-hPDLSCs com LPS apresentou maior capacidade para colonizar válvulas cardíacas de suínos, e maior produção de espécies reativas de

oxigênio, que contribuem para a degradação de células endoteliais, em comparação com células não associadas ao LPS (PIZZICANNELLA, et al, 2018).

Para avaliar se a doença periodontal atua na gênese da aterosclerose, foi utilizado o modelo de ligadura nos molares superiores para a indução da doença periodontal em camundongos Knockout para Apolipoproteína E. Neste estudo a LPS de *P. gingivalis* foi adicionada a alguns sítios da ligadura em um dos grupos estudados. Os animais que receberam ligadura ou ligadura com LPS apresentaram periodontite grave, inflamação sistêmica e formação de placa repleta de polimorfonucleares na aorta. A adição de LPS aumentou progressivamente a deposição de lipídios em toda a aorta, arco aórtico, aorta torácica e aorta abdominal, resultado que foi obtido com análise do tecido após 11 semanas de tratamento. Além disso, não foram detectadas diferenças significativas nos níveis séricos de lipídios na circulação sanguínea como colesterol total, triglicerídeos, lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteínas que não são de alta densidade, sugerindo que a gravidade da aterosclerose, não está relacionada aos altos níveis de colesterol, neste modelo, e sim ao grau de inflamação sistêmica. O grupo de estudo ligadura com LPS também apresentou níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) e maior adesão de monócitos às células endoteliais (SUH et al, 2019).

Ademais, acredita-se que o acúmulo de cristais de colesterol desempenhe um papel importante na desestabilização da placa aterosclerótica e consequentes manifestações de doenças ateroscleróticas, como acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio (SMALL et al, 1988). Assim, Køllgaard et al (2017), com o objetivo de determinar se cristais de colesterol e bactérias orais, como a *Porphyromonas gingivalis*, atuam sinergicamente na estimulação de monócitos humanos, realizaram a incubação de células de defesa, monócitos, com colesterol e notaram que o colesterol induziu a secreção de TNF- α e Interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8. Além disso, o colesterol aumentou a secreção de IL- β por monócitos estimulados com o LPS bacteriano. Dessa maneira, os autores concluíram que o colesterol e LPS bacteriano atuam de forma sinérgica na secreção de citocinas por monócitos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 551 artigos encontrados, 473 foram excluídos após a leitura dos títulos por não satisfazerem os critérios de elegibilidade, restando 78. Desses, foi realizada a leitura dos resumos e foram excluídos 50, restando apenas 28 dos quais foram lidos os manuscritos e selecionados para a revisão 14 artigos. As Tabelas 1, 2 e 3 apresentam os artigos selecionados de acordo com a abordagem dada pelos autores, pela qual as citocinas pró-inflamatórias produzidas durante a doença periodontal podem atuar como um fatores de risco para o desenvolvimento das alterações cardiovasculares.

Tabela 1 – Artigos que sugerem o aumento nos níveis de citocinas inflamatórias (n=9) como uma possível causa da doença periodontal levar ao desenvolvimento de doença cardiovascular.

Ano	Título	Autores
2017 (n=4)	Biochemical and histopathologic analysis of the effects of periodontitis on left ventricular heart tissues of rats.	Köse O, Arabacı T, Gedikli S, Eminoglu DÖ, Kermen E, Kızıldağ A, Kara A, Ozkanlar S, Yemenoglu H.
	Correlation of chronic periodontal disease and cardiovascular disease.	Grudyanov AI, Tkacheva ON, Avraamova TV.
	Association of peripheral arterial disease with periodontal disease: analysis of inflammatory cytokines and an acute phase protein in gingival crevicular fluid and serum.	Çalapkorur MU, Alkan BA, Tasdemir Z, Akcali Y, Saatçi E.
	Cholesterol crystals enhance TLR2- and TLR4-mediated pro-inflammatory cytokine responses of monocytes to the proatherogenic oral bacterium <i>Porphyromonas gingivalis</i> .	Køllgaard T, Enevold C, Bendtzen K, Hansen PR, Givskov M, Holmstrup P, Nielsen CH.
2018 (n=1)	Periodontal disease and its connection to systemic biomarkers of cardiovascular disease in young American Indian/Alaskan natives.	Delange N, Lindsay S, Lemus H, Finlayson TL, Kelley ST, Gottlieb RA.
2019 (n=2)	Periodontitis is associated with systemic inflammation and vascular endothelial dysfunction in patients with lacunar infarct.	Leira Y, Rodríguez-Yáñez M, Arias S, López-Dequidt I, Campos F, Sobrino T, D'Aiuto F, Castillo J, Blanco J.
	Elevated Systemic Inflammatory Burden and Cardiovascular Risk in Young Adults with Endodontic Apical Lesions.	Garrido M, Cárdenas AM, Astorga J, Quinlan F, Valdés M, Chaparro A, Carvajal P, Pussinen P, Huamán-Chipana P, Jalil JE, Hernández M.
2020 (n=1)	Mapping the link between cardiac biomarkers and chronic periodontitis: A clinico-biochemical study.	Boyapati R, Vudathaneni V, Nadella SB, Ramachandran R, Dhulipalla R, Adurty C.
2021 (n=1)	Experimental Periodontal Disease Triggers Coronary Endothelial Dysfunction in Middle-Aged Rats: preventive effect of a prebiotic β -glucan.	Silva GCD, Costa ED, Lemos VS, Queiroz-Junior CM, Pereira LJ.

Tabela 2 – Artigos que sugerem a maior ativação de polimorfonucleares (n=3) como possível causa da doença periodontal levar ao desenvolvimento de doença cardiovascular.

Ano	Título	Autores
2018 (n=1)	Chronic periodontitis impairs polymorphonuclear leucocyte-endothelium cell interactions and oxidative stress in humans.	Martinez-Herrera M, López-Domènech S, Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, Bañuls C, Victor VM, Rocha M.
2019 (n=1)	Biochemical parameters and oxidative stress markers in Tunisian patients with periodontal disease	Gharbi A, Hamila A, Bouguezzi A, Dandana A, Ferchichi S, Chandad F, Guezguez L, Miled A.
2021 (n=1)	Periodontal Inflammation Primes the Systemic Innate Immune Response.	Fine N, Chadwick JW, Sun C, Parbhakar KK, Khoury N, Barbour A, Goldberg M, Tenenbaum HC, Glogauer M.

Tabela 3 – Artigos que sugerem que a inflamação desencadeada por lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias (n=2) é uma possível causa da doença periodontal levar ao desenvolvimento de doença cardiovascular.

Ano	Título	Autores
2018 (n=1)	Endothelial committed oral stem cells as modelling in the relationship between periodontal and cardiovascular disease.	Pizzicannella J, Diomedea F, Merciaro I, Caputi S, Tartaro A, Guarnieri S, Trubiani O.
2019 (n=1)	Periodontitis-induced systemic inflammation exacerbates atherosclerosis partly via endothelial-mesenchymal transition in mice.	Suh JS, Kim S, Boström KI, Wang CY, Kim RH, Park NH.

4. CONCLUSÃO

Apesar de ser tema de empate entre pesquisadores, neste estudo foi observado que há forte relação entre as doenças periodontal e cardiovascular, uma vez que os estudos analisados apresentaram conteúdo com três abordagens. Sendo as possíveis causas dessa relação a resposta

inflamatória sistêmica cronicada, regida por citocinas, a maior ativação de polimorfonucleares e a ativação do sistema imune frente a fatores de virulência bacterianos.

Dos 14 estudos analisados, (1) nove sugerem que o aumento dos níveis de citocinas inflamatórias circulantes na vigência da doença periodontal, são responsáveis pelas alterações cardiovasculares (Tabela 1); (2) três artigos abordam que a maior atividade polimorfonucleares (PMN) causada pela doença periodontal, está relacionada ao desenvolvimento de lesões do sistema cardiovascular (Tabela 2); (3) e duas publicações apontam que o processo inflamatório intenso, estimulado pelos lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias no biofilme periodontal poderia ser motivadores de alterações cardiovasculares.

Dessa forma, há fortes evidências que as alterações periodontais e cardiovasculares estão relacionadas uma vez que o mecanismo base dessas duas afecções é o mesmo, a resposta inflamatória sistêmica crônica. Assim, é importante tratar a doença periodontal como um fator de risco, dar a mesma atenção a este distúrbio, quanto se dá a outros disseminados, como estilo de vida sedentário, obesidade, dieta desbalanceada, tabagismo, entre outros. É importante disseminar este conhecimento para a comunidade, uma vez que a cada ano, cerca de 17,7 milhões de pessoas no mundo morrem devido a doenças cardiovasculares, segundo a Organização Mundial da Saúde.

REFERÊNCIAS

ANDREOLI, T.E. Doenças cardiovasculares. In: _____. **Medicina interna básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p.52-54

BECK, J.D. and OFFENBACHER, S. (2002), Relationships Among Clinical Measures of Periodontal Disease and Their Associations With Systemic Markers. **Annals of Periodontology**, 7: 79-89. <https://doi.org/10.1902/annals.2002.7.1.79>

BECK, J.D. et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. **J. Periodontol.**, Chicago, v.67, n.10, p.1123-1137, 1996. Supplement.

BOYAPATI R., et al. Mapping the link between cardiac biomarkers and chronic periodontitis: A clinico-biochemical study. **J Indian Soc Periodontol**. Jul-Ago 2020;24(4):309-315. doi: 10.4103/jisp.jisp 417 19. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32831502; PMCID: PMC7418541.

ÇALAPKORUR, MU, et al. Association of peripheral arterial disease with periodontal disease: analysis of inflammatory cytokines and an acute phase protein in gingival crevicular fluid and serum. **J Periodont Res** 2017; 52: 532– 539. © 2016 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd. <https://doi.org/10.1111/jre.12419>

CHAPPLE, ILC, et al. Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. **J Clin Periodontol** 2015; 42 (Suppl. 16): S71– S76. doi: 10.1111/jcpe.12366.

DELANGE, N, et al. Periodontal disease and its connection to systemic biomarkers of cardiovascular disease in young American Indian/Alaskan natives. **J Periodontol**. 2018; 89: 219–227. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0319>

EULER, G.J. et al. Interleukin-6 in neutrophils from peripheral blood and inflammatory periradicular tissues. **Journal Of Endodontics**, [S.L.], v. 24, n. 7, p. 480-484, jul. 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0099-2399\(98\)80051-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0099-2399(98)80051-4).

FINE N, et al. Periodontal Inflammation Primes the Systemic Innate Immune Response. **Journal of Dental Research**. 2021;100(3):318-325. doi:10.1177/0022034520963710

FONG, I.W. Emerging relations between infectious and coronary artery disease and atherosclerosis. **Can. Med. Assoc. J.**, Ottawa, v.163, n.1, p.49-53, 2000. Supplement.

GARLET, G.P., et al. (2010), Regulatory T cells attenuate experimental periodontitis progression in mice. **Journal of Clinical Periodontology**, 37: 591-600. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01586.x>

GARRIDO, M. et al; Elevated Systemic Inflammatory Burden and Cardiovascular Risk in Young Adults with Endodontic Apical Lesions. **Journal Of Endodontics**, [S.L.], v. 45, n. 2, p. 111-115, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2018.11.014>.

GHARBI A., et al. Biochemical parameters and oxidative stress markers in Tunisian patients with periodontal disease. **BMC Oral Health**. 2019 Oct 22;19(1):225. doi: 10.1186/s12903-019-0912-4. PMID: 31640685; PMCID: PMC6805394.

GRUDYANOV, A. I.; TKACHEVA, O. N.; AVRAAMOVA, T. V.. Correlation of chronic periodontal disease and cardiovascular disease. **Stomatologiya**, [S.L.], v. 96, n. 1, p. 4, 2017. Media Sphere Publishing Group. <http://dx.doi.org/10.17116/stomat20179614-7>.

HARVEY, J D.. Periodontal Microbiology. **Dental Clinics Of North America**, [S.L.], v. 61, n. 2, p. 253-269, abr. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2016.11.005>.

HILLMAN G.; HILLMAN, B.; GEURTSEN, W. Immunohistological determination of interleukin-1 α in inflamed human gingival epithelium. **Arch Oral Biol**., 40(4), 353-359, 1994.

HUJOEL, P.P. et al. Periodontal disease and coronary heart disease risk. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v.284, n.11, p.1406-1410, 2000.

KINANE, D., STATHOPOULOU, P. & PAPAPANOU, P. Periodontal diseases. **Nat Rev Dis Primers** 3, 17038 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>

KØLLGAARD T, et al. (2017) Cholesterol crystals enhance TLR2- and TLR4-mediated pro-inflammatory cytokine responses of monocytes to the proatherogenic oral bacterium *Porphyromonas gingivalis*. **PLOS ONE** 12(2): e0172773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172773>

KÖSE, O, et al. Biochemical and histopathologic analysis of the effects of periodontitis on left ventricular heart tissues of rats. **J Periodont Res** 2017; 52: 176– 185. © 2017 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd. <https://doi.org/10.1111/jre.12380>

LINDHE, J. **Tratado de peridontia e Implantodontia Oral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

LU, H.-K., et al. (2006), Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. **Journal of Periodontal Research**, 41: 354-360. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2006.00883.x>

MARTINEZ-HERRERA, M, et al. Chronic periodontitis impairs polymorphonuclear leucocyte–endothelium cell interactions and oxidative stress in humans. **J Clin Periodontol**. 2018; 45: 1429–1439. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13027>

NAKAYAMA, M.; OHARA, N.. Molecular mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* -host cell interaction on periodontal diseases. **Japanese Dental Science Review**, [S.L.], v. 53, n. 4, p. 134-140, nov. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdsr.2017.06.001>.

PAPAPANOU, P.N. and SUSIN, C. (2017), Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both?. **Periodontol** 2000, 75: 45-51. <https://doi.org/10.1111/prd.12200>

PETERSEN, P.E. and OGAWA, H. (2012), The global burden of periodontal disease: towards integration with chronic disease prevention and control. **Periodontology** 2000, 60: 15-39. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00425.x>

PIZZICANNELLA, J, et al. Endothelial committed oral stem cells as modelling in the relationship between periodontal and cardiovascular disease. **J Cell Physiol**. 2018; 233: 6734– 6747. <https://doi.org/10.1002/jcp.26515>

RAMIRES JAF, CÉSAR LAM, FERREIRA JMF. Insuficiência coronariana crônica. **Rev Bras Med**. 2003; 60(7): 415–28.

SAITO A; SOJAR H.T; GENCO R.J. Interleukin-1 gene expression and protein tyrosine kinase activities induced by surface protein components of *Porphyromonas gingivalis*: role of tyrosine kinases in signal transduction. **Oral Microbiol Immunol.**, v.12, p. 135-140, 1997.

SILVA, Grazielle Caroline; et al . Experimental Periodontal Disease Triggers Coronary Endothelial Dysfunction in Middle-Aged Rats: preventive effect of a prebiotic β -glucan. **The Journals Of Gerontology: Series A**, [S.L.], v. 76, n. 8, p. 1398-1406, 3 mar. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/qlab066>.

SMALL DM. George Lyman Duff memorial lecture. Progression and regression of atherosclerotic lesions. Insights from lipid physical biochemistry. **Arteriosclerosis**. 1988;8: 103–129. pmid:3348756

STELZEL, M., et al (2002), Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in Aortic Tissue by PCR. **Journal of Periodontology**, 73: 868-870. <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.8.868>

SUAREZ, L.J. et al. Relative proportions of T-cell subpopulations and cytokines that mediate and regulate the adaptive immune response in patients with aggressive periodontitis. **J. Periodontol.**, Chicago, v.75, n.9, p.1209-1215, 2004.

SUH, J.S., et al. Periodontitis-induced systemic inflammation exacerbates atherosclerosis partly via endothelial–mesenchymal transition in mice. **Int J Oral Sci** 11, 21 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0054-1>

WANG, C.-Y., TANI-ISHII, N. and STASHENKO, P. (1997), Bone-resorptive cytokine gene expression in periapical lesions in the rat. **Oral Microbiology and Immunology**, 12: 65-71. <https://doi.org/10.1111/j.1399-302X.1997.tb00619>