

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E ATHEROSCLEROSE

Trabalho submetido por
Abigaëlle Sarfati
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE E ATHEROSCLEROSE

Trabalho submetido por
Abigaëlle Sarfati
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Gonçalo Martins Pereira

junho de 2023

Agradecimentos

Desejo expressar minha imensa gratidão ao Prof. Doutor Gonçalo Martins Pereira, meu orientador de tese, pelo valioso suporte, assistência indispensável, correções e infinita paciência, os quais foram fundamentais para o êxito deste projeto.

Agradeço o Instituto Universitário Egas Moniz que me permitiu de entrar no mestrado integrado de Medicina Dentaria.

Quero expressar minha gratidão infinita aos meus pais, sem os quais nada teria sido possível, por toda a dedicação, amor e apoio que me deram ao longo dos meus estudos e da minha vida. Sou imensamente grata por eles terem me dado a oportunidade de perseguir a profissão dos meus sonhos.

Quero expressar minha gratidão aos meus irmãos, Elie e Ben, meus melhores amigos desde que me lembro e meus maiores fãs. Agradeço por me proporcionarem risadas diárias e por serem tão essenciais em minha vida. Sua presença é inestimável e sou profundamente grato por tê-los ao meu lado.

Gostaria também de agradecer aos meus avós, tios, tias e primos por sua constante presença em minha vida. Estou-lhes infinitamente grato por fazerem parte de uma família tão carinhosa e amorosa. Sua proximidade e apoio significaram muito para mim e contribuíram para o meu sucesso.

Quero expressar meu profundo agradecimento a todos os meus amigos, tanto aqueles que conheço desde sempre quanto aqueles que conheci aqui. Vocês são minha segunda família e sou extremamente grata por todo o amor e apoio que recebo diariamente. Sua presença em minha vida é inestimável e cada um de vocês tem um lugar especial em meu coração. Obrigada por estarem sempre ao meu lado, compartilhando risadas, momentos preciosos e oferecendo um suporte incondicional. Sou verdadeiramente abençoada por ter amigos tão maravilhosos.

E por fim, um imenso obrigada ao Hugo, o sangue da veia, como o chamamos.

RESUMO

A periodontite é uma doença oral inflamatória crónica que destrói progressivamente o aparelho de suporte dos dentes, o periodonto, e é causada por uma acumulação de placa bacteriana e tártaro subgengival. A periodontite também é influenciada por fatores como o próprio hospedeiro, incluindo genética, imunidade, hábitos de vida e resposta inflamatória individual. Apresenta-se normalmente como um agravamento da gengivite e, se não for tratada, pode levar ao afrouxamento do ligamento periodontal e perda de dentes.

A doença cardiovascular é um grupo de patologias que afectam o coração e os vasos sanguíneos, cuja causa mais comum é a aterosclerose, que é uma remodelação patológica do revestimento interno de artérias de grande e médio calibre pela acumulação de lípidos, hidratos de carbono complexos, componentes sanguíneos e depósitos de cálcio, formando placas ateroscleróticas.

As bactérias da placa dentária não só influenciam localmente a cavidade oral, como também podem contribuir para o desenvolvimento de algumas doenças sistémicas graves. A periodontite induz a infiltração de bactérias na corrente sanguínea, o que activa as respostas inflamatórias e imunitárias do hospedeiro. Esta resposta inflamatória promove a formação e maturação de placas de ateroma.

Palavras-chave : Periodontite, aterosclerose, inflamação, placa bacteriana

ABSTRACT

Periodontitis is a chronic inflammatory oral disease that progressively destroys the supporting apparatus of the teeth, known as the periodontium, and is caused by a buildup of subgingival plaque and tartar. Periodontitis is also influenced by factors such as the host itself, including genetics, immunity, lifestyle habits, and individual inflammatory response. It usually presents as an aggravation of gingivitis and, if left untreated, can lead to the loosening and loss of teeth.

Cardiovascular disease is a group of disorders that affect the heart and blood vessels, with the most common cause being atherosclerosis, a pathological remodeling of the inner lining of large and medium-sized arteries caused by the accumulation of lipids, complex carbohydrates, blood components, and calcium deposits, forming atherosclerotic plaques.

The bacteria in dental plaque not only influence the oral cavity locally but can also contribute to the development of some serious systemic diseases. Periodontitis induces bacteria to infiltrate the bloodstream, which activates the host's inflammatory and immune responses. The inflammatory response promotes the formation and maturation of atherosclerotic plaques.

Keywords : Periodontitis, atherosclerosis, inflammation, bacterial plaque

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO	15
1. Periodontite	15
1.1 As doenças periodontais	15
1.1 O periodonto saudável	15
1.2.1 A placa bacteriana.....	16
1.1.3 A gingivite.....	17
1.2 Classificação da periodontite.....	17
1.2.2 A periodontite	18
1.2.3 A periodontite necrosante.....	20
1.2.4 A periodontite como manifestação de doenças sistémicas	21
1.3 Prevalência da periodontite.....	22
1.4 Etiologia da periodontite	22
1.4.1 Fatores de risco	23
1.4.2 Microbioma patogénico	23
1.4.3 A reposta aberrante do hospedeiro	24
1.4.4 Patogénese da periodontite.....	25
1.5 Tratamento da periodontite	27
1.5.1 Terapia inicial relacionada com a causa	27
1.5.2 Reavaliação periodontal	28
1.5.3 Terapia cirúrgica periodontal	28
1.5.3.1 Cirurgia periodontal ressectiva	28
1.5.3.2 Cirurgia periodontal regenerativa	29
1.5.3.3 Cirurgia Mucogengival.....	30
2. Aterosclerose.....	30
2.1 O sistema arterial.....	30
2.1.1 Definição da artéria.....	30
2.1.2 Histologia da artéria	30
2.1.3 Tipos de artéria	31
2.2 Definição da aterosclerose	32
2.3 Prevalência da aterosclerose.....	32
2.4 Etiologia e factores de risco da aterosclerose.....	33
2.5 O papel da inflamação na aterosclerose.....	34
2.6 Patogénese da aterosclerose	34
2.6.1 Formação de estrias lipídica	35
2.6.1.1 Captura de colesterol/LDL	35
2.6.1.2 Activação de células endoteliais	36
2.6.1.3 Activação dos leucócitos	36
2.6.1.4 Formação de células espumosas	37
2.6.2 Formação de ateroma	38
2.6.3 Ruptura da placa de ateroma	38
2.7 Tratamento da aterosclerose	40
2.7.1 Eliminação dos factores de risco modificáveis	40
2.7.2 Tratamento não farmacológico	40
2.7.3 Tratamento farmacológico	40
2.7.4 Tratamento cirurgicos	42

3.	Relação entre periodontite e aterosclerose	42
3.1	Hipóteses dos mecanismos que associam a doença ateromatosa e as patologias periodontais	42
3.1.1	Factores de risco comuns	42
3.1.2	O mecanismo bacteriano, a via directa	43
3.1.3	O mecanismo imuno-inflamatório, a via indirecta	44
3.1.4	Resposta imunitária alterada	48
3.2	Os efeitos do tratamento.....	48
III.	CONCLUSÃO	51
IV.	BIBLIOGRAFIA	53

Índice de figuras

Figura 1: Esquema do ciclo vicioso da "catástrofe ecológica"- adaptado de Loos.....26

Figura 2 : Patogénese da aterosclerose - adaptado de Zhao.....35

Índice de tabela

Tabela 1 : Características determinantes, secundárias e fatores modificadores para determinar o estadio da periodontite - adaptado de Tonetti.....19

Tabela 2 : Características determinantes, secundárias e fatores de risco modificadores para determinar o grau da periodontite - adaptado de Tonetti.....20

Lista das abreviaturas

AVC - Acidente vascular cerebral
BOP - Hemorragia na sondagem
CAL - Perda clínica de inserção
CID - Classificação Internacional de Doenças
HbA1c - Hemoglobina glicada
HDL - Lipoproteínas de alta densidade
IECA - Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IgA - Imunoglobulina A
IgG - Imunoglobulina G
LDL - Lipoproteína de baixa densidade
LPS - Lipopolissacáridos
MCP-1 - Proteína quimiotática inibitória monocitária
MMPs - Metaloproteinases
mRNA - Ácido ribonucleico mensageiro
OMS - Organização Mundial de Saúde
PCR - Proteína C-reativa
PDGF - Factor de crescimento derivado das plaquetas
pH - Potencial de Hidrogênio
PMN - Leucócitos polimorfonucleares
PS - Profundidade de sondagem
RBL - Radiografic Bone Loss
SIDA - Síndrome da imunodeficiência adquirida
TGF- β - Factor de crescimento transformador beta
TNF- α - Factor de necrose tumoral
VIH - Virus da imunodeficiência humana

1. INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crónica, de etiologia multifatorial, dos tecidos de suporte dos dentes, denominados periodonto. Os doentes com periodontite têm perda de suporte periodontal, através da reabsorção óssea, o que pode conduzir eventualmente à perda dentária. A periodontite severa, que é a sexta doença crónica mais prevalente entre a população geral, afeta quase 750 milhões de pessoas em todo o mundo, afetando a sua capacidade mastigatória, o seu estado nutricional e a sua qualidade de vida (Wu et al. 2020).

Nesta doença podemos identificar a presença de bolsas periodontais profundas, que acolhem um número expressivo de microrganismos, a maioria bactérias gram-negativas e anaeróbias. As primeiras reações do periodonto, perante a presença desta placa bacteriana, são respostas inflamatórias e imunológicas com o intuito de proteger os tecidos periodontais da invasão microbiana. Apesar da presença de bactérias e dos seus produtos serem fatores importantes para estimular a doença, a suscetibilidade do hospedeiro vai influenciar a sensibilidade à doença e a sua taxa de progressão (Antonini et al., 2013).

As bactérias da placa dentária não só influenciam localmente a cavidade oral, como também podem contribuir para o desenvolvimento de algumas doenças sistémicas graves. Nas últimas duas décadas, um conjunto crescente de literatura tem investigado a relação entre a periodontite e a doença cardiovascular e tem demonstrado que os doentes com periodontite severa correm um risco acrescido de desenvolver hipertensão arterial, aterosclerose e insuficiência coronária (Tonetti et al., 2013).

A doença cardiovascular compreende um grupo de patologias que afetam o coração e os vasos sanguíneos, cuja causa mais comum é a aterosclerose, que consiste numa remodelação patológica do revestimento interno de artérias de grande e médio calibre pela acumulação de lípidos, hidratos de carbono complexos, componentes sanguíneos e depósitos de cálcio, formando 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).

Os potenciais mecanismos que ligam a periodontite e aterosclerose têm sido alvo de diversos estudos, focando-se no papel da invasão e infeção bacteriana e no papel dos mecanismos inflamatórios do hospedeiro. Atualmente considera-se que a periodontite, levando à entrada de bactérias e dos seus produtos na corrente sanguínea, ativa a resposta inflamatória do hospedeiro através de múltiplos mecanismos que promovem a formação, maturação e exacerbação de lesões ateromatosas (Schenkein et al., 2020).

Com base na literatura existente, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca da relação entre periodontite e aterosclerose. Para esta revisão foram pesquisados artigos em língua portuguesa, inglesa e francesa dos últimos 10 anos nas bases de dados Pubmed®, Google Scholar e B-on, usando as seguintes palavras-chave: “periodontal disease”, “periodontitis”, “atherosclerosis” e “cardiovascular disease”.

I. DESENVOLVIMENTO

1. Periodontite

1. As doenças periodontais

1.1 O periodonto saudável

As doenças periodontais são infecções causadas por microrganismos que afetam os tecidos que dão suporte aos dentes, resultando num processo inflamatório que danifica as estruturas periodontais. Estes processos patológicos podem afetar tanto a gengiva (periodonto superficial) quanto as estruturas mais profundas (cimento radicular, ligamento periodontal e osso alveolar). A gengivite é uma inflamação periodontal sem perda de fixação dos dentes, enquanto a periodontite é uma inflamação, do periodonto profundo, resultando em perda de fixação e destruição do osso alveolar (Bouchard, 2014).

Em 1946, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu saúde como "um estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade". Com base nessa definição, a saúde periodontal seria definida como a ausência de doença periodontal inflamatória, permitindo que um indivíduo funcione normalmente e sem sofrer consequências físicas, mentais ou sociais devido a doenças prévias. No entanto, essa definição pode parecer impraticável na realidade. Portanto, uma definição mais tangível da saúde periodontal seria a ausência de doença periodontal inflamatória, o que significa que a ausência de inflamação é uma condição necessária para definir saúde periodontal (Lang et al., 2018; World Health Organization, 2018).

De acordo com a nova classificação das doenças periodontais, a saúde periodontal não é mais definida como uma completa ausência de inflamação gengival. Na verdade, a resposta imune pode resultar em um infiltrado neutrofílico que ainda é consistente com a saúde gengival clínica. O diagnóstico de saúde periodontal durante o exame clínico é indicado por uma hemorragia na sondagem (BOP) inferior a 10%, ausência de sinais de inflamação como eritema e edema, e um paciente assintomático (Chapple et al., 2018; Lang et al., 2018).

1.2.1 A placa bacteriana

A placa bacteriana é formada por um aglomerado de micro-organismos que se organizam em colônias, também conhecidas como biofilme dentário. Dependendo das espécies de micróbios que compõem essa estrutura complexa e do seu potencial patogénico, podem surgir problemas como lesões de cárie, gengivite e periodontite, que afetam a saúde oral. A película adquirida é fundamental para a adesão inicial dos micro-organismos no processo de formação do biofilme. Ela é formada a partir da absorção de moléculas grandes presentes na saliva e nas superfícies dos dentes, fornecendo receptores para as bactérias que colonizam primeiro. Dessa forma, micróbios em suspensão no meio líquido fixam-se na película, multiplicam-se e produzem uma matriz extracelular, permitindo que novas bactérias se juntem por coagregação. À medida que o biofilme se desenvolve, a sua heterogeneidade aumenta devido a mudanças graduais nas condições ecológicas. Como resultado dessas mudanças, ocorre uma colonização secundária por bactérias que podem aumentar a patogenicidade do biofilme (Casais et al., 2018).

Os micróbios que inicialmente colonizam a superfície dentária são principalmente bactérias anaeróbias facultativas Gram-positivas, como *Actinomyces viscosus* e *Streptococcus sanguis*. Conforme a placa bacteriana evolui, ocorre uma transição de um ambiente inicialmente aeróbio, com predominância de espécies Gram-positivas anaeróbias facultativas, para um ambiente anaeróbico com predominância de micróbios Gram-negativos anaeróbios, tais como *Prevotella intermedia*, *Prevotella loescheii*, *Capnocytophaga spp.*, *Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas gingivalis*. A placa subgengival é frequentemente caracterizada por uma zona de bactérias Gram-negativas e/ou espécies móveis localizadas próxima ao revestimento epitelial da bolsa, enquanto que bastonetes e cocos Gram-positivos parecem formar uma camada de micróbios firmemente aderidos à superfície dentária (Antonini et al., 2013).

Em indivíduos com periodontite, há um aumento proporcional de espécies como *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus* e *Treponema denticola* nas amostras de placa supra e subgengival. Num estudo realizado por Rubira et al. (1996), foi observado que a

percentagem de pacientes com periodontite com localizações positivas para as bactérias *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides forsythus* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans* foram, respectivamente, 93,5%, 91,6%, 98,0% e 81,4%. No entanto, em contraste, mas os últimos estudos concluem que a *Prevotella intermedia* é o principal patógeno para o desenvolvimento de doenças periodontais (Antonini R et al., 2013).

1.1.3 A gengivite

A gengivite é uma inflamação do tecido gengival causada principalmente por bactérias, que não leva à perda de fixação dentária ou migração do epitélio juncional. A doença é limitada ao tecido mole da gengiva e tecido conjuntivo adjacente. A gengivite associada à placa bacteriana é a forma mais comum e é causada pela deposição de bactérias na linha da gengiva ou próximas a ela (Marchesan et al., 2020 ; Trombelli et al., 2018).

Clinicamente, a gengivite caracteriza-se por : eritema, edema, dor e calor ; profundidade de sondagem $< 3\text{mm}$; hemorragia à sondagem, se localizada $\text{BOP} \geq 10\%$ e $\leq 30\%$, se generalizada $\text{BOP} > 30\%$. Hemorragia espontânea raramente é observada na gengivite e a condição geralmente não causa dor. (Trombelli et al., 2018).

1.2 Classificação da periodontite

A periodontite é uma doença inflamatória crónica que ocorre devido a uma infecção bacteriana, caracterizada pela degradação progressiva dos tecidos de suporte dentário (Steffens & Marcantonio, 2018).

A periodontite é clinicamente caracterizada por :

- Perda de inserção : interproximal em 2 ou mais dentes não adjacentes, vestibular ou lingual/palatina $\geq 3\text{mm}$, com profundidade de bolsa $\geq 3\text{mm}$, em dois ou mais dente

- Inflamação gengival
- Bolsa periodontal
- Hemorragia à sondagem (BOP).

A periodontite pode apresentar características variáveis como hiperplasia ou recessão gengival, exposição de furcas, mobilidade e inclinação dos dentes e perda dos dentes (Tonetti et al., 2018). O novo sistema de classificação das doenças periodontais, estabelecido em 2018, reconhece a existência de 3 categorias principais: periodontite, periodontite necrosante e periodontite como manifestação de doenças sistêmicas (Tonetti, 2018).

1.2.2 A periodontite

Estadio	Características determinantes	Características secundárias	Fatores modificadores
I	1-2mm de perda de inserção interproximal (no pior ponto) ou Radiografic bone loss (RBL) no terço coronal <15%;	PS≤4mm, sem dentes perdidos por periodontite; RBL com padrão horizontal	PS≤5mm, sem perdas dentárias por periodontite; RBL com padrão horizontal
II	3-4mm de perda de inserção interproximal (no pior ponto) ou RBL no terço coronal de 15-33%		PS≤5mm, sem perdas dentárias por periodontite; RBL com padrão horizontal
III	≥5mm de perda de inserção interproximal (no pior ponto) ou RBL até metade/ terço apical da raiz		PS≥6mm, com perdas dentárias devidas à doença periodontal (até 4 dentes perdidos); pode haver RBL de padrão vertical (até 3mm), lesões de furca (graus II e III) e defeito de rebordo moderado
IV	≥5mm de perda de inserção interproximal (no pior ponto) ou RBL até metade/ terço apical da raiz		≥5 dentes perdidos por doença periodontal ; em adição aos fatores de complexidade do estadio III, pode haver ainda disfunção mastigatória, trauma oclusal secundário, defeito de rebordo grave

Tabela 1. Características determinantes, secundárias e fatores modificadores para determinar o estadio (Tonetti et al., 2018).

GRAU	Característica determinante	Características secundárias	Fatores de risco modificadores
A – Progressão lenta	Evidência direta de ausência de progressão de perda de inserção por 5 anos ou perda óssea/ano $\leq 0,25\text{mm}$	Pacientes com grandes depósitos de biofilme, mas com pouca destruição periodontal	Sem fatores de risco (tais como tabagismo e a diabetes mellitus)
B – Progressão moderada	Evidência direta de progressão $< 2\text{mm}$ em 5 anos ou perda óssea/ano entre $0,25\text{--}1\text{mm}$	Destruição compatível com os depósitos de biofilme existentes	Tabagismo (< 10 cigarros/dia); HbA1c $< 7\%$ em pacientes com diabetes mellitus
C – Progressão rápida	Evidência direta de progressão $\geq 2\text{mm}$ em 5 anos ou perda óssea/ano $> 1\text{mm}$	Destruição óssea superior ao expectável para a quantidade de biofilme presente; suspeita de períodos de progressão rápida e/ou estabelecimento precoce da doença	Tabagismo (> 10 cigarros por dia) ou HbA1c $> 7\%$ em pacientes com diabetes mellitus

Tabela 2. Características determinantes, secundárias e fatores de risco modificadores para determinar o grau (Tonetti et al., 2018).

Na tabela 1 estão referenciados os 4 estádios da periodontite, que descrevem a severidade da doença variando de I a IV e é determinada de acordo com a perda clínica de inserção (CAL), ou "característica determinante", ou perda óssea radiográfica (quando por alguma razão não é possível avaliar a CAL), tomando valores de I a IV. A perda clínica de inserção interproximal que pode ser detectada em pelo menos dois dentes não adjacentes ou a perda de inserção vestibular/lingual $\geq 3\text{ mm}$, exceto por motivos não relacionados com a periodontite, é definida como CAL (nível de inserção clínica). A presença de fatores modificadores de complexidade de estágio pode indicar a progressão para um estadio mais avançado da doença. Para determinar o estadio da periodontite, a avaliação da quantidade de dentes perdidos devido à doença, a profundidade da sondagem, o padrão de perda óssea, a presença de lesões de furca, os defeitos do rebordo alveolar, o trauma oclusal e a necessidade de tratamentos restaurativos são todos fatores importantes que devem ser considerados. (Ower, 2019).

Na tabela 2 estão referenciados os 3 graus da periodontite, que descrevem a taxa de progressão da doença, e indica os possíveis efeitos da periodontite na saúde sistêmica do paciente. A determinação do grau de progressão é baseada em diversos fatores, incluindo a perda de adesão e perda óssea nos últimos cinco anos, a relação entre a quantidade de osso perdido e a idade do paciente, a relação entre os depósitos bacterianos presentes e o nível de destruição periodontal, hábitos tabágicos e glicemia. Tais fatores são fundamentais para a determinação do grau da doença periodontal, que pode variar de A a C (Ower, 2019 ; Tonetti et al., 2018).

1.2.3 A periodontite necrosante

A recente classificação atribui um lugar especial à doença periodontal necrosante. É possível identificar a gengivite necrosante, a periodontite necrosante (que apresenta rápida perda óssea) e a estomatite necrosante (que ultrapassa os limites gengivais e pode levar à formação de sequestro ósseo). As periodontites necrosante são classificadas com base no comprometimento sistêmico do paciente: periodontite necrosante em pacientes gravemente comprometidos, em pacientes moderadamente comprometidos e/ou em pacientes temporariamente comprometidos (Herrera D et al., 2018).

A periodontite necrosante é uma condição inflamatória do periodonto caracterizada pela presença de necrose ou úlceras na papila interdentária, sangramento gengival, halitose, dor e perda óssea de rápida progressão. Além disso, outros sintomas associados incluem formação de pseudomembranas, linfadenopatia e febre. Na presença de doença periodontal necrosante em pacientes cronicamente comprometidos, as condições predisponentes em adultos incluem Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) e síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) com contagem de Linfócitos T CD4 inferior a $200/mm^3$ e carga viral detectável, bem como outras condições sistêmicas graves que resultam em imunossupressão. No caso de crianças, as condições que predispõem ao desenvolvimento da doença periodontal necrosante incluem desnutrição grave e infecções virais graves. Quando se trata de casos de doença periodontal necrosante em pacientes temporariamente e/ou moderadamente comprometidos, as condições que predispõem ao desenvolvimento da doença podem incluir fatores não controlados como tabagismo, stress e nutrição inadequada. Além disso, fatores locais

como a proximidade das raízes dentárias, a má posição dos dentes ou a presença de crateras residuais de doença periodontal necrotizante anterior também podem contribuir para a condição (Caton J et al., 2018).

1.2.4 A periodontite como manifestação de doenças sistémicas

Em relação à periodontite como manifestação directa de doença sistémica, a recomendação é seguir a classificação da doença primária de acordo com o respectivo código da Classificação Internacional de Doenças (CID) (Steffens et al., 2018).

Na primeira categoria temos as patologias sistémicas que afetam a saúde periodontal, apresentando um grande impacto na perda dos tecidos periodontais devido à inflamação gengival. Essas desordens incluem doenças genéticas que afetam a mucosa oral e o tecido gengival, tais como a Epidermólise bolhosa, bem como doenças que afetam o tecido conjuntivo, como a síndrome de Ehlers-Danlos, e desordens metabólicas e endócrinas, como a Doença do armazenamento de glicogénio. Além disso, as doenças de imunodeficiência adquirida, como a Neutropenia adquirida e a infecção pelo VIH, também afetam a saúde periodontal. Por fim, as doenças inflamatórias, como a Epidermólise bolhosa adquirida e a doença inflamatória do intestino, também podem causar danos significativos nos tecidos periodontais (Jepsen, et al., 2018).

Na segunda categoria de desordens sistémicas que afetam a saúde periodontal, temos outras condições que influenciam a patogénese das doenças periodontais. Essas condições incluem diabetes mellitus, obesidade, osteoporose, artrite (reumatoide e osteoartrite), stress emocional, depressão, tabagismo e uso de medicamentos. Essas condições devem ser consideradas como descritoras da doença, por exemplo « periodontite associada à doença X ». É importante notar que algumas dessas condições, como diabetes mellitus e tabagismo, já afetam o grau de periodontite, portanto, a classificação quanto ao estágio e grau da doença deve ser mantida. Em relação ao tabagismo, é importante ressaltar que ele agora está incluído na Classificação Internacional de Doenças como uma dependência da nicotina e uma desordem médica crónica de recaída, e não um simples hábito. Portanto, indivíduos fumadores ou ex-fumadores devem ser classificados de acordo com o consumo atual ou passado de tabaco em unidades maços/ano (Albandard JM, et al., 2018 ; Caton J, et al., 2018).

1.3 Prevalência da periodontite

De acordo com o estudo Global Burden Disease de 2010, a prevalência mundial padronizada por idade da periodontite grave foi de 11,2% para o período de 1990 a 2010, representando a sexta doença mais prevalente do mundo (Kassebaum et al., 2014). No estudo Global Burden of Disease 2015, a prevalência da periodontite grave foi estimada em 7,4% (Kassebaum et al., 2017). A prevalência de formas mais leves de periodontite pode chegar a 50% (Billings et al., 2018).

De acordo com a investigação epidemiológica, a periodontite severa ocorre em cerca de 7%-14% da população na Europa Ocidental e América do Norte. Em populações e países com acesso limitado a cuidados médico-dentários e com baixa literacia em relação à saúde oral, juntamente com medidas preventivas limitadas, a taxa de prevalência de periodontite grave pode chegar a 10% a 15% (Kassebaum NJ et al., 2014 ; Norderyd O et al., 2015).

1.4 Etiologia da periodontite

Atualmente, a doença periodontal é considerada uma patologia com uma complexa característica inflamatória, que envolve múltiplos fatores etiológicos. A apresentação clínica da doença não é simplesmente explicada pela relação entre o equilíbrio bacteriano e a resposta do hospedeiro. Há outros fatores que podem interferir e influenciar a gravidade da doença, afetando os mecanismos protetores do organismo, tais como o tabagismo e diabetes mellitus não controlada (Kilian M, et al., 2016).

As associações inflamatórias e imunológicas resultantes do biofilme microbiano são responsáveis pelas diferenças entre gengivite e periodontite. A inflamação é evidente tanto microscopicamente quanto clinicamente no tecido periodontal afetado, e representa a resposta do hospedeiro ao microbioma da placa bacteriana. O hospedeiro afetado apresenta alterações microbianas e patológicas nos tecidos periodontais, que se manifestam clinicamente como doença periodontal. O processo inflamatório começa nos tecidos gengivais com o objetivo de proteger contra a agressão microbiana e impedir a disseminação ou apropriação dos tecidos envolvidos pelos microrganismos. Em algumas situações, essas reações de defesa podem ser prejudiciais, causando danos às células e estruturas adjacentes do tecido conjuntivo (Van Dyke Te, 2020).

Além disso, os processos inflamatórios e imunológicos que se ampliam podem atingir as camadas mais profundas do tecido conjuntivo e a base do sulco periodontal, levando ao envolvimento do osso alveolar no processo destrutivo. Dessa forma, essas respostas defensivas podem resultar em lesões teciduais observadas na gengivite e na periodontite (Mahasneh, 2017).

1.4.1 Fatores de risco

No passado, tínhamos a convicção de que a acumulação de placa bacteriana decorrente de uma higiene oral deficiente era o único fator responsável pelo surgimento da doença periodontal e que todas as pessoas apresentavam igual suscetibilidade ao seu desenvolvimento. Atualmente, compreendemos que a progressão dessa patologia varia de pessoa para pessoa, em função da relação estabelecida entre infecções bacterianas específicas e o sistema imunológico do hospedeiro. Dessa forma, tornou-se crucial a identificação dos fatores de risco que podem alterar o desfecho da doença (Knight E.T. et al., 2016).

Podemos dividir os fatores de risco em modificáveis e não modificáveis. Como exemplos de fatores de risco modificáveis temos: micro-organismos específicos ; tabagismo ; diabetes mellitus ; doenças cardiovasculares ; stress ; obesidade ; síndrome metabólico ; situação socioeconómica (Aljehani, Y. A. et al., 2014).

Como exemplos de fatores de risco não modificáveis temos: idade, sexo, etnia e fatores genéticos (Aljehani et al., 2014).

1.4.2 Microbioma patogénico

Em 1998, Socransky demonstrou a partir da análise do biofilme subgengival de pacientes com periodontite crónica, que certas espécies bacterianas estão associadas em complexos bacterianos, os quais eles codificaram com diferentes cores. O complexo vermelho (*Tannerella forsythia*, *Porphyromona gingivalis* e *Treponema denticola*) é considerado como um colonizador secundário e um dos principais agentes patogénicos associados à hemorragia na sondagem (BOP). O complexo laranja (*Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Streptococcus constellatus*, *Eubacterium nodatum*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis* e

Campylobacter rectus) é considerado como colonizador secundário e vai preceder a colonização por bactérias do complexo Vermelho. O biofilme dos pacientes com periodontite tende a conter uma proporção elevada de espécies pertencentes ao complexo vermelho e laranja, em comparação com o biofilme de pacientes com periodonto saudável. O complexo amarelo (*Streptococcus sanguis*, *Streptococcus gordonii* e *Streptococcus intermedius*) é considerado como um primeiro colonizador. O complexo verde (*Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena* e *Campylobacter concisus*) é considerado como um colonizador secundário. O complexo roxo (*Veillonella parvula*, *Actinomyces odontolyticus*) é considerado como uma ponte entre o complexo laranja e o complexo vermelho. Portanto, encontramos, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* do serotipo b, que forma um complexo por si só, não podendo ser relacionado às outras bactérias (Segura et al., 2015 ; Popova et al., 2013).

1.4.3 A resposta aberrante do hospedeiro

Estudos indicam que a resposta imunitária aberrante é de facto uma resposta imunitária hiperactiva, que é o componente da patogenia na periodontite (Bartold P et al., 2013).

Os neutrófilos liberam substâncias destrutivas dos tecidos em níveis elevados, como as espécies reativas de oxigénio, a lisozima, as collagenases e a elastase. Eles também produzem citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que mantêm a inflamação crónica. Esses mediadores imunológicos entram na circulação e aumentam as ações sistémicas pró-inflamatórias da periodontite. Além disso, os neutrófilos hiperativos podem contribuir para a desestruturação óssea ao estimular a atividade osteoclástica, especialmente quando próximos ao osso alveolar. É muito provável que os neutrófilos participem no recrutamento quimiotático de células Th17, que medeiam e direcionam a atividade dos osteoclastos (Pelletier M et al., 2013).

Pacientes que sofrem de periodontite e apresentam recorrências frequentes, sem resposta ao tratamento, são comumente diagnosticados com periodontite refratária. Estudos demonstraram que esses pacientes possuem neutrófilos com um potencial elevado de produção de radicais de oxigénio, bem como um aumento na atividade de fagocitose pelos mesmos (Loos BG, 2020).

Outra faceta do sistema imunológico que pode ser menos eficiente na periodontite é a redução na produção de imunoglobulinas. Estudos têm mostrado que essa redução é

particularmente observada em indivíduos que fumam, o que ajuda a explicar como o tabagismo pode afetar negativamente a condição imunológica do corpo. Além disso, a incapacidade de aderência dos leucócitos, pode levar a uma inflamação descontrolada que transforma a microbiota saudável em uma microbiota desequilibrada (Moutsopoulos NM et al., 2014).

1.4.4 Patogénese da periodontite



Figura 1. O ciclo vicioso da "catástrofe ecológica", impulsionado por uma resposta aberrante do hospedeiro na periodontite (Loos BG, 2020).

A periodontite é uma doença inflamatória crônica que exhibe desregulação imunitária na sua base, envolvendo múltiplos componentes causais, que interagem de forma simultânea. Acredita-se que as causas e efeitos possam ser desproporcionais entre si e que a progressão da doença possa ser variável, passando de um estado de equilíbrio para um estado ativo e vice-versa. A natureza não linear da periodontite é observada na prática clínica, onde a doença pode apresentar heterogeneidade no curso clínico entre pacientes. É bem estabelecido que a periodontite pode ocorrer em surtos de atividade seguidos de períodos de inatividade ou estabilidade (Loos BG, 2020).

A reação anormal do hospedeiro que resulta na inflamação periodontal pode levar à disbiose microbiana nas regiões submarginais e subgengivais. Em condições saudáveis, pequenas quantidades de microrganismos patogênicos periodontais, conhecidos como

simbiontes, são naturalmente encontrados no biofilme dentário submarginal e subgengival. Normalmente, o seu crescimento é controlado, mas quando o hospedeiro responde à acumulação do biofilme residente normal, a inflamação é desencadeada, alterando a ecologia microbiana e levando à disbiose. A resposta imunológica patológica e disfuncional pode, na verdade, induzir uma "catástrofe ecológica", representado na Figura 1, um ciclo autossustentável de disbiose em expansão (Hajishengallis G et al., 2014 ; Larsson L et al., 2015).

Frequentemente ignorados, os herpesvírus, incluindo o citomegalovírus, o vírus Epstein Barr e o vírus herpes simplex 1, constituem uma parte numericamente significativa do microbioma periodontal e foram identificados no periodonto com uma prevalência muito mais elevada em doentes com periodontite do que em indivíduos com saúde periodontal. Os vírus podem subverter as vias de sinalização molecular que controlam as vias inflamatórias imunes altamente coordenadas para conferir vantagem a si próprios e, ao fazê-lo, podem contribuir significativamente para a patogénese da periodontite. Por exemplo, a libertação de citocinas pró-inflamatórias e de metaloproteínases da matriz e a activação das vias dos osteoclastos. A importância potencial da co-infecção viral-bacteriana é um factor mecanicista altamente plausível que contribui para a destruição dos tecidos periodontais e os herpesvírus periodontais podem entrar na circulação sistémica e dar origem a doenças e condições médicas, especialmente em indivíduos imunocomprometidos (Slot, 2015).

Os fungos, como *Candida spp.*, estão naturalmente presentes na cavidade oral mas podem influenciar o processo inflamatório. De facto, estas espécies possuem vários factores de virulência através dos quais invadem os tecidos e escapam aos mecanismos de defesa do hospedeiro, facilitando a proliferação e libertando exoenzimas que promovem a degradação dos tecidos. Além disso, em pacientes imunodeprimidos, a maior prevalência de *Candida spp.*, principalmente *Candida albicans*, na cavidade oral, e especificamente no biofilme subgengival das bolsas periodontais, pode indicar a sua coparticipação na progressão da doença periodontal nestes pacientes (Slazhneva et al., 2022).

A inflamação resulta no aumento do fluido crevicular gengival, que contém produtos de decomposição do colagénio, bem como uma variedade de factores imunológicos do hospedeiro, como imunoglobulinas, complemento, proteínas séricas,

citocinas e quimiocinas. Além disso, a inflamação cria um ambiente anóxico que favorece a proliferação de bactérias anaeróbias. Estudos têm demonstrado que a resolução da inflamação através de mediadores de pré-resolução pode reverter a disbiose periodontal, transformando alguns simbiossiontes em patógenos em condições de homeostase perturbada. O crescimento de patógenos, como *P. gingivalis*, pode induzir e agravar ainda mais a inflamação do hospedeiro. A biomassa bacteriana dos biofilmes associados à periodontite humana aumenta com o aumento da inflamação periodontal. Assim, o crescimento seletivo desses patógenos inflamatórios pode perpetuar a inflamação periodontal, criando um ciclo vicioso de progressão da doença, onde a disbiose e a inflamação se alimentam mutuamente (Papantonopoulos G et al., 2013 ; Bartold P et al., 2013).

1.5 Tratamento da periodontite

1.5.1 Terapia inicial relacionada com a causa

Manter a higiene bucal diariamente é uma parte crucial para prevenir a doença periodontal, garantir que o tratamento periodontal seja eficaz e preservar a saúde oral a longo prazo. É responsabilidade do médico dentista informar os pacientes sobre a importância de remover adequadamente o biofilme dentário especialmente antes de iniciar um tratamento periodontal, e reforçar essa mensagem durante todas as etapas do processo de tratamento (Kwon, et al., 2020).

Após garantir um controle efetivo do biofilme dentário, é recomendado realizar a destartarização e o alisamento radicular em áreas com profundidade de sondagem periodontal acima de 3mm. É importante realizar essa etapa do tratamento juntamente com a correção de fatores locais, extração de dentes com prognóstico desfavorável e tratamento de lesões de cáries ativas. O uso de antibióticos sistêmicos como tratamento complementar pode melhorar significativamente os resultados da destartarização e do alisamento radicular. Isso é confirmado pela redução da hemorragia durante a sondagem e na frequência de bolsas periodontais residuais, além de uma redução das bolsas periodontais. Os melhores resultados foram obtidos com o uso de amoxicilina e metronidazol. Em casos de profundidade de sondagem significativa, $PS \geq 5$, em uma área localizada, pode ser considerada a administração local de um antibiótico (Borges et al., 2017 ; McGowan et al., 2018).

1.5.2 Reavaliação periodontal

Após a conclusão da destartarização e do alisamento radicular, é importante realizar uma reavaliação quatro a seis semanas depois. Um periodontograma completo deve ser atualizado e comparado com o anterior para avaliar o grau de melhoria obtido. Além disso, a higiene oral do paciente deve ser cuidadosamente avaliada. Para áreas com profundidade de sondagem relativamente baixa (ou seja, inferior ou igual a 5mm), uma abordagem terapêutica não cirúrgica, como a repetição do alisamento radicular, o tratamento de manutenção periodontal frequente e o reforço dos cuidados domiciliários, pode ser considerada. No entanto, a eficácia da remoção de cálculos subgengivais diminui à medida que a profundidade da sondagem aumenta. Portanto, para áreas com profundidade de sondagem persistente, com 6 mm ou mais, a terapia periodontal cirúrgica pode ser necessária. É importante destacar que a higiene oral do paciente deve ser adequada antes de prosseguir com a terapia cirúrgica, para que o resultado seja o melhor possível. Se necessário, a terapia cirúrgica deve ser adiada até que o paciente demonstre uma remoção satisfatória do biofilme dentário (Kwon et al., 2019).

1.5.3 Terapia cirúrgica periodontal

1.5.3.1 Cirurgia periodontal ressectiva

As áreas que apresentam persistência na profundidade de sondagem geralmente indicam a presença de defeitos infra-ósseos ou verticais, e os dentes afetados têm uma menor taxa de sucesso em comparação com dentes sem esses defeitos. Para estes casos, a cirurgia de ressecção óssea pode ser considerada, onde os defeitos ósseos são removidos ou reduzidos através de osteotomia e osteoplastia. Após o procedimento, o tecido gengival pode ser reposicionado numa altura apropriada, o que resulta na resolução ou redução da profundidade da sondagem. Por outro lado, se a profundidade da sondagem persistir sem evidência de defeito alveolar subjacente, a ressecção do tecido mole pode ser considerada como uma opção cirúrgica. Existem vários métodos, incluindo 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 fixação em locais adjacentes, hipersensibilidade

dentária nas superfícies radiculares expostas, aumento temporário da mobilidade dentária e perda da papila interproximal, o que pode levar a preocupações estéticas, dificuldade na fala e impacção alimentar crónica (Chavda, et al., 2018).

1.5.3.2 Cirurgia periodontal regenerativa

A cirurgia periodontal regenerativa visa restaurar os tecidos periodontais perdidos como resultado do processo da doença. Especificamente, o objectivo deste tipo de cirurgia é aumentar a fixação dos dentes ao periodonto e induzir o ganho ósseo e o aumento do suporte da dentição. Esta cirurgia é especialmente indicada para defeitos infra-ósseos ou verticais. Para uma terapia regenerativa bem-sucedida, é importante considerar cuidadosamente a morfologia do defeito alveolar, incluindo o número de paredes alveolares remanescentes e a angulação do defeito. Estudos mostram que um maior número de paredes alveolares e uma angulação do defeito inferior a 45 graus estão associados a melhores resultados regenerativos. Deve-se dar preferência às técnicas que preservem ou induzam a formação de tecido periodontal em detrimento daquelas ressectivas (Miron et al., 2016 ; Nevins et al., 2014).

Existem várias abordagens disponíveis para a sua realização. O enxerto ósseo, que consiste em aplicar osso autólogo (retirado do próprio paciente) ou osso alogénico (proveniente de um dador humano) na zona afectada para estimular a regeneração óssea. O enxerto de tecido conjuntivo, que consiste em remover um fragmento de tecido conjuntivo, normalmente do palato, e colocá-lo na área deficitária para aumentar a espessura do tecido gengival e estimular a regeneração dos tecidos periodontais. As membranas de regeneração tecidular guiada, que são membranas especiais colocadas entre os tecidos moles e duros para impedir o crescimento de tecido indesejado e permitir que as células regenerativas colonizem o espaço para promover a regeneração do tecido periodontal. As técnicas de elevação do seio maxilar, que são utilizadas para aumentar a altura óssea do maxilar em casos de reabsorção óssea grave na região posterior, elevando o seio maxilar e preenchendo o espaço com material de enxerto ósseo. Por último, as técnicas de regeneração periodontal baseadas em factores de crescimento, como o factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) ou o factor de crescimento transformador beta (TGF- β), também podem ser utilizadas para estimular a regeneração dos tecidos periodontais (Sculean et al., 2015).

1.5.3.3 Cirurgia Mucogengival

Após o tratamento inicial da doença periodontal, é importante avaliar e tratar, se necessário, o defeito mucogengival. Para fazer isso, é preciso considerar uma série de parâmetros clínicos, incluindo a gravidade da recessão gengival, a progressão da recessão, a largura da gengiva queratinizada restante, o envolvimento dos freios, a profundidade vestibular, a presença de inflamação gengival marginal, a hipersensibilidade dentinária e as preocupações estéticas. A avaliação cuidadosa desses parâmetros é essencial para garantir o melhor tratamento possível da deformidade mucogengival. As diferentes técnicas utilizadas são a cobertura radicular, o aumento da banda de gengiva queratinizada, a prevenção do colapso associado à exodontia, o aumento da coroa clínica, o aumento do rebordo e a exposição de dentes que provavelmente não erupcionarão (Clark et al., 2016).

2. Aterosclerose

2.1 O sistema arterial

2.1.1 Definição da artéria

As artérias são responsáveis por transportar o sangue que contém oxigênio e nutrientes essenciais para as células do corpo e remover os resíduos metabólicos, por conseguinte o sistema circulatório é fundamental para a manutenção da vida. Além disso, é responsável por manter o pH corporal adequado e promover a mobilidade dos elementos, proteínas e células do sistema imunológico. A deterioração gradual das artérias pode levar a doenças cardiovasculares graves, portanto, é essencial manter uma saúde arterial adequada para garantir um funcionamento adequado do sistema circulatório e manter uma boa saúde geral do corpo humano. A pressão arterial varia entre a pressão sistólica, que é a máxima pressão durante a contração cardíaca, e a pressão diastólica, que é a mínima pressão entre as contrações. Essa variação de pressão nas artérias produz uma pulsação observável em qualquer artéria, que pode indicar a atividade cardíaca (Silverthorn, 2015).

2.1.2 Histologia da artéria

O padrão comum de organização da estrutura de uma artéria normal é constituído por três camadas concêntricas, que se diferenciam de dentro para fora como íntima, média

e adventícia. A camada interna da parede arterial, chamada de íntima, é composta principalmente por células endoteliais que formam uma camada monocelular de espessura aproximada de 15 μm , apoiada em uma membrana basal. A íntima é separada da camada média pela lamina elástica interna, uma camada bem definida de fibras elásticas (com espessura de cerca de 40-80 μm). Entre a íntima e a lamina elástica interna há um espaço virtual acelular, conhecido como zona subendotelial. A camada média é a camada principal das artérias, limitada pelas lamelas elásticas interna e externa, que são espessas camadas de elastina perfuradas por aberturas grandes o suficiente para permitir a passagem bidirecional de substâncias e células. A camada média é composta por unidades lamelares concêntricas formadas por células musculares lisas e uma matriz conjuntiva, contendo elastina, colágeno e outras proteínas. A túnica externa, também conhecida como adventícia, é composta por tecido conjuntivo comum. Essa camada encontra-se em contato com a lamina elástica externa que separa a túnica externa da camada média e contém fibroblastos e células adiposas. Nas artérias de grande calibre podemos encontrar nesta camada vasos sanguíneos denominados *vasa vasorum* (Derrickson et al., 2022).

2.1.3 Tipos de artéria

A classificação das artérias pode ser feita com base na proporção relativa dos constituintes na matriz conjuntiva da camada média. As artérias musculares, tais como as artérias coronárias, femurais, esplênicas e renais, são caracterizadas pela ausência predominante de fibras elásticas em sua matriz conjuntiva da camada média. Em vez disso, uma camada de células musculares lisas é a principal responsável por regular as propriedades vasomotoras desses vasos sanguíneos. As artérias elásticas, tais como a aorta, os grandes troncos arteriais supra-aórticos e as artérias ilíacas, são caracterizadas pela presença predominante de fibras elásticas na sua camada média. Essas fibras elásticas são responsáveis por conferir propriedades de *compliance* arterial, permitindo que as artérias elásticas se possam expandir e contrair com maior facilidade para acomodar o fluxo sanguíneo. Dessa forma, a aorta abdominal é considerada uma artéria elástica, juntamente com outras artérias de grande calibre (Derrickson et al., 2022).

As artérias também podem ser classificadas de acordo com seu diâmetro em três grandes categorias. As artérias de grande calibre, com diâmetro superior a 10 mm, são

principalmente artérias elásticas, como a aorta e as artérias ilíacas. Essas artérias têm uma parede espessa que lhes permite resistir à pressão sanguínea elevada gerada pelo coração. As artérias de médio calibre, com diâmetro entre 2 e 10 mm, são principalmente artérias musculares, como as artérias coronárias, femorais e renais. Essas artérias têm uma camada média espessa composta por células musculares lisas, o que lhes permite regular o fluxo sanguíneo contraindo ou relaxando. As arteríolas de pequeno calibre, com diâmetro inferior a 2 mm, são as artérias de menor tamanho. Elas são caracterizadas por uma parede vascular fina e uma forte resistência periférica, o que lhes permite regular o fluxo sanguíneo nos tecidos (Costa et al., 2013).

2.2 Definição da aterosclerose

O termo aterosclerose é de origem grega, que significa espessamento da camada íntima das artérias e acumulação de gordura. O material gordo está localizado no núcleo central da placa, coberto por uma capa fibrosa. O termo consiste em duas partes; aterose (acumulação de gordura acompanhada de vários macrófagos) e esclerose (camada fibrosa que compreende células musculares lisas, leucócitos, e tecido conjuntivo). Essa doença é o resultado da hiperlipidemia e da oxidação lipídica e tem sido uma das principais causas de morte em países desenvolvidos. Ela afeta a camada interna dos vasos sanguíneos, desde a aorta até as artérias coronárias, podendo formar placas que restringem o fluxo sanguíneo. Essa condição pode levar a complicações graves, como enfarte do miocárdio, morte súbita, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência renal e doença arterial periférica (Baradaran, 2013).

A formação dessas placas começa com a deposição de pequenos cristais de colesterol na camada mais interna da parede arterial e no músculo liso subjacente. Conforme as placas crescem, há uma proliferação de tecido fibroso e do músculo liso circundante, o que faz com que elas se projetem para dentro das artérias e obstruam o fluxo sanguíneo. A produção de tecido conjuntivo pelos fibroblastos e a deposição de cálcio na lesão causam a esclerose ou endurecimento das artérias. Por fim, a superfície irregular das artérias favorece a formação de coágulos sanguíneos e trombose, levando à obstrução súbita do fluxo sanguíneo (Tavafi M., 2013).

2.3 Prevalência da aterosclerose

A prevalência da aterosclerose varia consideravelmente de acordo com as regiões do mundo e as populações estudadas. Um estudo realizado em 17 países mostrou que a prevalência da aterosclerose medida pelo depósito de cálcio nas artérias coronárias era maior nos países ocidentais (43,9%) do que nos países asiáticos (27,5%) e nos países do leste europeu (34,4%). Outro estudo realizado em 79 países mostrou que a prevalência da aterosclerose medida pela presença de placas de ateroma era maior nos países desenvolvidos do que nos países em desenvolvimento. Em geral, a prevalência da aterosclerose é maior nos países industrializados, onde os fatores de risco cardiovasculares, como obesidade, hipertensão arterial e tabagismo, são mais comuns. No entanto, a prevalência da aterosclerose também está aumentando nos países em desenvolvimento devido a mudanças no estilo de vida e à transição nutricional (Budoff M.J., et al., 2015 ; Yusuf S., et al., 2014).

2.4 Etiologia e factores de risco da aterosclerose

A aterosclerose é uma doença multifatorial, o que significa que é causada por vários fatores de risco atuando juntos. Os fatores de risco tradicionais incluem idade, sexo, hereditariedade, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e obesidade. No entanto, novos fatores de risco, como inflamação, stress oxidativo, resistência à insulina, apneia do sono, consumo de álcool e sedentarismo, também foram identificados (Shiferaw, F et al., 2020).

Em termos de patogênese, a aterosclerose é considerada uma doença inflamatória crônica da parede arterial. Desenvolve-se quando células imunitárias (como macrófagos e linfócitos) e células musculares lisas da parede arterial se acumulam sob a camada de células endoteliais, formando depósitos de gordura chamados placas de ateroma. As placas de ateroma podem perturbar o fluxo sanguíneo, romper e causar coágulos sanguíneos que podem levar a eventos tromboembólicos (Wond, N. D. et al, 2014).

No entanto, os mecanismos exatos que levam à acumulação dessas células imunitárias e células musculares lisas ainda não são completamente compreendidos e estão sendo objeto de pesquisa contínua. Estudos recentes destacaram diversos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na aterosclerose, incluindo a interação entre lipoproteínas e células endoteliais, expressão de genes inflamatórios, reações oxidativas e regulação de células imunitárias (Mozaffarian, D., 2016).

2.5 O papel da inflamação na aterosclerose

A inflamação desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão da aterosclerose. As células imunitárias, incluindo os macrófagos e linfócitos, são ativadas nas placas de aterosclerose e liberam citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a inflamação local. A inflamação também causa a degradação da matriz extracelular e diminuição da estabilidade da placa, aumentando assim o risco de ruptura e complicações graves, como enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral. Estudos recentes também destacaram o papel da inflamação sistêmica na aterosclerose, com aumento dos marcadores inflamatórios no sangue de pacientes com aterosclerose e associação entre esses marcadores e o risco de complicações cardiovasculares. Estratégias terapêuticas foram desenvolvidas para direcionar a inflamação na aterosclerose, incluindo o uso de agentes anti-inflamatórios, como as estatinas, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), os inibidores de PCSK9, bem como terapias mais recentes que visam especificamente citocinas inflamatórias, como a interleucina-1 beta (Tabas I. et al., 2016).

2.6 Patogénese da aterosclerose

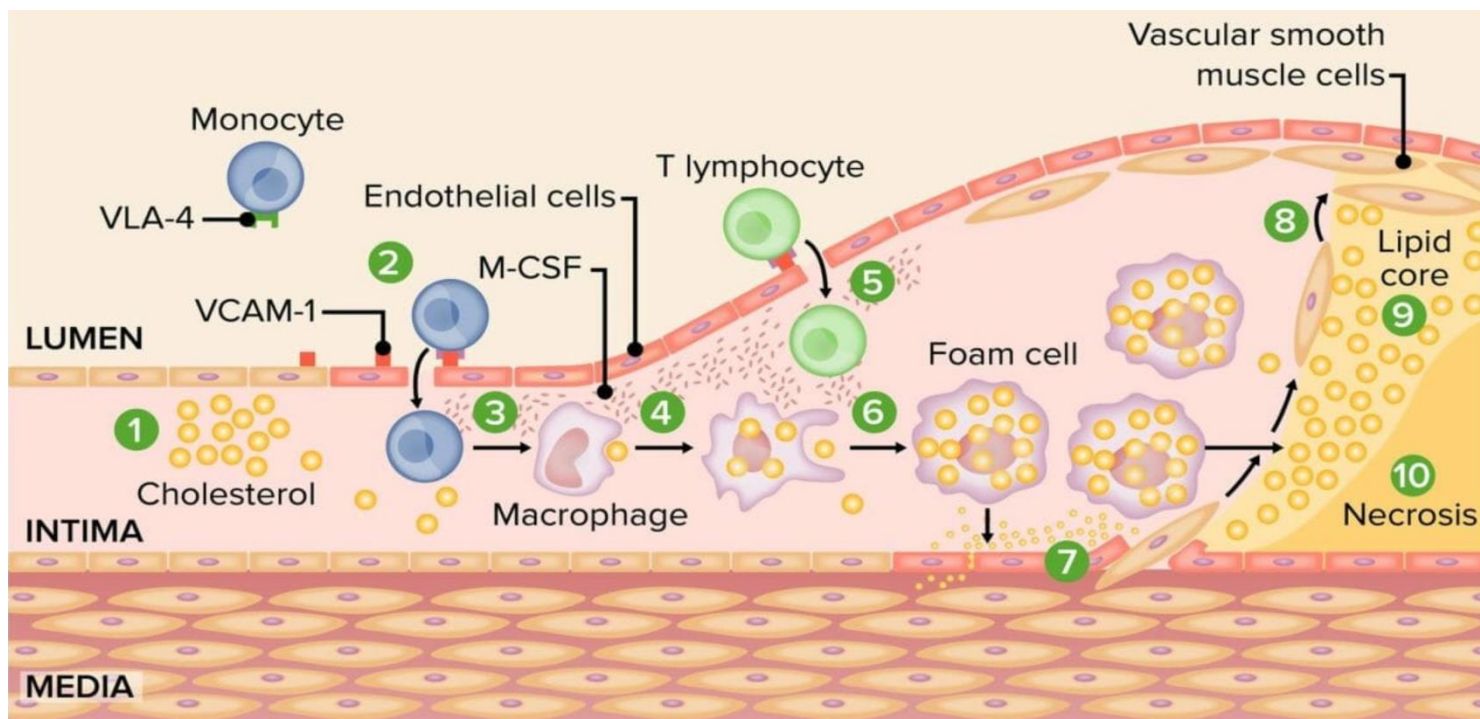


Figura 2. Patogénese da aterosclerose (Zhao, 2020).

2.6.1 Formação de estrias lipídica

Pesquisas em animais e seres humanos indicam que o aparecimento de estrias lipídica é o primeiro sinal de aterosclerose. As lipoproteínas que se acumulam na estria lipídica são compostas por proteínas, fosfolípidos e lípidos, incluindo colesterol e triglicéridos. A lipoproteína de baixa densidade (LDL), que é rica em colesterol, é uma das principais lipoproteínas aterogênicas, e pode se acumular na camada íntima vascular pela sua capacidade de se infiltrar no endotélio ou aderir a componentes de matriz extracelular, como o proteoglicanos (Tavafi F, 2013).

Nas fases iniciais da formação do ateroma, as placas geralmente desenvolvem-se em sentido oposto ao fluxo sanguíneo. Os vasos ateroscleróticos tendem a aumentar de diâmetro, e quando uma placa cobre mais de 40% da camada elástica interna do vaso, o lúmen arterial é considerado estreitado. No final da vida da placa, ocorre uma obstrução restritiva do fluxo sanguíneo. A aterosclerose é resultante de danos intimaais acompanhados de respostas celulares que envolvem monócitos, células musculares lisas e linfócitos. A lesão mole inicial é composta por células espumosas, depósitos extracelulares de lípidos e um pequeno número de plaquetas. Durante o processo, as células musculares lisas proliferam e, nas fases finais, intensificam o processo hemorrágico na placa (Nayer A. et al., 2014).

2.6.1.1 Captura de colesterol/LDL

A primeira fase da aterogênese, representado no ponto 1 na figura 2, consiste na retenção de lipoproteínas no local da lesão. Embora o LDL/colesterol não possa atravessar as junções endoteliais firmes, ele pode ser rapidamente endocitado pelas células endoteliais. Em condições normais, há um equilíbrio entre a concentração plasmática de LDL e a concentração intracelular de LDL nas paredes arteriais. Com o aumento dos lípidos plasmáticos, muitas dessas partículas ficam retidas na camada íntima, devido ao aumento dos proteoglicanos extracelulares, que têm grande afinidade com o LDL. Devido à correlação direta entre a concentração sérica de LDL e a extensão da retenção das lipoproteínas na lesão, o seu nível sanguíneo pode ser considerado um indicador de aterogênese. A retenção de lipoproteínas de baixa densidade resulta em um aumento da

concentração de LDL na camada íntima, bem como no prolongamento da sua permanência na lesão. Ambos os fatores contribuem para a oxidação espontânea e celular das partículas retidas (Tavafi F, 2013).

2.6.1.2 Activação de células endoteliais

Durante os estágios iniciais da aterosclerose, citocinas e lípidos oxidados desempenham papéis críticos na ativação das células endoteliais, resultando na infiltração de monócitos e linfócitos T na íntima vascular, representado no ponto 2 na figura 2. A adesão e a absorção das moléculas produzidas durante a oxidação do LDL são cruciais devido à diversidade de tipos moleculares. A diferenciação entre monócitos e células musculares lisas leva à incorporação de lípidos oxidados, como o LDL oxidado, formando células espumosas. Esse processo depende da expressão dos receptores para a depuração das secreções enzimáticas e citocinas distintas. O LDL oxidado tem um papel na ativação das células T e funciona como um antígeno para essas células, secretando citocinas para ativar os macrófagos e modificar as células endoteliais e as células musculares lisas (Rafieian-Kopaei M. et al., 2014).

2.6.1.3 Activação dos leucócitos

Leucócitos mononucleares, monócitos e células T atravessam a parede vascular através do endotélio intacto, representado no ponto 5 da figura 2. Moléculas de adesão de leucócitos estão envolvidas nas fases iniciais da aterosclerose. As células endoteliais são importantes fontes de produção dessas moléculas de adesão nos leucócitos. Os receptores para moléculas de adesão são expressos em leucócitos específicos, células endoteliais vasculares e células musculares lisas. As moléculas de adesão desempenham um papel importante na produção e libertação de citocinas e/ou quimiocinas. As quimiocinas são citocinas de baixo peso molecular (8-10 kDa) que atraem leucócitos e desempenham um papel essencial na sua activação e migração. Além disso, as quimiocinas específicas induzem a migração de células endoteliais e células musculares lisas.

Estudos demonstraram que, nas fases iniciais da aterosclerose, a proteína quimioatratante monocitária (MCP-1) é significativamente expressa por macrófagos e, em menor grau, por células musculares lisas e células endoteliais. O aumento do aporte de colesterol através da dieta leva a um aumento de MCP-1, o que faz com que os monócitos

se desloquem para as paredes vasculares e se infiltrem na lesão. O MCP-1 é expresso em todas as fases da aterosclerose.

O LDL oxidado aumenta a expressão das moléculas de adesão e também aumenta a expressão do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) MCP em células endoteliais e células musculares lisas por meio de lisofosfatidilcolina, que é produzida pela função da fosfolipase A2 na LDL (Rafieian-Kopaei M. et al., 2013).

2.6.1.4 Formação de células espumosas

Os fagócitos mononucleares diferenciam-se em macrófagos, representado no ponto 3 da figura 2, após serem inseridos na íntima e podem desempenhar um papel na prevenção da aterosclerose através da fagocitose dos lipídios do espaço extracelular. Alguns macrófagos acumulados com lipídios podem deixar a parede arterial e remover os lipídios da artéria. Se a entrada de lipídios na parede arterial for maior do que a sua saída, por meio de fagócitos ou outras vias, isso levará à acumulação de lipídios e, conseqüentemente, a uma maior tendência de formação de ateromas. Os macrófagos realizam a captação e acumulação de LDL oxidado através dos seus receptores necrófagos, representado no ponto 4 da figura 2, que convertem essas partículas em células espumosas, representado no ponto 6 da figura 2. A expressão dos seus receptores aumenta durante a diferenciação dos monócitos em macrófagos através de citocinas e lipídios oxidados, além de ser facilitada pelo fator de estimulação das colônias de macrófagos. A acumulação dessas células de espuma amarelas nas paredes arteriais leva à formação de estrias lipídicas. Algumas células de espuma na lesão intimal em desenvolvimento morrem por apoptose e criam um núcleo de necrose rico em lipídios no centro de uma placa aterosclerótica mais desenvolvida. Os monócitos, além de produzir células de espuma, podem produzir substâncias citotóxicas, como o fator de necrose tumoral (TNF- α), fatores de crescimento, substâncias pró-coagulantes e radicais livres. Essas substâncias podem causar mais danos ao endotélio, bem como mais oxidação do LDL, levando a mais alterações metabólicas (Nayer A. et al., 2013).

2.6.2 Formação de ateroma

O tecido vascular sofre severa lesão, representado no ponto 7 da figura 2, quando as células musculares lisas adjacentes e as células endoteliais secretam pequenos péptidos, tais como citocinas e fatores de crescimento. Nesse cenário, ocorre a migração das células musculares lisas, representado no ponto 8 da figura 2, e a síntese da matriz extracelular, culminando na formação da tampa fibrosa, que é composta por tecido fibroso rico em colágeno, macrófagos, células T e células musculares lisas, o que caracteriza o ateroma maduro e reduz o fluxo sanguíneo nos vasos. Os macrófagos e as células T localizam-se nos bordos das placas ateroscleróticas desenvolvidas. Os macrófagos secretam metaloproteinases que contribuem para a lise da matriz extracelular, enquanto as células T produzem TNF- α , que inibe a síntese de colágeno pelas células musculares lisas. Esses processos comprometem a integridade da tampa fibrosa da placa e podem resultar em sua ruptura. A exposição do colagénio e dos lípidos presentes na placa à corrente sanguínea pode provocar a acumulação e aderência das plaquetas e a formação de coágulos sanguíneos, que podem obstruir subitamente o fluxo sanguíneo (Nayer A. et al., 2013 ; Rafieian-Kopaei M. et al., 2014).

2.6.3 Ruptura da placa de ateroma

A ruptura da placa de ateroma é uma das complicações associadas à placa aterosclerótica, sendo uma complicação grave que pode levar a consequências mortais. Esta ruptura deve-se a uma inflamação local que enfraquece a estrutura da placa, levando à ruptura da capa fibrosa e à exposição de substâncias pro-trombóticas. Quando uma placa de ateroma srompe, o conteúdo lipídico é exposto à circulação sanguínea, levando à ativação plaquetária, coagulação sanguínea e vasoconstrição local. A formação de um trombo no local pode então levar a uma obstrução total ou parcial da artéria, o que pode resultar em danos teciduais significativos e perda de função dos órgãos alimentados pela artéria afetada. A ruptura da placa é um evento multifatorial e complexo, envolvendo inflamação, proliferação de células musculares lisas, síntese de matriz extracelular e necrose celular. Os fatores de risco para a ruptura da placa incluem idade, sexo masculino, diabetes, hipertensão arterial, hipercolesterolemia/dislipidemia, tabagismo e sedentarismo (Bentzon, J. F. et al., 2014).

Avanços recentes foram feitos na compreensão dos mecanismos moleculares da ruptura da placa, incluindo a identificação de novos marcadores moleculares e novas vias de sinalização envolvidas nesse processo. Estudos também exploraram estratégias preventivas e terapêuticas para reduzir o risco de ruptura da placa, como o uso de agentes antiplaquetários e anticoagulantes, a modulação da resposta inflamatória e a estimulação da cura endotelial (Ma Y. et al., 2020).

Existem dois tipos de progressão na aterosclerose. A progressão crônica, envolve o estreitamento dos vasos sanguíneos, perda de elasticidade e redução ou obstrução do fluxo sanguíneo. Isso contribui para o desenvolvimento de hipertensão e causa danos endoteliais adicionais, levando à formação de placas ateroscleróticas. Por outro lado, a progressão aguda ocorre quando ocorre ruptura ou ulceração da placa aterosclerótica, o que desencadeia a formação de um trombo. Esse trombo pode causar obstrução do vaso afetado ou se deslocar para vasos distantes por meio de embolização. As placas mais inflamadas são mais propensas a romperem, aumentando o risco de complicações graves (Zhao, 2020).

Existem várias complicações resultantes da ruptura de uma placa aterosclerótica, que podem ser graves ou mesmo fatais. A trombose intraluminal é uma dessas complicações, que ocorre à exposição de componentes trombogênicos presentes na placa, como o colagénio, o factor tecidual e o tecido necrótico lipídico. Este facto pode desencadear a formação de um trombo intraluminal, que pode obstruir parcial ou totalmente o vaso sanguíneo. A oclusão arterial aguda, que limita ou interrompe completamente o fornecimento de sangue à zona irrigada pelo vaso, pode provocar um enfarte do miocárdio, um acidente vascular cerebral ou uma isquémia dos membros. A embolia distal, em que fragmentos do trombo formado podem romper-se e ser transportados pela corrente sanguínea para vasos mais pequenos, provocando uma embolia distal. Isto pode causar isquémia ou enfarte nos tecidos irrigados por estes vasos, dependendo da sua localização. A dissecção arterial, em que o sangue se infiltra entre as camadas da parede arterial, criando uma separação dos tecidos. Isto pode levar à obstrução do fluxo sanguíneo e a complicações potencialmente graves. Em resposta à ruptura da placa, a parede arterial pode sofrer um processo de cicatrização e remodelação. No entanto, isto também pode levar a uma estenose crónica ou estreitamento da artéria, aumentando o risco de complicações associadas (Badimon et al., 2014).

2.7 Tratamento da aterosclerose

2.7.1 Eliminação dos fatores de risco modificáveis

O tratamento da aterosclerose visa retardar ou reverter o processo de formação de placas nas artérias e prevenir as complicações potencialmente fatais associadas à doença, sendo o foco principal na redução/eliminação dos fatores de risco modificáveis, como hipercolesterolemia, diabetes, hipertensão arterial, obesidade e tabagismo (Chistiakov D. A., 2016 ; Zhao, 2020).

2.7.2 Tratamento não farmacológico

Uma das principais medidas preventivas é a alteração do estilo de vida. O paciente deve comer uma dieta saudável e equilibrada, consumir uma variedade de alimentos ricos em nutrientes, como frutas, verduras, grãos integrais, proteínas magras e gorduras saudáveis. Também é importante limitar a ingestão de alimentos ricos em gorduras saturadas, gorduras trans e açúcares adicionados, e tomar suplementos alimentares de ácidos gordos ômega-3. Quanto à atividade física regular, é recomendável pelo menos 150 minutos de atividade física moderada por semana, como caminhada rápida, corrida, natação ou ciclismo. Além disso, para os fumadores, a cessação tabágica é crucial. A gestão do stress também pode ajudar, isso pode ser feito através de técnicas como meditação, ioga, terapia cognitivo-comportamental e outras práticas de relaxamento. Além disso, hábitos de sono saudáveis e estabelecer uma rotina saudável também pode ajudar a reduzir o stress e melhorar a saúde geral. Por fim, no caso de um doente obeso, é fundamental perder peso (Ribeiro A. C. et al., 2018 ; Zhao, 2020).

2.7.3 Tratamento farmacológico

Num segundo lugar, os medicamentos podem ser prescritos como parte do tratamento da aterosclerose, para ajudar a reduzir o risco de complicações cardiovasculares. Os medicamentos mais comumente utilizados são as estatinas, que reduzem o colesterol LDL e aumentar o HDL no sangue, ajudando a prevenir a formação

de placas nas artérias, os inibidores da enzima conversora da angiotensina, que ajudam a reduzir a pressão arterial, dilatando as artérias e aumentando o fluxo sanguíneo, os antagonistas dos receptores da angiotensina II, que ajudam a reduzir a pressão arterial, bloqueando a ação da angiotensina II, uma hormona que aumenta a resistência vascular periférica e aumenta a pressão arterial e finalmente os antiagregantes plaquetares e anticoagulantes, que ajudam a prevenir a formação de coágulos sanguíneos, que podem causar eventos tromboembólicos. Por fim, No caso de $HbA1c < 7,0$, é fundamental tratar a diabetes para controlar os níveis de glicemia. Cada medicamento tem seus próprios benefícios e efeitos colaterais, e o tipo de medicamento prescrito dependerá das necessidades individuais do paciente e das orientações médicas (Mann D. et al., 2020 ; Zhao, 2020).

2.7.4 Tratamento cirurgicos

Existem procedimentos médico-cirúrgicos que também podem ser utilizados no tratamento da aterosclerose. A angioplastia é um procedimento que envolve a inserção de um cateter numa artéria e utilização de um balão para dilatar a área estreita e melhora o fluxo sanguíneo na artéria. Após a dilatação, um pequeno tubo de malha metálica chamado stent pode ser colocado na artéria para manter a abertura da artéria e evitar uma nova estreitamento. A cirurgia de bypass, um procedimento cirúrgico onde um vaso sanguíneo saudável é retirado de outra parte do corpo e utilizado para contornar a área bloqueada da artéria, permite que o sangue contorne a área estreita e restaure o fluxo sanguíneo para os órgãos e tecidos. Esses procedimentos são geralmente usados quando as mudanças no estilo de vida e os medicamentos não são suficientes para tratar a aterosclerose ou quando a doença progrediu para um estágio avançado (Teixeira G. et al., 2019).

Um acompanhamento médico regular e uma cuidadosa gestão dos fatores de risco associados à aterosclerose, como hipertensão arterial, diabetes e hipercolesterolemia, são importantes para prevenir complicações graves da doença. A detecção precoce de sintomas e o tratamento adequado dessa doença podem ajudar a evitar o desenvolvimento de complicações (Ostadal P. et al., 2019).

3. Relação entre periodontite e aterosclerose

3.1 Hipóteses dos mecanismos que associam a doença ateromatosa e as patologias periodontais

Os dois principais mecanismos que influenciam a aterosclerose são a bacteriemia (difusão das bactérias no sangue) e a elevação dos níveis de proteína C-reativa (PCR) e do stress oxidativo, que conduzem a uma sobreexpressão dos mediadores inflamatórios (Mascari, 2021).

3.1.1 Factores de risco comuns

A periodontite e a aterosclerose são duas doenças inflamatórias crónicas que partilham um grande número de factores de risco comuns. Em primeiro lugar, dentro dos factores de risco comuns não modificáveis temos a idade. À medida que a idade aumenta, aumenta também a prevalência destas duas doenças. Isto pode dever-se à acumulação gradual de factores de risco ao longo do tempo, bem como a uma redução da capacidade de cicatrização e regeneração dos tecidos. O sexo, devido à influência hormonal, porque as hormonas sexuais, como o estrogénio e a testosterona, têm sido implicadas no desenvolvimento e na progressão da aterosclerose e da periodontite, e as flutuações hormonais relacionadas com a idade e o sexo podem influenciar a inflamação e a resposta imunitária, contribuindo para a susceptibilidade a estas doenças. A hipótese de que pode haver um fundo genético comum que predispõe alguns pacientes a doenças inflamatórias, pode sugerir um mecanismo alternativo de ligação entre as duas doenças. Os estudos de todo o genoma detectaram mais de 50 genes candidatos envolvidos na patogénese da doença cardiovascular. Entre eles, foram identificadas três variantes genéticas que partilham uma associação significativa com a periodontite. É ainda necessária mais investigação sobre os factores de predisposição genética (Christiakov et al., 2016 ; Tonetti et al., 2013 ; Aarabi et al., 2017).

Por outro lado, existem também factores de risco comuns modificáveis como o tabagismo, porque promove a inflamação, altera a resposta imunitária e compromete a saúde dos vasos sanguíneos. A diabetes mellitus, porque o mau controlo glicémico pode agravar a inflamação e comprometer a saúde periodontal e cardiovascular. A dislipidemia refere-se a níveis anormais de lípidos (principalmente triglicéridos e colesterol) no

sangue, sendo a hiperlipidemia a sua forma mais comum, particularmente nos países desenvolvidos. Os níveis baixos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL), as concentrações elevadas de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e os triglicéridos estão bem estabelecidos como factores de previsão independentes do risco de doença cardiovascular. As alterações do perfil lipídico induzidas pela infecção podem ser um mecanismo subjacente ao aumento do risco de aterosclerose em doentes com infecções crónicas. A obesidade, porque promove a inflamação sistémica e pode ter uma influência negativa na saúde periodontal e cardiovascular. O álcool, porque pode alterar a resposta imunitária do organismo, promover o crescimento de bactérias patogénicas na cavidade oral e induzir xerostomia. Por fim, o stress, que pode desregular o sistema imunitário, levando a um aumento da resposta inflamatória em todo o organismo, pode também influenciar hábitos de vida nocivos, como o consumo excessivo de álcool, o tabagismo e uma alimentação pobre em vitaminas e antioxidantes, todos eles factores de risco para a periodontite e a aterosclerose. Além disso, o stress pode aumentar a produção de certas hormonas, como o cortisol, que podem ter efeitos negativos no sistema cardiovascular, favorecendo o desenvolvimento da aterosclerose (Christiakov et al., 2016 ; Tonetti et al., 2013).

3.1.2 O mecanismo bacteriano, a via directa

As doenças cardiovasculares e a doença periodontal partilham bactérias anaeróbias comuns. Estes agentes patogénicos aumentam o risco de agregação plaquetária que pode induzir eventos tromboembólicos. As bactérias implicadas na aterosclerose e na periodontite são *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Tannerella forsythia*, e foi demonstrado que *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* estão presentes em placas ateroscleróticas promovendo a sua formação. As bactérias penetram na íntima dos vasos e invadem as células endoteliais, as células musculares lisas, os leucócitos e as plaquetas, contribuindo para a agregação plaquetária e podem induzir sinais inflamatórios que aumentam o stress oxidativo nas células endoteliais da aorta (Korazov et al., 2005; Froum et al., 2021).

A periodontite pode desempenhar um papel essencial como porta de entrada de bactérias patogénicas na circulação sanguínea. Em primeiro lugar, a periodontite leva à

formação de bolsas periodontais, espaços profundos entre os dentes e as gengivas. Estas bolsas periodontais proporcionam um ambiente favorável à colonização bacteriana patogénicas específicas, como *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, e à formação de biofilme dentário, que constitui uma fonte constante de bactérias potencialmente patogénicas, e que podem penetrar na corrente sanguínea através dos pequenos vasos sanguíneos presentes nas gengivas inflamadas e nas bolsas periodontais, resultando na disseminação bacteriana sistémica, conhecida como bacteremia, e numa resposta inflamatória sistémica, contribuindo para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose. Como resultado da inflamação crónica associada à periodontite, a permeabilidade vascular aumenta nos tecidos periodontais e permite que as bactérias presentes nas bolsas periodontais entrem na corrente sanguínea e podem ser transportadas para diferentes partes do corpo, incluindo os vasos sanguíneos dos tecidos periféricos. Os agentes patogénicos periodontais podem também atingir os tecidos vasculares por mecanismos transcelulares e perturbação física dos tecidos periodontais por escovagem, destartarização, extracções, entre outros (Offenbacher et al., 2016).

3.1.3 O mecanismo imuno-inflamatório, a via indirecta

Outro possível mecanismo que aumenta o risco cardiovascular envolve a circulação sistémica de citocinas e mediadores inflamatórios em resultado da doença periodontal. Na periodontite, a destruição dos tecidos moles e duros é causada principalmente pela resposta inflamatória do hospedeiro à colonização por agentes patogénicos gram negativos organizados em biofilmes. Os lipopolissacáridos (LPS), componentes principais da membrana externa das bactérias gram negativos, iniciam a cascata de eventos que conduzem à destruição dos tecidos periodontais. Os leucócitos polimorfonucleares (PMN) são recrutados para o local e os monócitos e macrófagos activados respondem libertando citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina IL1 e TNF- α , que activam o processo de destruição. Nesta fase, os fibroblastos, macrófagos e PMNs libertam enzimas que medeiam a reabsorção óssea, conhecidas como metaloproteinases (MMPs). Estas enzimas proteolíticas estão envolvidas na degradação da matriz extracelular durante os processos fisiológicos e patológicos de remodelação, reabsorção e formação óssea (Pussinen et al. 2022).

Na aterosclerose, o aumento das concentrações de citocinas e mediadores inflamatórios circulantes pode danificar o endotélio vascular. Os níveis de proteína C-reativa (CRP), que são mais elevados em pacientes com periodontite, nomeadamente devido à presença de grandes quantidades de *Porphyronomas gingivalis*, são considerados um marcador de aterosclerose (Froum et al. 2021).

Foram descritos vários mecanismos diferentes para a interacção inflamatória entre a aterosclerose e a periodontite (Herrera et al. 2020).

A resposta inflamatória aos agentes patogénicos periodontais não se limita apenas à lesão periodontal, onde se verifica um aumento local das citocinas inflamatórias e de outros mediadores do fluido gengival, mas também afecta outros locais do corpo. Na verdade, níveis elevados de marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, interleucinas, metaloproteínases) estão associados a um maior risco cardiovascular (Herrera et al. 2020).

Para além disso, as metaloproteínases parecem desempenhar um papel importante na ruptura da placa aterosclerótica. Estas enzimas estão envolvidas na regulação do metabolismo do tecido conjuntivo. As lesões periodontais estão associadas à destruição do tecido conjuntivo e, por isso, interferem nos níveis de metaloproteínases (Herrera et al. 2020).

O óxido nítrico é um vasodilatador natural produzido pelas células endoteliais e pelas plaquetas que regulam a função endotelial. Um aumento do stress oxidativo resultante da inflamação tem um impacto directo nos níveis de óxido nítrico. O tratamento da inflamação e, por conseguinte, a redução dos níveis de óxido nítrico, ajuda a melhorar os níveis de óxido nítrico e promove melhores defesas antioxidantes contra a aterosclerose (Machado et al. 2021).

Os factores trombóticos e hemostáticos influenciam a inflamação. Os eventos trombóticos e a agregação plaquetária desempenham um papel importante na etiopatogénese da doença cardiovascular, desde o desenvolvimento da placa aterosclerótica até à ocorrência de eventos adversos. Um desequilíbrio entre a coagulação

e a fibrinólise pode levar a um estado pró-trombótico e à disfunção endotelial. Vários factores hemostáticos têm sido associados ao início e à promoção da aterosclerose, incluindo o fibrinogénio, o factor de von Willebrand, o activador do plasminogénio tecidular e as plaquetas. Níveis elevados de fibrinogénio sérico aumentam a viscosidade do sangue e favorecem a formação de trombos. Em pacientes com periodontite, os níveis de fibrinogénio são elevados. O tratamento periodontal diminui os níveis séricos de fibrinogénio e de proteína C-reactiva (López et al. 2012).

Uns níveis elevados de imunoglobulina G (IgG) contra *P. gingivalis* são comuns em pacientes com periodontite. Os pacientes diagnosticados com doença cardiovascular também têm níveis elevados de IgG contra antígenos de superfície celular de periodontopatógenos, como *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* e *Prevotella intermedia*. Observa-se uma presença de níveis mais elevados de anticorpos séricos de imunoglobulina A (IgA) e IgG para *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *Campylobacter rectus* e *F. nucleatum* em pacientes com periodontite (Herrera et al. 2020).

A *P. gingivalis* exprime vários factores de virulência, como a hemaglutinina A, que desempenham um papel importante na ligação bacteriana e na invasão das células hospedeiras. Experiências *in vitro* mostraram que certas estirpes bacterianas de *P. gingivalis*, têm uma maior capacidade de aderir e invadir as células endoteliais da artéria coronária humana, sugerindo que a hemaglutinina A poderia ajudar a *P. gingivalis* a invadir os tecidos vasculares (Herrera et al. 2020).

A adiponectina é uma proteína circulante produzida pelos adipócitos que regula o metabolismo dos lípidos e da glicose e desempenha um papel protector no desenvolvimento e progressão das lesões ateroscleróticas, devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Os doentes com diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio apresentam níveis circulantes de adiponectina significativamente mais baixos do que os doentes saudáveis. Verificou-se que os níveis salivares e séricos de adiponectina estavam aumentados em indivíduos com melhor saúde oral e um maior número de dentes, sugerindo que uma saúde oral adequada pode promover a produção de adiponectina e o seu papel protector como anti-inflamatório (Ebersole et al. 2017).

Por conseguinte, é essencial controlar a inflamação na área periodontal para manter uma boa saúde oral. Os níveis de proteína C-reativa são mais elevados nos doentes com periodontite do que nos doentes saudáveis. Os efeitos do tratamento periodontal mostram uma associação entre o controlo da inflamação periodontal, uma redução significativa dos níveis de PCR e uma melhoria da saúde cardiovascular (Demmer et al. 2013, Machado et al. 2021).

3.1.4 Resposta imunitária alterada

Outra hipótese que liga a doença ateromatosa às patologias periodontais é uma alteração da resposta imunitária, tanto inata como adaptativa. A resposta imunitária desempenha um papel fundamental na defesa contra as infecções bacterianas, incluindo as envolvidas na doença periodontal. Na doença periodontal, as bactérias presentes na placa dentária desencadeiam uma resposta inflamatória nos tecidos periodontais. No entanto, em alguns indivíduos, podem ocorrer anomalias na resposta imunitária, o que pode predispor para a susceptibilidade à doença periodontal. Da mesma forma, as alterações na resposta imunitária podem também desempenhar um papel no desenvolvimento da doença ateromatosa. As anomalias na resposta imunitária inata e adaptativa podem contribuir para o início e a progressão da aterosclerose. Os factores genéticos e ambientais podem influenciar a forma como o sistema imunitário responde à presença de bactérias periodontais e lípidos nas placas ateroscleróticas (Hajishengallis et al., 2014).

Na doença periodontal, os polimorfismos genéticos podem afectar a função das células imunitárias, como os neutrófilos e os linfócitos, resultando numa resposta imunitária alterada e numa capacidade reduzida de eliminar as bactérias. Além disso, desequilíbrios em diferentes subpopulações de linfócitos, como as células T reguladoras, podem influenciar a inflamação local e a progressão da doença periodontal. No contexto da doença ateromatosa, as alterações na resposta imunitária podem levar a uma resposta inflamatória excessiva ou inadequada aos lípidos presentes nas placas ateromatosas. Isto pode levar a um aumento da activação de células imunitárias, tais como macrófagos e células dendríticas, e a um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias.

Esta resposta imunitária desequilibrada pode favorecer a formação e a progressão das placas ateroscleróticas (Libby, 2017).

É importante referir que as alterações na resposta imunitária podem ser influenciadas por factores genéticos, como os polimorfismos genéticos relacionados com a imunidade, bem como por factores ambientais, como a exposição a agentes patogénicos periodontais e outros estímulos inflamatórios. Além disso, as condições sistémicas, como a diabetes, a obesidade e o tabagismo, também podem ter um impacto na resposta imunitária e na susceptibilidade à doença periodontal e à aterosclerose (Hajishengallis et al., 2020).

3.2 Os efeitos do tratamento

No que diz respeito à prevenção primária, um estudo demonstrou que um aumento do número de lesões de cárie dentária, a presença de periodontite e um maior número de dentes perdidos estavam associados a um risco acrescido de futuros eventos cardiovasculares importantes (morte, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral). A escovagem diária adicional dos dentes e a limpeza profiláctica regular por um profissional estão associadas a uma incidência reduzida de eventos cardiovasculares (Park et al., 2019).

O papel das estatinas na prevenção de doenças cardiovasculares através da redução do colesterol LDL tem sido estudado. Alguns estudos têm procurado demonstrar os benefícios das estatinas no tratamento da doença periodontal, sugerindo que os pacientes que tomam estatinas têm um menor risco de periodontite (Sanz et al. 2020, Muniz et al. 2018).

No que respeita a um aumento do risco cardiovascular na sequência de um tratamento periodontal não cirúrgico, um grupo de peritos concluiu que não existe qualquer risco. Do mesmo modo, em pacientes com risco cardiovascular, o tratamento periodontal pode ser efectuado sem aumentar esse risco, em conformidade com as recomendações profissionais. No entanto, é de salientar que a terapia de *full mouth* pode activar uma resposta inflamatória sistémica com disfunção endotelial transitória. O efeito remoto sobre as células endoteliais não é observado quando o tratamento periodontal é

efectuado por quadrante em várias sessões espaçadas, com um número limitado de dentes a serem tratados em cada sessão (Graziani et al. 2015).

A periodontite é uma doença inflamatória crónica que pode contribuir para a inflamação sistémica, um factor de risco para a aterosclerose. O tratamento da periodontite, como a destartarização e o alisamento radicular, bem como a manutenção da higiene oral, pode reduzir a inflamação e os marcadores inflamatórios no organismo, o que pode ter um efeito benéfico na aterosclerose (Sanz et al. 2020, Muniz et al. 2018).

A periodontite pode afectar a função endotelial, que desempenha um papel crucial na saúde vascular, estudos demonstraram que o tratamento da periodontite pode melhorar a função endotelial, o que pode ajudar os vasos sanguíneos a dilatar, reduzir a inflamação e melhorar o fluxo sanguíneo, ajudando assim a prevenir a aterosclerose (Graziani et al. 2015).

A periodontite está também associada a um aumento do stress oxidativo, um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade do organismo para os neutralizar, que pode danificar as células e os tecidos, incluindo as paredes dos vasos sanguíneos. O seu tratamento pode reduzir o stress oxidativo e promover um ambiente mais favorável à saúde vascular (Park et al., 2019).

Os estudos preliminares sugerem que o tratamento da periodontite pode ter um impacto no perfil lipídico, em particular reduzindo os níveis de colesterol total e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) oxidadas, que são factores de risco importantes para a aterosclerose (Sanz et al. 2020, Muniz et al. 2018).

A espessura da íntima-média da artéria carótida comum é uma medida não invasiva utilizada para avaliar o estado das paredes das artérias. Um aumento da espessura da íntima-média é considerado um sinal precoce de aterosclerose e pode ser um preditor do risco de doença cardiovascular. O tratamento da periodontite foi associado a uma redução da espessura da íntima-média da artéria carótida comum, que sugere um efeito benéfico do tratamento da periodontite na progressão da aterosclerose (Lafon et al., 2017).

A endotoxina, a proteína C-reativa, o factor de necrose tumoral alfa e a interleucina-6 são marcadores de inflamação sistémica e desempenham um papel no desenvolvimento da aterosclerose e de outras doenças inflamatórias. O tratamento da periodontite crónica resultou numa redução significativa dos níveis circulantes de endotoxina, proteína C-reativa, factor de necrose tumoral alfa e interleucina-6. Estes resultados indicam que o tratamento da periodontite pode reduzir a inflamação sistémica em pacientes com esta doença periodontal (Graziani et al. 2015).

II. CONCLUSÃO

A periodontite e a aterosclerose estão intimamente ligadas, partilhando factores de risco comuns, tais como a inflamação sistémica e o stress oxidativo. Além disso, estudos epidemiológicos demonstraram uma associação significativa entre a presença de periodontite e o desenvolvimento e progressão da aterosclerose, bem como eventos cardiovasculares adversos.

A exploração dos mecanismos patogénicos ao longo dos últimos anos revelou que a inflamação crónica presente na periodontite pode levar à disfunção endotelial, favorecendo assim a acumulação de placas ateroscleróticas. 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.

O tratamento da periodontite tem mostrado resultados promissores na redução da inflamação sistémica, na melhoria da saúde vascular e na redução da espessura da íntima-média da artéria carótida comum, todos eles importantes marcadores de aterosclerose, realçando a importância de um tratamento precoce e eficaz da periodontite para prevenir e atenuar os riscos associados à aterosclerose.

No entanto, apesar dos progressos efectuados, subsistem ainda questões e é necessária mais investigação. É essencial uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares e celulares específicos envolvidos na interacção entre a periodontite e a aterosclerose. Para além disso, são necessários estudos longitudinais em larga escala e ensaios clínicos para avaliar os efeitos a longo prazo do tratamento da periodontite nos resultados cardiovasculares.

Uma abordagem interdisciplinar 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 perspectivas para a saúde cardiovascular.

III. BIBLIOGRAFIA

1. Albandar, J. M., Susin, C., & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus : Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S171—S189. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12947>
2. AlJehani, Y. A. (2014). Risk Factors of Periodontal Disease : Review of the Literature. *International Journal of Dentistry*, 2014, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2014/182513>
3. Antonini R, Cancellier K, Kozuchovski Ferreira G, Scaini G, Streck E. (2013). Fisiopatologia da doença periodontal, *Revista Inova Saúde*, Criciúma, vol.2, 90-107.
4. Badimon, L., & Vilahur, G. (2014). Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture (Review). *Journal of Internal Medicine*, 276, 618-632.
5. Baradaran, A. (2012). Lipoprotein(a), type 2 diabetes and nephropathy ; the mystery continues. *Journal of Nephrology*, 1(3), 126–129. <https://doi.org/10.5812/nephrothol.8107>
6. Bartold, P. M., & Van Dyke, T. E. (2013). Periodontitis : a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts. *Periodontology 2000*, 62(1), 203–217. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2012.00450.x>
7. Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R., & Falk, E. (2014). Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation Research*, 114(12), 1852-1866. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.
8. 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(Suppl 20), S130– S148. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12944>
9. Borges, I., Faveri, M., Figueiredo, L. C., Duarte, P. M., Retamal-Valdes, B., Montenegro, S. C. L., & Feres, M. (2017). Different antibiotic protocols in the treatment of severe chronic periodontitis : A 1-year randomized trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(8), 822–832. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12721>
10. Bouchard, P. (2014). Parodontologie et dentisterie implantaire. Volume 1, Médecine parodontal. Lavoisier médecine Sciences. (Odontologie; vol. 1), 153-277.

11. Casais, P. M. M., Moreira, I. S., Moreira, L. G. P., Ribeiro, É. D. P., & Rapp, G. E. (2018). Placa bacteriana dental como um biofilme. *Revista da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia*, 43(1), 61-65. <https://doi.org/10.9771/revfo.v43i1.14485>
12. 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>
13. Chapple ILC, Mealey BL, Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, et al. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol*. 245(S20):S68-77.
14. 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), 74–84. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-d-17-00053>
15. Chistiakov, D. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2016). Links between atherosclerotic and periodontal disease. *Experimental and Molecular Pathology*, 100(1), 220-235.
16. Chistiakov, D. A., Orekhov, A. N., & Bobryshev, Y. V. (2016). Treatment of cardiovascular pathology based on atherosclerosis pathogenesis. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 415. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00415>.
17. Clark, D., & Levin, L. (2016). Non-surgical management of tooth hypersensitivity. *International Dental Journal*, 66(5), 249–256. <https://doi.org/10.1111/idj.12247>
18. Cohen-Loro, Y. (2020). Stratégies de la flore paropathogène et maladies systémiques : une double parade, classification fonctionnelle de la maladie parodontale et phyto-aromathérapie. *Données actuelles*. 1-35. hal-02543752
19. Costa M. A., Garcia-Lopes M. G. (2013). Arterial stiffness: a brief review. *Acta medica portuguesa*, 26(2), 157-162.
20. Derrickson B., Tortora G. J. (2022). Anatomie et physiologie humaines (6eme edition). De Boeck Supérieur.

21. Ebersole JL, Kryscio RJ, Campbell C. (2017). Salivary and serum adiponectin and C-reactive protein levels in acute myocardial infarction related to body mass index and oral health. *J Periodontal Res.*, 52(3), 419-427.
22. Froum SJ, Hengjeerajaras P, Liu KY, Maketone P, Patel V, Shi Y. (2021). The Link Between Periodontitis/Peri-implantitis and Cardiovascular Disease: A Systematic Literature Review. *Int J Periodontics Restorative Dent.*, 40(6), 229-233.
23. Graziani, F., Cei, S., Orlandi, M., Gennai, S., Gabriele, M., Filice, N., D'Aiuto, F. (2015). Acute phase response following full-mouth versus quadrant non-surgical periodontal treatment: A randomized clinical trial, 2015, *Journal of Clinical Periodontology*, 42, 843–852
24. Hajishengallis, G., & Chavakis, T. (2020). Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology*, 21(7), 426–440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>
25. Hajishengallis, G. (2014). Periodontitis : from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 15(1), 30–44. <https://doi.org/10.1038/nri3785>
26. Heller G, Bonafe A, Gibert P, Orti. (2021). Classification des maladies et des affections parodontales et péri-implantaires. Encyclopédie Médico-Chirurgicale EMC, Elsevier SAS, Paris, 10.1016/S1877- 7864(20)92823-9 . hal-03372795
27. Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M. (2018). Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *J Periodontol.* 89(Suppl 1):S85-102.
28. Huck O., Buxeraud J. (2016). Prévention des gingivites et des parodontites. *Actualités Pharmaceutiques*. Volume 55. Issue 560. Pages 49-52. ISSN 0515-3700.
29. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 89(Suppl 1):S237-48.
30. Kilian, M., Chapple, I. L. C., Hannig, M., Marsh, P. D., Meuric, V., Pedersen, A. M. L., Tonetti, M. S., Wade, W. G., & Zaura, E. (2016). The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *British Dental Journal*, 221(10), 657–666. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.865>

31. Knight, E. T., Liu, J., Seymour, G. J., Faggion Jr., C. M., & Cullinan, M. P. (2016). Risk factors that may modify the innate and adaptive immune responses in periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 71(1), 22-51. <https://doi.org/10.1111/prd.12110>.
32. Kozarov, E. V., Dorn, B. R., Shelburne C. E., Dunn, W. A. Jr, & Progulske-Fox. (2015). A, Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25, 17–18.
33. 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* (Berlin, Germany: 1985), 50(5), 370–376. <https://doi.org/10.3290/j.qi.a42292>
34. 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), 397–398. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a44728>
35. Lafon, A. et al. (2017). Periodontal treatment and common carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 266, 212-219.
36. Lamont RJ, Hajishengallis GM, Jenkinson HF (2013). Oral Microbiology and Immunology. Washington, DC, USA: ASM Press.
37. Lang, NP, Bartold, PM. (2018). Periodontal health. *J Periodontol*, 89(Suppl 1), 9-16. <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517>
38. Larsson, L., Castilho, R. M., & Giannobile, W. V. (2015). Epigenetics and Its Role in Periodontal Diseases : A State-of-the-Art Review. *Journal of Periodontology*, 86(4), 556–568. <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140559>
39. Libby, P. (2017). Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(18), 2278-2289.
40. Loos, BG, Van Dyke, TE. (2020). The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontal 2000*, 83, 26– 39. <https://doi.org/10.1111/prd.122945>.

41. López, N. J., Quintero, A., Casanova, P. A., Ibieta, C. I., Baelum, V., & López, R. (2012). Effects of Periodontal Therapy on Systemic Markers of Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome : A Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*, 83(3), 267–278. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110227>
42. Ma, Y., & Li, Y. (2020). Advances in the understanding of molecular mechanisms underlying atherosclerotic plaque rupture. *Cardiology Research and Practice*, 2020, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2020/6519780>
43. Machado, V., Botelho, J., Escalda, C., Hussain, S. B., Luthra, S., Mascarenhas, P., Orlandi, M., Mendes, J. J., & D’Aiuto, F. (2021). Serum C-Reactive Protein and Periodontitis : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.706432>
44. Mahasneh S., Mahasneh A. (2017). Probiotics : A Promising Role in Dental Health. *Dent J*. 2017 Sep 27;5(4):26.
45. Mann, D. (2020). Atherosclerosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441914/>
46. Marchesan JT, Girnary MS, Moss K, Monaghan ET, Egnatz GJ, Jiao Y, Zhang S, Beck J, Swanson KV. (2020). Role of inflammasomes in the pathogenesis of periodontal disease and therapeutics. *Periodontol 2000*.82(1):93-114
47. Mascari R, Vezzeti A, Orofino C, Byrd A, Hicklin D, Nichols C, Curtis J, Sen S. (2021). Periodontal Disease Association with Large-Artery Atherosclerotic Stroke. *J Neurol Disord Stroke*, 8(1), 1173.
48. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. (2018). Optimal dose and duration of amoxicillin-plus-metronidazole as an adjunct to non-surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Periodontol*, 45, 56–67.
49. 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), 91–99. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.150389>
50. Moutsopoulos, N. M., Konkel, J., Sarmadi, M., Eskin, M. A., Wild, T., Dutzan, N., (2014). Defective Neutrophil Recruitment in Leukocyte Adhesion Deficiency Type I Disease Causes Local IL-17-Driven Inflammatory Bone Loss. *Science Translational Medicine*, 6(229), 229ra40. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007696>

51. Naghavi, M., Libby, P., Falk, (2019). From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*, 108(15), 1772-1778. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000087481.55887.C9>
52. Nayer A, Asif A. (2013). Idiopathic membranous nephropathy and anti-phospholipase A2 receptor antibodies. *J Nephropathol* 2013;2:214-6.
53. Nayer A, Ortega LM. (2014). Catastrophic antiphospholipid syndrome: A clinical review. *J Nephropathol*, 3, 9-17.
54. Nevins, M., Kim, S.-W., Camelo, M., Sanz Martin, I., Kim, D., & Nevins, M. (2014). A Prospective 9-Month Human Clinical Evaluation of Laser-Assisted New Attachment Procedure (LANAP) Therapy. *The International Journal of Periodontics & ; Restorative Dentistry*, 34(1), 21–27. <https://doi.org/10.11607/prd.1848>
55. Norderyd O, Koch G, Papias A. (2015). Oral health of individuals aged 3-80 years in Jonkoping, Sweden during 40 years (1973-2013). II. Review of clinical and radiographic findings. *Swed Dent J*, 39, 69-86.
56. Offenbacher, S., Beck, J. D., Moss, K. L., & Barros, S. P. (2016). Rethinking periodontal inflammation. *Journal of Periodontology*, 87(4s), S33-S47.
57. Ostadal, P., Alan, D., Hajkova, J., & Taborsky, M. (2019). Current options for the treatment of atherosclerosis. *Journal of applied biomedicine*, 17(3), 161-170.
58. Ower P. (2019). New Classification System for Periodontal and Peri-implant Diseases. *Dental Update*.46:8-11.
59. Papantonopoulos, G., Takahashi, K., Bountis, T., & Loos, B. G. (2013). Using cellular automata experiments to model periodontitis : a first step towards understanding the nonlinear dynamics of the disease. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 23(03), 1350056. <https://doi.org/10.1142/s0218127413500569>
60. Park, S.-Y., Kim, S.-H., Kang, S.-H., Yoon, C.-H., Lee, H.-J., Yun, P.-Y., Youn, T.-J., & Chae, I.-H. (2018). Improved oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease : a population-based study from Korea. *European Heart Journal*, 40(14), 1138–1145. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy836>
61. Pelletier, M., Maggi, L., Micheletti, A., Lazzeri, E., Tamassia, N., Costantini, C., (2013). Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood*, 115(2), 335–343. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-216085>
62. Popova, C., Dosseva-Panova, V., & Panov, V. (2013). Microbiology of Periodontal Diseases. A Review. *Biotechnology & ; Biotechnological Equipment*, 27(3), 3754–3759. <https://doi.org/10.5504/bbeq.2013.00>

63. Pussinen, P. J., Kopra, E., Pietiäinen, M., Lehto, M., Zaric, S., Paju, S., & Salminen, A. (2022). Periodontitis and cardiometabolic disorders : The role of lipopolysaccharide and endotoxemia. *Periodontology 2000*, 89(1), 19–40. <https://doi.org/10.1111/prd.12433>
64. Rafieian-Kopaei M, Baradaran A. (2013). Combination of metformin with other antioxidants may increase its 30. renoprotective efficacy. *J Renal Inj Prev*, 2, 35-36.
65. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. (2014). Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. Aug;5(8):927-46. PMID: 25489440; PMCID: PMC4258672.
66. Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Douidi, M., Baradaran, A., & Nasri, H. (2014). Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *International journal of preventive medicine*, 5(8), 927–946.
67. Reinhardt, J., Balbierz, M., Schultz, C., Simetich, B., & Beatty, M. (2019). Effect of Tooth-Whitening Procedures on Stained Composite Resins. *Operative Dentistry*, 44(1), 65–75. <https://doi.org/10.2341/17-301-1>
68. Ribeiro, A.C., Portela, M.C., & de Souza, L.C. (2018). Nutritional Intervention in Atherosclerosis: A Systematic Review. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 111(4), 546-553. <https://doi.org/10.5935/abc.20180049>
69. Sanz, M., Del Castillo, A. M., Jepsen, S., Gonzalez-Juanatey, J. R., D’Aiuto, F., Bouchard, P., Chapple, I., Dietrich, T., Gotsman, I., Graziani, F., Herrera, D., Loos, B., Madianos, P., Michel, J. B., Perel, P., Pieske, B., Shapira, L., Schechter, M., Tonetti, M., ... Wimmer, G. (2020). Periodontitis and Cardiovascular Diseases. Consensus Report. *Global Heart*, 15(1), 1. <https://doi.org/10.5334/gh.400>
70. Sardi, J. C. O., Duque, C., Mariano, F. S., Peixoto, I. T. A., Höfling, J. F., & Gonçalves, R. B. (2010). Candida spp. in periodontal disease : a brief review. *Journal of Oral Science*, 52(2), 177–185. <https://doi.org/10.2334/josnusd.52.177>
71. Schenkein, H. A., Papapanou, P. N., Genco, R., & Sanz, M. (2020). Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 90–106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>
72. Sculean A., Stavropoulos, A., Bertl, K., & Kantarci, A. (2022). Regenerative Periodontal Therapy in Intrabony Defects and Long-Term Tooth Prognosis. *Dental clinics of North America*, 66(1), 103–109. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2021.09.002>

73. Shiferaw, F., Tessema, F., Kassa, G. M., & Alemu, K. (2020). Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Factors Among Ethiopian Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health*, 53(6), 363-374.
74. Silverthorn, D. U. (2015). *Human Physiology: An Integrated Approach* (7th ed.). Pearson.
75. Slazhneva, E., Tikhomirova, E., Tsarev, V., Orekhova, L., Loboda, E., & Atrushkevich, V. (2022). *Candida* species detection in patients with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Dental Research*, 8, 1354–1375. <https://doi.org/10.1002/cre2.635>
76. Slots, J. (2015). Periodontal herpesviruses : prevalence, pathogenicity, systemic risk. *Periodontology 2000*, 69(1), 28–45. <https://doi.org/10.1111/prd.12085>
77. Steffens, J. P., & Marcantonio, R. A. C. (2018). ClassificaçãodasDoenças e CondiçõesPeriodontais e Peri-implantares 2018 : GuiaPrático e Pontos-Chave. *Revista de Odontologia da UNESP*, 47(4), 189-197. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.04704>
78. Tabas, I., Bornfeldt, K. E. (2016). Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circulation research*, 118(4), 653-667. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306256.
79. Tavafi M. (2013). Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. *Journal of renal injury prevention*, 2(2), 59–62. <https://doi.org/10.12861/jrip.2013.20>
80. Teixeira, G., Sá Pinto, P., Silva, I., Gonçalves, J., Teixeira, S., Rego, D., Ferreira, V., Antunes, I., Veiga, C., Mendes, D., Teles, P., Matos, A., & Almeida, R. (2019). Carotid endarterectomy: guidelines versus real-world practice. *Angiologia E Cirurgia Vascular*, 15(2), 49–57. <https://doi.org/10.48750/acv.273>
81. 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, S149—S161. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12945>
82. 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 Suppl), S24–S29. <https://doi.org/10.190>

83. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN. (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 89 Suppl 1:S46-S73
84. Van Dyke, T. E., & Sima, C. (2019). Understanding resolution of inflammation in periodontal diseases : Is chronic inflammatory periodontitis a failure to resolve ? *Periodontology 2000*, 82(1), 205–213. <https://doi.org/10.1111/prd.12317>
85. Widmaier, E. P., Raff, H., & Strang, K. T. (2014). *Vander's human physiology: The mechanisms of body function.* (13th ed.). McGraw-Hill.
86. Wong, N. D. (2014). Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nature reviews. Cardiology*, 11(5), 276–289. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.26>
87. World Health Organization. Constitution of WHO: Principles. <http://www.who.int/about/mission/en>. Accessed March 26, 2018.
88. Wu, C. (2020). Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus - BMC Oral Health. BioMed Central.
89. Yusuf, S., Rangarajan, S., Teo, K., Islam, S., Li, W., Liu, L., ... & Dagenais, G. (2014). Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *New England Journal of Medicine*, 371(9), 818-827. doi: 10.1056/NEJMoa1311890
90. Zhao XQ. (2020). Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Experimental and clinical cardiology*, 7(1), 40–53.