

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

KAIQUE GUIMARÃES PRADO

THAMIRIS LUCIANO DO CARMO

**MEDICINA PERIODONTAL: COMO UMA DOENÇA PERIODONTAL PODE
INFLUENCIAR AS DOENÇAS CORONARIANAS.**

VOLTA REDONDA

2019

FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**MEDICINA PERIODONTAL: COMO UMA DOENÇA PERIODONTAL PODE
INFLUENCIAR AS DOENÇAS CORONARIANAS**

Monografia apresentada ao Curso de Odontologia do Centro Universitário de Volta Redonda, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Alunas: Kaíque Guimarães Prado

Thamiris Luciano do Carmo

Orientador: Fernando dos Reis Cury

Coorientador: Sérgio Luiz Manes Lobo

VOLTA REDONDA

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

P896m Prado, Kaíque Guimarães.

Medicina periodontal: como uma doença periodontal
pode influenciar as doenças coronarianas. / Kaíque Guimarães
Prado; Thamisir Luciano do Carmo. – Volta Redonda: UniFOA,
2019.

32 p. II

Orientador (a): Fernando dos Reis Cury

Monografia (TCC) – UniFOA / Curso de Odontologia, 2019.

1. Odontologia - TCC. 2. Doença periodontal. 3. Doença cardiovascular – doença periodontal. I. Cury, Fernando dos Reis. II. Centro Universitário de Volta Redonda. III. Título.

CDD 617.6



FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Conclusão do Curso intitulado: Medicina periodontal: como uma doença periodontal pode influenciar em doenças coronarianas.

Elaborado por: Kaíque Guimarães Prado
Thamiris Luciano do Carmo

E apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Odontologia.

Aprovada em de de 2019.

Banca Avaliadora:

.....
Profº Mestre Fernando dos Reis Cury

.....
Profº Mestre Sérgio Luiz Manes Lobo

.....

Prof^a Mestra Marcela Ventura Soares

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho a todos que nos apoiam em nossas vidas e nos permitiram a chegar onde estamos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida, por me guiar em meus caminhos e por me proporcionar a concretização do sonho da formação em Odontologia.

Agradeço aos meus amados e honrosos pais, Isabel Cristina Luciano do Carmo e João Marcos do Carmo, por todo ensinamento, por todo o amor, carinho, força, compreensão, e pela formação do meu caráter. A minha família que sempre me proporcionou alegrias e me ensinou a batalhar pelos meus objetivos.

Ao meu orientador e mestre Dr. Fernando Reis Cury, mestre da matéria Dra. Roberta Mansur, coorientador e mestre Dr. Sergio Luiz Manes Lobo e convidada e mestre Dra. Marcela Ventura Soares, por todo ensinamento, toda dedicação e cooperação contribuindo para minha formação acadêmica e pelo empenho na concretização desse trabalho.

Agradeço todos meus amigos de graduação por dividir comigo as tarefas, alegrias, tristezas e angústias, em especial: Maria Luiza, Jéssica, Luiza e Dóris. A minha dupla de trabalho de conclusão Kaíque, por sempre estar calmo e sempre cooperar com tudo que eu pedia. Aos meus amigos da vida, que são uma família pra mim e tem lugar especial em meu coração em especial Luísa, Rafael, Amanda e Paola.

Aos pacientes, pela grande troca e aprendizado.

Agradeço a todos, que direta ou indiretamente, contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

- Thamiris Luciano do Carmo

AGRADECIMENTOS

A Deus, em primeiro lugar, que sempre me conduziu com as devidas lições de amor, fraternidade e compaixão hoje e sempre.

Aos meus pais, Liriam Cristina Guimarães e Oberdan Ribeiro Prado, que sempre estiveram ao meu lado nas horas mais difíceis e felizes da minha vida.

Aos meus queridos avôs, José Moreira Guimarães e Roberdan Ribeiro Prado.

A minha Família, pelo apoio e esteio.

Aos meus queridos professores, pelos incentivos e dedicação que sempre tiveram por mim.

Aos meus amigos, especialmente o grupo do Fundão e a minha companheira de Trabalho de Conclusão, Thamiris, pela força e compreensão. Aos amigos da Universidade, que estiveram sempre comigo nessa longa jornada.

Aos meus prezados e queridos, orientador e mestre Dr. Fernando Reis Cury, coorientador e mestre Dr. Sergio Luiz Manes Lobo, pela dedicação, compreensão e amizade.

- Kaíque Guimarães Prado

EPÍGRAFE

“A persistência é o caminho do êxito”.

Charles Chaplin

RESUMO

Doenças cardiovasculares causam 14 milhões de óbitos por ano no mundo. O desenvolvimento dessas doenças é resultado de etiologia complexa e fatores de risco como a hipertensão, tabagismo, diabetes e componentes genéticos, entre outros. A periodontite é uma doença inflamatória e infecciosa, retratada na literatura como fator de risco para doença cardiovascular. A presença de bactérias da cavidade oral na etiopatogenia de outras doenças no organismo, acontece pela migração da própria bactéria para o foco de infecção extra-oral ou pela instalação de um quadro inflamatório sistêmico crônico fundamentada por uma infecção localizada na boca. Algumas pesquisas foram realizadas no Brasil com intuito de apresentar a presença de bactérias orais em doença periodontal associadas às alterações cardiovasculares. A reação inflamatória presente na doença periodontal também afeta o infarto do miocárdio e o AVC. O objetivo desse estudo foi explicar como infecções crônicas sistêmicas por microrganismos Gram negativos resultantes de bacteremias dentais podem apresentar relacionados à formação do trombo, à oclusão da artéria coronária e ao infarto do miocárdio. Conclui-se que existe uma grande relação entre a doença periodontal como risco para doença cardiovascular, podendo iniciar e provavelmente exacerbar a patogênese da doença cardíaca e existem três mecanismos que explicam essa relação.

Palavras-chave: Doença periodontal; Doença cardiovascular; Periodontite.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases cause 14 millions of deaths per year in the world. The development of these diseases is the result of complex etiology and risk factors such as hypertension, smoking, diabetes and genetic components, among others. Periodontitis is a inflammatory and infectious disease, portrayed in literature as a risk factor to cardiovascular disease. The presence of bacteria of the oral cavity in etiopathogenesis of diseases in organism, happens by the migration of the own bacteria to the focus of extraoral infection or by the installation of a chronic systemic inflammatory response syndrome substantiated by an infection located in mouth. Some researches were performed in Brazil with the aim to present the presence of oral bacteria in periodontal disease associated to cardiovascular changes. The inflammatory reaction present in the periodontal disease also affects myocardial infarction and stroke. The aim of this study is to explain how systemic chronic infections by Gram negative microorganisms resulting from dental bacteremia maybe related to thrombus formation, coronary artery occlusion and myocardial infarction. In this paper we conclude that there is a strong relationship between periodontal disease as a risk for cardiovascular disease, which may initiate and probably exacerbate the pathogenesis of heart disease and there are three mechanisms that explain this relationship.

Key words: Oral Mucositis; Chemotherapy; Radiotherapy.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CRP	Proteína C-reativa
DCV	Doença Cardiovascular
et al.	E colaboradores
IL	Interleucina
LPS	Lipossacarídeos
mm	Milímetros
TNTa	Fator Necrose Tumor alfa
UniFOA	Centro Universitário de Volta Redonda
UFC/ml	Unidade Formadora de Colônias
VCAM-1	Molécula de adesão vascular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Saúde Periodontal	14
2.2 Doença Periodontal.....	14
2.2.1 Resposta Inflamatória na Periodontite	16
2.3 Periodontite e a Doença Cardíaca	16
2.3.1 Efeito da Infecção Periodontal na Aterosclerose	18
2.3.2 Efeito da Infecção Periodontal Agregação Plaquetária	19
2.3.3 Efeito da Infecção Periodontal e a Proteína na Fase Aguda	20
2.4 Fatores de Risco	22
2.5 Prevenção	22
2.6 Estudos Clínicos	23
3 DISCUSSÃO	26
4 CONCLUSÃO	29
5 REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

Desde o final de 1980, a Medicina Periodontal vem sendo elaborada e aprofundando a relação entre a doença periodontal (DP) e algumas condições sistêmicas, como doenças cardiovasculares, diabetes e o nascimento de bebês prematuros e/ou com baixo peso (ABREU et al., 2010).

A DP é uma infecção crônica, multifatorial associada a microorganismos anaeróbios, que afeta as estruturas de suporte do dente. As principais espécies bacterianas associadas à DP são *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* e *Prevotella intermedia*, cuja prevalência varia nas diversas etnias e populações geograficamente distintas. (ABREU et al., 2010; OFFENBACHER, et al., 2010)

Existem aproximadamente 300 diferentes tipos de bactérias que são isoladas dos tecidos moles da cavidade bucal ou do biofilme dentário, todavia, somente uma pequena parte destas bactérias têm o potencial de causar destruição dos tecidos periodontais (FERES, CORTELLI, FIGUEIREDO, 2004).

Através dessa diversidade de espécies bacterianas, os processos imunológicos e inflamatórios no tecido periodontal não representam somente respostas a uma espécie, mas a um grande número de microorganismos (MACHADO, VADENA, CORTELLI, 2004).

As doenças cardiovasculares acometem milhões de indivíduos no Brasil, sendo atualmente considerada a maior causa de morte nessa população. Ambos, periodontite e cardiopatia são doenças comuns, multifatoriais e que dividem caminhos etiopatológicos comuns (MACHADO, VADENA, CORTELLI, 2004).

Relacionado a reação à infecção e à inflamação, certas pessoas podem exibir um grande número de mediadores químicos locais e sistêmicos que podem aumentar o risco de aterosclerose (OFFENBACHER et al., 2010).

Portanto, desde que a doença periodontal e a doença cardiovascular são constantemente encontradas e dividem fatores de risco semelhantes como idade,

hábito de fumar, estresse, nível sócio-econômico, gordura corporal, entre outros, avaliar a associação entre as duas doenças é de importância significativa para a saúde da população (MACHADO, VADENA, CORTELLI, 2004).

O objetivo desse estudo foi explicar como infecções crônicas sistêmicas por microrganismos Gram negativos resultantes de bacteremias dentais podem apresentar relacionados à formação do trombo, à oclusão da artéria coronária e ao infarto do miocárdio.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Saúde Periodontal

O periodonto consiste em tecidos de recobrimento e suporte do dente: gengiva, ligamento periodontal, cemento e osso alveolar. Dividido em duas partes: gengiva, cuja principal função é proteger os tecidos subjacentes e o aparato de inserção, composto pelo ligamento periodontal, cemento e osso alveolar (NEWMAN et al., 2011);

Clinicamente, a gengiva é composta por um tecido epitélio-conjuntivo que forma uma faixa de mucosa mastigatória em torno dos dentes decíduos ou permanentes (MONNET-CORTI, BORHETTI, 2002).

A gengiva recobre o osso alveolar e a raiz dental em um nível coronal à junção cimento-esmalte. É dividida em: gengiva marginal, gengiva inserida e área interdental. Microscopicamente, é composta de um epitélio externo escamoso estratificado e do tecido conjuntivo central subjacente. A cor da gengiva marginal e inserida geralmente é descrita como “rosa coral” e varia entre diferentes pessoas, o sulco gengival deve ter até 3mm e a gengiva apresentando livre de sangramento e exsudato. A gengiva inserida e a mucosa alveolar adjacente são limitadas pela linha mucogengival claramente definida. A mucosa alveolar possui cor vermelha com aspecto liso e brilhante (FIORELLINI, KIM, UZEL, 2011).

2.2 Doença Periodontal

A periodontite é definida como uma doença inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes, causada por microrganismos específicos ou grupos de microrganismos específicos, resultando em uma destruição progressiva do ligamento periodontal e osso alveolar, com formação de bolsa, retração ou ambas. A característica clínica que podemos citar, como distinção entre a periodontite e a gengivite é a presença da perda de inserção clinicamente detectável. Isto geralmente é acompanhado pela formação

de bolsa periodontal e mudanças na densidade e altura do osso alveolar subjacente (LEYS, 2001).

A gengivite foi previamente caracterizada pela presença de sinais clínicos de inflamação confinados à gengiva e associados aos dentes, não demonstrando perda de inserção. A gengivite também tem sido observada afetando a gengiva de dentes acometidos pela periodontite e que perderam inserção. A gengivite associada somente ao biofilme é o resultado de uma interação entre os microrganismos encontrados no biofilme e os tecidos e células inflamatórias do hospedeiro. A interação biofilme-hospedeiro pode ser alterada pelos efeitos de fatores locais, sistêmicos, medicamentos e desnutrição. Embora a gengivite e a periodontite induzidas pelo biofilme sejam as doenças mais comuns do periodonto, existem muitos outros processos patológicos que são manifestados nos tecidos periodontais. Os clínicos precisam ter conhecimento de que os tecidos da cavidade oral podem estar sujeitos a uma ampla variedade de doenças e deformidades localmente específicas (HINRICHS, NOVAK, 2011).

A patogenia da periodontite mudou notavelmente ao longo dos últimos 30 anos. O acúmulo inespecífico de biofilme foi em certa época considerado a causa da destruição periodontal, mas agora se reconhece que a periodontite é uma doença infecciosa associada a pequeno número de microrganismo predominantemente Gram-negativos que existem em um biofilme subgengival (MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

A periodontite pode ser subclassificada em três grandes grupos: Crônica, associada a um padrão microbiano variável, com cálculo subgengival frequentemente encontrado, podendo ser generalizada ou localizada e também classificada como leve, moderada ou grave. Agressiva: Pacientes clinicamente saudáveis, com rápida perda de inserção e destruição óssea, infectadas por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, podendo ser localizada ou generalizada. E por manifestações sistêmicas, como em distúrbios hematológicos (leucemias, neutropenia), distúrbios genéticos (Síndrome de Down, Hipofosfatasia). Onde o maior fator predisponente é a condição sistêmica (ACCARANI, GODOY, 2006).

2.2.1 Resposta Inflamatória na Periodontite

Em todos os níveis inflamatórios da doença periodontal apresenta algumas etapas mediadas por enzimas proteolíticas. Altos níveis de atividade proteolítica têm sido encontrados no fluido gengival de bolsas periodontais, onde uma mistura de enzimas endógenas do hospedeiro e proteases bacterianas combina-se para mediar a degradação do tecido conjuntivo (REYNOLDS, MEIKLE, 1997).

A periodontite no aspecto subgengival apresenta uma microbiota que oferece bactérias Gram-Negativas ao hospedeiro que responde com a resposta inflamatória. Esses organismos possuem produtos como lipossacarídeos (LPS) que possuem fácil acesso aos tecidos periodontais e com isso à circulação. Mesmo com tratamento o reaparecimento desses organismos é frequente (JUNIOR, CARVALHO, 2006).

Assim como os tecidos periodontais armam uma resposta imunoinflamatória para essas bactérias, a complicação sistêmica induz uma resposta vascular, tendo uma interação entre a infecção periodontal e uma variedade sistêmica (MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

2.3 Periodontite e a Doença Cardíaca

De acordo com Leys, as doenças cardiovasculares (DCV) envolvem um grupo de distúrbios do coração e vasos sanguíneos, como: hipertensão, doenças coronarianas, falência congestiva do coração e infarto do miocárdio (LEYS, 2001).

Em 1990, Willian Hunter, medico britânico, desenvolveu pela primeira vez a ideia de que microrganismos orais eram responsáveis por uma ampla gama de condições sistêmicas que não eram facilmente reconhecidas mesmo sendo de natureza infecciosa. Acreditava também, que os organismos orais tinham ações específicas sobre diferentes tecidos e que esses organismos atuavam produzindo toxinas, resultando em “subinfecção” de baixo grau que produzia efeitos sistêmicos durante períodos prolongados. A teoria da infecção amplamente focal caiu em descrédito nos anos 1940 e 1950, quando a extração amplamente disseminada, frequentemente da dentição inteira, não reduzia ou eliminava os distúrbios sistêmicos

nas quais a denteição supostamente infectada tinha sido associada (MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

Em uma reunião feita na América do Norte em 1989 e na Europa em 1993, concluiu que a periodontite pode estar associada a condições sistêmicas, como diabetes, HIV e doença coronárias (HINRICHS, NOVAK, 2011).

Há três mecanismos que explicam a relação das doenças periodontais com a doença cardiovascular: a) os patógenos bucais podem migrar do foco de infecção extravascular diretamente para a área intravascular, b) a doença periodontal leva a manutenção de processo inflamatório sistêmico, ou c) Endotoxinas liberam LDL e ajuda no processo aterosclerótico (FERES, FIGUEIREDO, 2007).

A probabilidade de associação entre saúde oral e doenças cardiovasculares tem sido, atualmente, motivo de vários estudos epidemiológicos e laboratoriais. Ainda que os resultados indicam relação positiva, persistem controvérsias principalmente no que se refere à ligação causal e mecanismos fisiopatológicos que expliquem este fato (ACCARINI, GODOY, 2006).

Estabelecendo uma associação causal, várias pesquisas detectaram a presença de bactérias periodontopatogênicas em placas ateroscleróticas, confirmando o fato que há uma associação positiva entre a resposta imunoinflamatória neutrófila sistêmica e com liberação de endotoxinas pela mastigação (GEERTS et al., 2002).

Quanto ao efeito direto resultantes dos microrganismos encontrados no biofilme dental sobre os eventos isquêmicos cardíacos, há referências de que o *Streptococcus sanguis* e *Porphyromonas gingivalis* provocam a formação de trombos e agregação plaquetária (MEYER, GONG, HERZBERG, 1998).

A cardiopatia e a aterosclerose podem ser afetadas no início e na progressão pela infecção periodontal, tanto por vias diretas como indiretas (MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

2.3.1 Efeito da Infecção Periodontal no Processo Aterosclerótico

Endotoxina é uma toxina integrante da membrana externa de algumas bactérias, quando há destruição da membrana de bactérias Gram negativas, é liberado lipossacarídeos, entre eles a LDL (lipossacarídeos de baixa densidade) (JUNIOR, CARVALHO, 2006).

No processo aterosclerótico, quando há aumento no sangue de LDL, vai ser aderido glicosaminoglicanas e apolipoproteína B (transporta LDL para os tecidos). As glicosaminoglicanas aderidas a LDL são oxidados tornando LDL oxidado. Já a Apolipoproteína B aderida a LDL, se rompem em substâncias que estimulam o endotélio e produz moléculas de adesão à superfície (VCAM-1). As VCAM-1 atraem monócitos e linfócitos T para parede endotelial. Alguns destes monócitos se transformam em macrófagos que possuem receptores de endoxinas e LDL oxidados, que os recebem e se transformando em células gordurosas (WAAL et al., 1991).

Uma linha de gordura é formada na parede vascular composta por células gordurosas, Linfócitos T e células musculares lisas, tornando a parede vascular mais espessa e perdendo elasticidade, formando a fase intermediária. Conforme há deposição contínua de camadas de macrófagos a lesão se torna mais avançada, complexa e obstrutiva (JUNIOR, CARVALHO, 2006).

Do mesmo modo, há também acumulação por processo inflamatório do Linfócito T, ele remedia a resposta imunológica pela liberação de citocina. A célula T produz interleucina 2 (IL-2) e interferon gama, que são chamados de TH1 que vão ativar macrófagos e a inflamação. Também produz a interleucina 4 (IL-4) e interleucina 5 (IL-5), que são chamados de TH2 que aumentam a resposta humoral (anticorpos). Os monócitos produzem interleucina 12 (IL-12) e interleucina 10 (IL-10) que vão regular a resposta do TH1 e TH2 (FISHER, 2010).

Agregação por plaquetas é um dos principais casos de Infarto do Miocárdio por tromboembolismo. Estas plaquetas ligam-se seletivamente a algumas sepas do *Streptococcus sanguis* (placa gengival) e *Porphyromonas gingivalis* (patógeno associado a periodontite). Assim, podem promover eventos tromboembólicos agudos através de interação com plaquetas circulantes (MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

No processo inflamatório tem a formação fibrose constituindo uma “capa” ao redor do núcleo lipídico (placa ateromatosa), obstruindo a luz do vaso. Há dois tipos de placa ateromatosa: as estáveis que possuem espessura fibrosa espessa e núcleo lipídico pequeno que não se rompem, e as instáveis que possuem espessura fibrosa fina e núcleo lipídico grande sendo mais favorável para se romper e causar acidentes tromboembólicos. Esse rompimento se dá quando a metaloproteinase é liberada por macrófagos e ativada por linfócito T, também pode ser rompida por neutrófilo e macrófago (KAI, IKEDA, MAMIKO, 1998).

Paciente com angina instável tem a hiperativação de neutrófilo que libera elastases, presentes também em pacientes com periodontite crônica (FISHER, 2010).

Resumidamente, a aterosclerose é o espessamento focal da íntima arterial, camada mais interna da luz vascular. Após a ligação ao revestimento celular endotelial, os monócitos penetram o endotélio e migram para íntima arterial, ingerem lipoproteínas (LDL – de baixa intensidade) formando células espumosas características das placas ateromatosas. Uma vez dentro da média arterial, os monócitos também podem se transformar em macrófagos. A formação de placa ateromatosa e o espessamento do vaso diminuem o fluxo sanguíneo. Trombose arterial se dá normalmente pela ruptura da placa ateromatosa, que expõe o sangue aos monócitos e macrófagos, que ativam as plaquetas. No acúmulo de plaqueta forma um trombo, este pode se separar e formar um êmbolo que ocluem vasos levando a IM ou infarto cerebral (MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

2.3.2 Efeito da Infecção Periodontal e a Bacteremia Transitória

Bacteriemia é a presença de microrganismos viáveis no sangue circulante. Apesar do nome, o evento bacteriemia pode envolver as bactérias, vírus e fungos. Sendo uma via responsável pela interação saúde bucal e sistêmica. E indivíduos suscetíveis tendem a desenvolver bacteriemia mais de uma vez (BALEJO, PORTO, CORTELLI, 2014).

Na doença periodontal a possibilidade de bacteriemia é acentuada devido à proximidade dos patógenos periodontais com tecido conjuntivo e a liberação de

componentes vasculares durante o evento periodontal. Podendo ocorrer após escovação, mastigação e tratamento periodontal (THIHA et al., 2007).

Em algumas placas de ateroma, removidas cirurgicamente e isoladas, foram encontradas *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*, porém não distingue se há presença da própria bactéria na área ou fragmento bacteriano degradados e carregados pela circulação (KOZAROV et al. 2005).

A presença de bactérias na corrente sanguínea pode colonizar válvulas cardíacas ou o interior das câmaras do coração resultando em uma endocardite, que pode ser provocada por um coágulo que se forma no tecido de revestimento ou sobre um dano na superfície da válvula. Uma vez formado o coágulo, bactérias podem proliferar neles. Normalmente ocorrem bacteremias sem consequências, porém, quando há fixação de bactérias no coágulo, o desenvolvimento da endocardite ocorre (BALEJO, PORTO, CORTELLI, 2014).

Em um estudo, apresentou a própria bactéria em placa ateromatosa. Um estudo realizado em animais, indicaram que *Porphyromonas gingivalis* pode induzir agregação plaquetária, aumentar lesões ateroscleróticas, acelerar processos em ratos com apolipoproteína E (transporte de colesterol), também verificou que *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus mutans* podem induzir/acelerar formação de trombo e placas ateromatosa (LALA et al. 2003; LIL MESSAS, BATISTA, et al. 2002.).

Infecção periodontal pode promover viscosidade sanguínea, aumentando o risco de doença vascular central e periférica. O periodonto quando afetado por periodontite, também atua como reservatório de endotoxina, essas que, podem passar pela circulação sistêmica durante a função diária normal, causando danos ao endotélio vascular e efeitos vasculares negativos (JUNIOR, CARVAALHO, 2006).

2.3.3 Efeito da Infecção Periodontal e a Proteína na Fase Aguda

O terceiro mecanismo pode se dar quando há aumento da produção da proteína na fase aguda, essa proteína na fase aguda serve como marcador para diagnóstico e acompanhamento, ocorre quando a concentração plasmática aumenta (MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

A doença periodontal é resultante de uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro à presença de bactérias e seus produtos. Inicialmente, manifesta-se como uma inflamação reversível da gengiva, gengivite. No entanto, seu progresso poderá resultar na formação de bolsas periodontais, que poderá culminar na destruição dos componentes do periodonto, levando à DP, dessa forma, através do rompimento da barreira epitelial, periodontopatógenos e suas toxinas podem penetrar na corrente sanguínea e agredir tecidos ou estruturas distantes do meio bucal, como o fígado. Em resposta, os hepatócitos induzem lipogênese e produzem proteínas de fase aguda, tais como a proteína C-reativa (SILVA, COELHO, 2013).

Os macrófagos teciduais, indicam início da resposta da fase aguda, encontra-se: Prostaglandina (E2-PGE2), citocinas como interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8(IL-8) e o fator necrose tumor alfa (TNTa), eles favorecem quatro importantes fatores que leva a formação de trombo: O acúmulo e penetração de monócitos e leucócitos na parede vascular, a proliferação da musculatura lisa, degeneração gordurosa e coagulação intravascular. Também, estimulam células hepáticas a produzirem proteínas de fase aguda, que são elas: Proteína C-reativa (CRP), fibrogênio, haptoglobulina (JUNIOR, CARVALHO, 2006).

A CRP é um importante marcador de inflamação sistêmica e em níveis elevados tem sido associado a futuro infarto do miocárdio, e há evidencias epidemiológicas que mostram que o fibrogênio é um percussor de fibrina, e um fator importante em estado hipercoagulável, considerado risco cardiovascular pois influencia adesão e agregação plaquetária (JUNIOR, CARVALHO, 2006).

Pacientes com periodontite em valores séricos possuem CRP maior que pacientes saudáveis. Periodontite destrutiva também é associada ao aumento de CRP. Comprovaram em um estudo que 10% das bolsas periodontais maiores que 4mm de profundidade, apresentavam níveis sérios de CRP (ROSING, 2013).

2.4 Fatores de Risco

As doenças cardiovasculares, são responsáveis por 17,1 milhões de morte por ano na população mundial. Para prevenir e controlar as doenças cardiovasculares é necessário dar enfoque aos seus fatores de risco, que podem ser classificados em modificáveis e não modificáveis. Nos primeiros, encontram-se o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica, a hipercolesterolemia (LDL elevado), o diabetes mellitus, a obesidade, o sedentarismo, a gordura abdominal, a dieta pobre em frutas e verduras e o estresse psicossocial. Entre os não modificáveis, são relevantes a história familiar de doença cardiovascular prematura, a idade em homens com mais de 45 anos e mulheres com mais de 55 anos. Segundo o Ministério da Saúde, a presença de nove destes fatores explica quase 90% do risco atribuível da doença no mundo, sugerindo a necessidade de várias estratégias, do ponto de vista da saúde pública, que visem à diminuição da sua prevalência ou o seu controle (D'AMICO, SOUZA, 2014).

Os fatores de risco da Periodontite é a combinação de diversos parâmetros que incluem: susceptibilidade genética, patógenos bacterianos específicos e a resposta imunoinflamatória por parte do hospedeiro. Além disso, determinados fatores ambientais, como estresse psicossocial e tabagismo, pode acelerar a formação e o progresso da periodontite. Em comparação com a aterosclerose possuem fatores etiológicos complexos, combinando genética e ambiental. Além do tabagismo, as doenças possuem muitos fatores de risco similares e mecanismo patogênicos básicos (MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

2.5 Prevenção

Cada paciente é um indivíduo e nem sempre se ajustará à media determinada pela ciência (MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

Estratégias de saúde pública, como as intervenções comunitárias, têm sido implantadas em vários países desenvolvidos e em desenvolvimento, como forma de enfrentamento das DCV a partir do enfoque de risco, traduzindo a tentativa de mudança do modelo de assistência prestada à população, fortalecendo os princípios da prevenção e da promoção, através de ações integradas e intersetoriais, com a participação efetiva da comunidade. No Brasil, a implantação de sistemas de vigilância

desses fatores está em consonância com esse novo enfoque (RIBEIRO, COTTA, RIBEIRO, 2012).

O profissional da saúde deve promover e prevenir o paciente, informando sobre a escovação adequada e o uso do fio dental para ajudar a prevenir a doença periodontal. Só agora, no entanto, os dentistas estão começando a compreender mais completamente sobre o impacto do periodonto na saúde sistêmica (MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

O uso correto de esquemas profiláticos se torna importante medida preventiva, aliado ao hábito correto de higiene bucal. A profilaxia antibiótica deve ser considerada em pessoas com: prótese valvular cardíaca, episódios anteriores de endocardite infecciosa, transplantes de coração, doenças congênitas cardíacas que necessitam de prótese ou dispositivos no coração e cardiopatias cujos defeitos não foram corrigidos (BOLGER, 2009; BALEJO, PORTO, CORTELLI, 2014).

O uso incoerente de antibióticos contribui para a endocardite, pois utilizações frequentes geram bactérias mutantes resistentes (SHEBELBERT, CAO, SIGURDSSON, 2012).

2.6 Estudos Clínicos

Matilla et al. (1989) e Malthaner et al. (2002) efetuaram exames e pesquisas para observar o paralelismo da doença cardíaca com a doença periodontal. Matilla (1989) realizou exames em pacientes com cardiopatia coronariana conhecida e encontrou relação significativa da doença dentária e o infarto agudo do miocárdio. Nesse estudo, os 100 pacientes com infarto agudo do miocárdio possuíam pior condição oral do que 102 pacientes saudáveis. Malthaner observou o risco aumentado da doença arterial coronária (DAC) em pacientes com maior perda óssea e perda de inserção, entretanto, ao relacionar com os fatores de risco cardiovascular conhecidos, não foi tão significativa.

Accarini, Godoy (2006) avaliaram 361 pacientes, com angina instável ou infarto agudo do miocárdio, estes pacientes em tratamento intensivo por um Hospital de Ensino do interior de São Paulo. Esse estudo revelou que há cerca de 2,5 vezes mais

chance de haver doença periodontal em quem tem doença coronariana obstrutiva de grau importante do que em quem tem coronarianas normais.

Fine et al. (2010) realizaram uma pesquisa em 62 participantes, para determinar se o uso de enxaguatório bucal era capaz de reduzir a bacteremia em participantes com gengivite após 3 mordidas consecutivas em uma maçã. Após o uso do colutório por 2 semanas, a média de bactérias aeróbias no sangue diminuiu de 25,7 UFC/ml para 8 UFC/ml e o número de bactérias anaeróbicas no sangue diminuiu de 20,5 UFC/ml para 6,0 UFC/ml. Concluindo que o uso do enxaguatório reduziu os níveis de bacteremia nos pacientes susceptíveis, e que a mastigação é capaz de induzir a bacteremia em pacientes com gengivite.

DeSTEFANO et al. (1993), realizaram um estudo longitudinal durante 14 anos. Em uma amostra de 9760 indivíduos de 25 a 74 anos, foi realizado exames clínicos periodontais e concluído que indivíduos com periodontite apresentaram aumento de 25% de risco de doença coronariana do que pacientes saudáveis, em particular homens abaixo de 50 anos.

Shimazaki et al. (2004) relacionaram a periodontite com anormalidades eletrocardiográficas que detectam doenças cardiovasculares, concluindo que pacientes com perda de inserção severa e bolsa periodontal tem risco de anormalidade aumentada.

Elter et al. (2004) realizaram um estudo em 8363 pacientes e relacionou a perda do dente e periodontite com doenças coronarianas. Relataram quatro conclusões, a primeira conclusão diz que pacientes com ausência de muitos dentes, com grande perda de inserção e edêntulos tem a maior probabilidade de prevalência de doença coronariana. A segunda conclusão diz que a doença periodontal e a perda dos dentes quando ambas estão presentes, estão associadas com a doença coronariana. A terceira conclusão relata que tanto a doença periodontal quanto as doenças coronarianas estão presentes em adultos velhos que possuem menos dentes na cavidade bucal. Por fim, a quarta conclusão mostra que a perda de dentes causa mudanças na dieta e outros comportamentos que acarretam o aumento de risco para doenças coronarianas.

De acordo com Khader, Albashaireh, Alomari (2004), a relação bactéria periodontal e doença coronária é apenas teórica e necessita de mais estudos relacionados ao tema. No entanto, a invasão bacteriana devido a resposta inflamatória da doença periodontal pode causar efeito negativo no sistema cardiovascular ou contribuir em eventos tromboembólicos durante a bacteremia através da estimulação da síntese de fatores de coagulação no fígado. Os autores sugeriram que a doença periodontal aumenta o risco de doença coronariana, porém não há evidencia de uma forte associação.

Geerts et al. (2004) realizou um estudo em 108 pacientes com doença coronariana, classificados como grupo experimental, e 62 indivíduos saudáveis, classificados como grupo controle. Foi avaliado a sondagem periodontal, sangramento à sondagem, índice de biofilme, lesão com envolvimento de furca e mobilidade dental em ambos grupos. Como resultado, no grupo experimental os indicadores de doença periodontal foram significativamente mais frequentes e as lesões periodontais com maior extensão. Concluindo que tem aumentado a evidência do papel de infecções crônicas no processo de iniciação ou desenvolvimento de doenças coronarianas.

3 DISCUSSÃO

O periodonto é constituído pela gengiva (proteção) e tecidos de suporte: ligamento periodontal, cemento e osso alveolar. A gengiva clinicamente normal se apresenta com a cor rósea bem inserida, com sulco de até 3mm, livre de sangramento e exsudato (MONNET-CORTI, BORHETTI, 2002; NEWMAN et al., 2011; FIORELLINI, KIM, UZEL, 2011).

A periodontite é definida como uma doença inflamatória dos tecidos de suporte dos dentes, causada por microrganismos específicos ou grupos de microrganismos específicos, resultando em uma destruição progressiva do ligamento periodontal e osso alveolar, com formação de bolsa, retração ou ambas. A interação hofilme-hospedeiro pode ser alterada por efeitos de fatores locais, sistêmicos, medicamentos e desnutrição. As espécies bacterianas envolvidas nas patologias periodontais, destacam-se: *Porphyromonas gingivalis*, *Tanarella forsythia*, *Treponema denticola* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (LEYS, 2001; JUNIOR, CARVALHO, 2006; TELES, HAFFAJEE, SOCRANSKY, 2006; ABREU et al., 2010; OFFENBACHER et al., 2010; MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011; HINRICHS, NOVAK, 2011).

A doença periodontal apresenta etapas mediadas por enzimas proteolíticas que são encontradas em altos níveis do fluído gengival de bolsas periodontais. A resposta imunoinflamatória para as bactérias induz uma resposta vascular, tendo uma interação entre a infecção periodontal e o hospedeiro (REYNOLDS, MEIKLE, 1997; JUNIOR, CARVALHO, 2006; MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

Existem atualmente evidências demonstrando que a doença periodontal está relacionada com a iniciação e progressão de várias doenças sistêmicas. Estudos demonstraram o papel da doença periodontal como fator predisponente ao desenvolvimento e exacerbação de problemas de ordem sistêmica, como as doenças cardiovasculares. Há três mecanismos que estão relacionados com a relação doença periodontal e a doença cardiovascular. Os patógenos bucais migrando para foco de infecção sistêmica em um processo inflamatório sistêmico, a bacteriemia, e endotoxinas das bactérias gram negativas liberando LDL e citocinas inflamatórias para

o processo aterosclerótico (JUNIOR, CARVALHO, 2006; THIIHA, TAKEUCHI, UMEDA, et al., 2007; MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

O aumento de endotoxinas no tecido periodontal e a sua introdução na circulação sistêmica pode produzir arteriosclerose e formar trombos. Os monócitos após realizar a ligação ao revestimento, migram para intima arterial ingerindo lipoproteínas formando placas ateromatosas, na ruptura ativa as plaquetas podem agregar formando trombo e separar formando embolo. Estes monócitos podem se transformar em macrófagos. Todos estes mecanismos podem ocluir vasos e levar ao infarto do miocárdio ou infarto cerebral (WAAL et al., 1991; KAI, IKEDA, MAMIKO, 1998; JUNIOR, CARVALHO, 2006; FISHER, 2010; MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

A bacteremia pode envolver bactérias, vírus e fungos. Em relação a doença periodontal, a possibilidade é acentuada devido à proximidade dos patógenos periodontais com o tecido conjuntivo (LIL MESSAS, BATISTA, et al. 2002; LALA et al. 2003; KOZAROV et al. 2005; JUNIOR, CARVAALHO, 2006; THIIHA et al., 2007; OPPERMANN, ROSING, 2013; BALEJO, PORTO, CORTELLI, 2014).

Quando há a resposta inflamatória resultando a doença periodontal, o progresso poderá resultar no terceiro mecanismo de interação com a doença coronariana. Os periodontopatógenos e suas toxinas penetram na corrente sanguínea e podem agredir estruturas como o fígado que responde com hepatócitos, induzindo a lipogênese e produzindo proteínas de fase aguda, como por exemplo: proteína C-reativa que é um marcador de inflamação sistêmica e tem sido associada a futuro infarto do miocárdio (JUNIOR, CARVALHO, 2006; MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011; OPPERMANN, ROSING, 2013; SILVA, COELHO, 2013).

As doenças coronárias possuem fatores etiológicos complexos e comum com a doença periodontal. Além do tabagismo, as doenças possuem muitos fatores de risco similares e mecanismo patogênicos básicos (MEYER, GONG, HERZBERG, 1998; LEYS, 2001; GEERTS et al., 2002; ACCARINI, GODOY, 2006; FERES, FIGUEIREDO, 2007; HINRICHS, NOVAK, 2011; MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011).

O profissional da saúde deve promover e prevenir o paciente, ensinando o hábito correto de higiene bucal e adequando o uso correto de esquemas profiláticos (BOLGER, 2009; MEALEY, KLOKKEVOLD, 2011; RIBEIRO, COTTA, RIBEIRO, 2012; SHEBELBERT, CAO, SIGURDSSON, 2012; BALEJO, PORTO, CORTELLI, 2014;).

Matilla et al. (1995), encontrou relação significativa da doença periodontal com o infarto agudo do miocárdio, DeSTEFANNO et al. (1993), mostrou que pacientes com perda de inserção severa e bolsa periodontal tem risco de doença coronária aumentada. Elter em 2004, apresentou conclusões que realçam a relação periodontal com a doença cardíaca, ressaltando que a doença periodontal e a perda dos dentes quando ambas estão presentes, estão associadas com a doença coronariana e que pacientes com ausência de muitos dentes, com grande perda de inserção e edêntulos tem a maior probabilidade de prevalência de doença coronariana. Shimazaki em 2004 concluiu que pacientes com perda de inserção severa e bolsa periodontal tem risco de anormalidade aumentada. Entre outros estudos que avaliam a sondagem periodontal, índice de biofilme e sangramento, evidenciaram o papel da doença periodontal no processo de iniciação ou desenvolvimento de doenças coronarianas (MATILLA et al. 1989; DeSTEFANNO et al.1993; GEERTS et al. 2002; ELTER et al. 2004; SHIMAZAKI et al. 2004; FINE et al. 2010).

No entanto, Khader, Albashaire, Alomari (2004) e Malthaner et al. (2002), observaram o risco aumentado da doença arterial coronária em pacientes com maior perda óssea e perda de inserção, entretanto, ao relacionar com os fatores de risco cardiovascular conhecidos, não foi tão significativa, afirmando que a relação doença periodontal e doença coronariana é apenas teórica e necessita de mais pesquisas relacionados ao tema (MALTHANER et al. 2002; KHADER, ALBASHAIRE, ALOMARI, 2004).

4 CONCLUSÃO

Existem vários estudos que investigam a possível associação entre alterações cardiovasculares e periodontite. Apesar de os resultados apontarem para uma associação positiva entre ambas, existe muita controvérsia principalmente quanto à causa e aos mecanismos fisiopatológicos que justifiquem essa associação. Alguns dos quais sugerem associação positiva, enquanto outros apontam para a não existência dessa associação. Algumas pesquisas sugerem ainda que o tratamento periodontal parece atenuar inflamação sistêmica e disfunção endotelial, que é o primeiro passo no processo que leva à aterosclerose. No entanto, parece ser consenso que a saúde oral pode contribuir positivamente para a saúde geral. Conclui-se que existe uma grande relação entre a doença periodontal como risco para doença cardiovascular, podendo iniciar e provavelmente exacerbar a patogênese da doença cardíaca e existem três mecanismos que explicam essa relação.

5 REFERÊNCIAS

ACCARINI, R.; GODOY, M.F. Doença Periodontal como Potencial Fator de Risco para Síndromes Coronarianas Agudas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 5, p. 592-596, mai. 2006.

ABREU, L.M.G.; LOPES, F.F.; PEREIRA, A.F.V.; PEREIRA, A.L.A.; ALVES, C.M.C. Doença Periodontal e condições sistêmicas: mecanismos de interação. **Rev de Pesquisa em Saúde**, v. 11, n. 2, p. 52-56, ago. 2010.

BALEJO, R.D.P.; PORTO, S.; CORTELLI, S.C. Bacteriemia em pacientes periodontais: revisão de literatura. **Revista Periodontia**, v. 24, n. 4, p. 29-40, 2014.

BORGHETTI, A; MONNET-CORTI, V. Cirurgia Plástica Periodontal. 1 ed. Porto Alegre: Editora Artmed. 2002.

D'AMICO, M.M; SOUZA, R.K.T; Simultaneidade de Fatores de Risco Cardiovascular Controláveis: Estudo de Base Populacional. **Rev Bras Cardiol**, v. 27, n. 5, p. 318-326. 2014.

DeSTEFANO, F.; ANDA, R.F.; KAHN, H.S.; WILLIAMSON, D.F.; RUSSELL, C.M.; Doença dentária e risco de doença cardíaca coronária e mortalidade. **BMJ**, v. 306, n. 6879, p.688-691, 1993.

DE WAAL, R.M.; ABRAMS, J.; BENNETT, B.; FIGDOR, C.G.; DE VRIES, J.E.; Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. **The Journal of experimental medicine**, v. 174, n. 5, p. 1209-1220. 1991.

ELTER, J.R.; CHAMPAGNE, C.M.E.; OFFENBACHER, S.; BECK, J.D.; Relação entre doença periodontal, perda dentária e prevalência de doença coronariana. **J Periodontol**, v. 75, n. 6, p. 782-790, 2004.

FERES, M.; CORTELLI, S.C.; FIGUEIREDO, L.C.; HAFFAJEE, A.D.; SOCRANSKY, S.S. Bases microbiológicas para terapia periodontal. **Journal of Applied Oral Science**, v. 12, n. 4, p. 256-266, dez. 2004. (FERES, CORTELLI, FIGUEIREDO, 2004)

FIORELLINI, J.P; KIM, D.M; UZEL, N.G. Anatomia do Periodonto. In: NEWMAN, M.G; TAKEI, H.H; KLOKKEVOLD, P.R; CARRANZA, F.A. **Periodontia Clínica**. 11 ed. São Paulo: Editora Elsevier. 2011.

FINE, D.H.; FURGANG, D.; MCKIERNAN, M.; TERESKI-BISCJHIO, D.; RICCI-NITTEL, D.; ZHANG, P.; et al. Uma investigação do efeito do óleo essencial enxaguatório bucal na bacteremia induzida: um estudo piloto. **J Clin Periodontol**, v. 37, n. 9, p.840-847, 2010.

FISHER, R.G. Doenças Periodontais e Doenças Cardiovasculares. In: OPPERMANN, R.V; ROSING, C.K. **Periodontia para Todos: da Prevenção ao Implante**. 1 ed. Gramado: Napoleão Editora. 2010.

GATELY, M.K.; DESAI, B.B.; WOLITZKY, A.G.; QUINN, P.M.; DWYER, C.M.; PODLASKI, F.J.; et al. Regulation of human lymphocyte proliferation by a heterodimeric cytokine, IL-12 (cytotoxic lymphocyte maturation factor). **J Immunol**, v. 147, n.3, p. 874-872, ago. 1991.

GEERTS, S.O; NYS, M; CHARPENTIER, J; ALBERT, A; LEGRAND, V; ROMPEN, E.H; Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. **J Periodontol**, v.73, n. 1, p. 73-78, jan. 2002.

HINRICHS, J.E; NOVAK, M.J. Classificação das Doenças e Condições que afetam o Periodonto. In: NEWMAN, M.G; TAKEI, H.H; KLOKKEVOLD, P.R; CARRANZA, F.A. **Periodontia Clínica**. 11 ed. São Paulo: Editora Elsevier. 2011.

HERZBERG, M.C.; MEYER, M.W. Efeitos da flora oral nas plaquetas: possíveis conseqüências em doenças cardiovasculares. **Journal of Periodontology**, v. 67, n.10, p. 1138-1142, out. 1996.

JUNIOR, A.M.L.F; CARVALHO, A.M; Interrelação entre doença periodontal e cardiopatia: revisão de literatura. **Revista Periodontia**, v. 16, n. 02, p. 50-55, jun. 2006.

KAI, H.; IKEDA, H.; MAMIKO, K.; YASUKAWA, H.; SEKI, Y.; FUMITAKA, K.; et al., Peripheral blood levels of matrix metalloproteases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 32, n. 2, p. 368-372, ago. 1998.

KHADER, Y.S.; ALBASHAIREH, Z.S.M.; ALOMARI, M.A.; Doenças periodontais e risco de doenças coronárias e cerebrovasculares: uma metanálise. **J Periodontol**, v. 75, n. 8, p. 1046-1053, 2004.

KOZAROV, E.V.; DORN, B.R.; SHELBURNE, C.E.; DUNN, W.A.; PROGULSKE-FOX, A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 25, n. 3, p. 17-18, jan. 2005.

KINANE, D.F.; LOWE, G.D.O; How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. **Periodontology 2000**, v. 23, n. 1, p. 121-126, jan. 2003.

LALLA, E.; LAMSTER, I.B.; HOFMANN, M.A.; BUCCIARELLI, L.; JERUD, A.P; TUCKER, A.; et al. Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, n. 8, p. 1405-1411, ago. 2003.

LEYS, D. Atherothrombosis: A major Health Burden. **Cerebrovasc Dis**, v. 11, n. 5, p. 1-4, abr. 2001.

LIL, L.; MESSAS, E.; BATISTA, E.L; LEVINE, R.A; AMAR, S. *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in

a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. **Circulation**, v. 105, n. 7, p. 861-867, fev. 2002.

MACHADO, A.C.P.; VADENA, R.; CORTELLI, J.R. Doença periodontal e doença cardíaca: uma revisão dos mecanismos. **Revista Biociências**, v. 10, n. 3, p. 153-159, jul/set. 2004.

MATILLA, K.J.; NIEMINEN, M.S.; VALTONEN, V.V.; RASI, V.P.; SYRJALA, S.L.; ISOLUOMA, M.; et al.; Associação entre saúde bucal e infarto agudo do miocárdio. **BMJ**, v. 298, n. 6676, p. 779-781, 1989.

MALTHANER, S.C.; MOORE, S.; MILLS, M.; SAAD, R.; SABATINI, R.; TAKACS, V.; et al. Investigation of the association between angiographically defined coronary artery disease and periodontal disease. **J Periodontol**, v. 73, n. 10, p. 1169-1176, 2002.

MEALEY, B.L.; KLOKKEVOLD, P.R. Impacto da Infecção Periodontal sobre a Saúde Sistêmica. In: NEWMAN, M.G; TAKEI, H.H; KLOKKEVOLD, P.R; CARRANZA, F.A. **Periodontia Clínica**. 11 ed. São Paulo: Editora Elsevier. 2011.

MEYER, M.W; GONG, K; HERZBERG, M.C. Streptococcus sanguis –induced platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences. **Infect Immun**, v. 66, n. 12, p. 5906-5914, dez. 1998.

NEWMAN, M.G; TAKEI, H.H; KLOKKEVOLD, P.R; CARRANZA, F.A. **Periodontia Clínica**. 11 ed. São Paulo: Editora Elsevier. 2011.

OFFENBACHER, S.; KATZ, V.; FERTIK, G.; COLLINS, J.; BOYD, D.; MAYNOR, G.; et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. **J Periodontology**, v. 67, p. 1103-1113, out. 1996. (OFFENBACHER, KATZ, FERTIK, 2010)

OPPERMANN, R.V.; ROSING, C.K. **Periodontia para todos: da prevenção ao implante**, 1 ed. Bela Vista: Editora Napoleão. 2013.

RIBEIRO, A.G.; COTTA, R.M.; RIBEIRO, S.M.R.; A Promoção de Saúde e a Prevenção Integrada dos Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares. **Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa**. p. 7-17. 2012.

SILVA, T.C.S.; COELHO, J.M.F.; Periodontite crônica e níveis de proteína C-reativa. **SEMIC UEFS**, p. 180-183, 2013.

SHIMAZAKI, Y.; SAITO, T.; KIYOHARA, Y.; KATO, I.; KUBO, M.; IIDA, M.; et al. Relação entre anormalidades eletrocardiográficas e doença periodontal: o Estudo Hisayama. **J Periodontol**, v. 75, n. 6, p. 791-797, 2004.