CAPÍTULO 75

PERIODONTITE RELACIONADA ÀS DOENÇAS CARDIOVASCULARES: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

DOI 10.4322/978-65-995353-2-1.c75

Tanise de Lima Tadielo¹, João Victor de Lara Brum Pedroso², Julia Wolfart Hindi³,
Pedro Afonso Alves de Oliveira⁴, Natália Boessio Tex de Vasconcellos⁵

¹Universidade Federal de Santa Maria, (tanise.tadielo@acad.ufsm.br)

²Universidade Federal de Santa Maria, (joao-victor.brum@acad.ufsm.br)

³Universidade Federal de Santa Maria, (julia.hindi@acad.ufsm.br)

⁴Universidade Federal de Santa Maria, (pedro.oliveira@acad.ufsm.br)

⁵Universidade Federal de Santa Maria, (natisom_vasconcellos@hotmail.com)

RESUMO

Objetivo: Investigar e analisar a literatura disponível acerca dos aspectos que relacionam doenças periodontais às doenças cardiovasculares (DCV). **Método:** Desenvolveu-se revisão integrativa de literatura, realizada nas bases de dados Lilacs, SciELO e PubMed por meio da associação entre os Descritores em Ciências da Saúde “Doenças Cardiovasculares” [AND] “Periodontite”, bem como seus equivalentes nos idiomas inglês e espanhol. Após aplicação dos critérios de inclusão, exclusão e leitura dos textos na íntegra, foram selecionados seis artigos. **Resultados:** Os seis estudos inferem relação entre periodontite e DCV. Um dos estudos inferiu que a periodicidade das consultas odontológicas é fator inversamente proporcional ao impacto da doença. Evidenciou-se ainda a influência da gravidade da periodontite - moderada e grave - a maiores riscos de infarto agudo do miocárdio, doenças valvulares e isquêmicas, bem como seus vínculos a fatores sociais, comportamentais e familiares. Além disso, observou-se que DCV e periodontite agravam suas condições mutuamente. **Conclusão:** A síntese dos resultados sugere associação entre doença periodontal e DCV. Verificou-se que fatores como estilo de vida, escolaridade, tabagismo, etilismo, IMC, elementos sociais, comportamentais e familiares aumentam o risco de acometimento. Ademais, a gravidade da doença periodontal possui relação diretamente proporcional aos maiores riscos de DCV. Entretanto, eventos que justifiquem relação de causa e consequência ainda são pouco definidos.

Palavras-chave: Periodontite; Doenças Cardiovasculares; Saúde.

Área Temática: Ciências da Saúde.

E-mail do autor principal: tanise.tadielo@acad.ufsm.br

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no Brasil, responsáveis por quase um terço dos óbitos no país, quando não contabilizadas causas externas (MASSA et al., 2019). Entre os fatores de risco predisponentes ao desenvolvimento de DCV, destacam-se: alto colesterol sérico total, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade avaliada pelo Índice de Massa Corporal (IMC) e inflamação crônica de qualquer fonte (MA et al., 2019; YUSUF et al., 2020).

A microbiota bucal é constituída por mais de 500 espécies microbianas diferentes: o desequilíbrio entre sistema imune e virulência gera infecções oportunistas (NOGUERA-JULIAN et al., 2017). Conceitua-se periodontite como doença inflamatória crônica, de extensão localizada e induzida por bactérias, que danifica o tecido conjuntivo e osso que suportam os dentes (CZESNIKIEWICZ-GUZIK et al., 2019). Uma característica importante da periodontite é a presença de leucocitose: marcadores pró-inflamatórios – proteína C reativa (PCR) e citocinas leucocitárias, como as interleucinas (IL-1 e IL-6), prostaglandinas (PGE2) e o fator de necrose tumoral (TNF) – são úteis para a predição do risco cardiovascular elevado nos indivíduos de meia-idade. (RAMOS et al., 2009; ROCHA et al., 2020).

Nesse sentido, observa-se que a periodontite apresenta fatores de risco em comum às DCV, principalmente relacionados a doenças crônicas e fatores psicossociais (KOO; HONG, 2018).

A fim de diagnosticar a periodontite, avalia-se, durante o exame clínico periodontal, os parâmetros clínicos de profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, perda de inserção, sendo que há a avaliação destas características nos sítios méso-vestibular, méso-lingual, disto-vestibular, disto-lingual, vestibular e lingual de cada dente (MAKINO-OI et al., 2017). Avaliam-se os índices gengival e de placa, que estabelece o estado de higiene bucal: examinam-se depósitos de biofilme nas superfícies vestibular, mesial, distal e lingual de cada dente (YAGNIK; MAHENDRA; KURIAN, 2019).

Estudos demonstram que a periodontite crônica ocorre de maneira mais corriqueira em homens, o que pode estar mais relacionado a menos visitas aos dentistas e piores hábitos de higiene bucal quando comparados às mulheres. Idade maior de 55 anos, presença de doença sistêmica, baixa escolaridade e presença de placa visível também estão associados a uma maior prevalência da condição crônica (EKE et al., 2018; TEIXEIRA et al., 2019). Ademais, a

periodontite acarreta importantes distúrbios estéticos, funcionais, psicológicos e sociais ao paciente (FULLER et al., 2020; RAWLINSON et al., 2021).

A periodontite, portanto, não deve ser negligenciada como fator de risco ao desenvolvimento de afecções sistêmicas. Sua associação com DCV é de grande valia para a prática médica e atenção integral à saúde. Sendo assim, objetiva-se investigar e analisar a literatura disponível acerca dos aspectos que relacionam ambos os distúrbios.

2 MÉTODO

Desenvolveu-se uma revisão integrativa de literatura. Dessa forma, elaborou-se uma questão de pesquisa, seguida de amostragem da literatura e coleta de dados. Após a obtenção do material, foram analisados os dados da revisão e discutidos criticamente seus resultados (SOUSA et al., 2017).

Em prosseguimento às etapas deste desenho metodológico, a amostragem e coleta de dados foi realizada nas bases de dados Lilacs, SciELO e PubMed por meio da associação entre os Descritores em Ciências da Saúde “Doenças Cardiovasculares” [AND] “Periodontite”, bem como seus equivalentes nos idiomas inglês e espanhol. Foram incluídos estudos primários (observacionais ou de intervenção) disponíveis na íntegra que apresentassem evidências da relação entre DCV e periodontite. Além disso, os estudos deveriam ter sido publicados nos últimos dois anos, ou seja, de janeiro de 2020 até julho de 2021. Foram excluídos estudos de revisão, cartas ao editor, estudos duplicados, cujo tema divergisse do proposto e aqueles que não apresentaram consenso entre os avaliadores.

A partir dos critérios de inclusão e exclusão, os estudos selecionados foram avaliados em pares. Pautou-se a relevância e qualidade do estudo, bem como sua importância para a ciência. As condições de dúvidas ou falta de descrição dos critérios foram discutidas em consenso pelos avaliadores. Todos os dados encontrados foram analisados e posteriormente documentados no decorrer desta escrita.

A amostra inicial foi composta por 1233 estudos. Após a aplicação do filtro para selecionar artigos de 2020 até 2021, restaram 153. Seguindo a seleção a partir da leitura de título e resumo, restaram 13 estudos. Após leitura dos textos na íntegra, foram selecionados seis estudos para comporem a revisão. A síntese dessas etapas pode ser visualizada na Figura 1.

Figura 1. Esquema de seleção dos estudos.

Fonte: Autores, 2021.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As publicações acerca da temática Periodontite – Doenças Cardiovasculares são significativamente numerosas nas bases de dados científicas. No entanto, há necessidade de pesquisas técnicas que investiguem os fatores pré-existent, de risco e desfechos clínicos dos pacientes assistidos, suplementando estudos anteriores. Os trabalhos selecionados delineiam ensaios de coorte, caso controle e transversal, publicados no idioma inglês, externados na França (1), Paquistão (1), Brasil (1), Coreia do Sul (1), República da Coreia (1) e Tailândia (1).

Carra, et al. (2021) visavam averiguar a associação entre periodontite e hipertensão arterial. Neste estudo, a saúde intraoral influenciou na alteração maléfica da hipertensão, com registro de 21 óbitos. Fatima, et al (2020), objetivaram efetuar a ligação entre periodontite e doenças cardiovasculares; os resultados apontam relação com infarto agudo do miocárdio, cardiomiopatias, doenças valvulares e isquêmicas. As análises de Gomes-Filho, et al. (2020) relacionaram os níveis de gravidade da afecção periodontal e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), considerando situações de edentulismo e sangramento.

Byon, et al (2020), buscaram resultados para doença periodontal e Doença Cardiovascular Aterosclerótica (ACVD), em que a patologia periodontal aumenta as chances de ACVD em 1,05-1,13. O trabalho de Byun, et al. (2020) interrelacionou periodontite e Doença

Cardiovascular (DCV) a partir do microbioma oral; os efeitos resultantes foram de prevalência de Acidente Vascular Cerebral (AVC) em 1,16-1,57, elevando o risco conforme a idade, assim como nos casos de isquemia do coração. Tiensripojarn et al. (2021), avaliaram periodontite e incidência de Doenças Cardiovasculares (DCV) em adultos, obtendo resultados em manifestações leves, moderadas e graves de doença periodontal.

A partir da leitura completa dos artigos, os dados gerais e principais resultados relacionados à relação Periodontite-Doença Cardiovascular foram sintetizados através da formulação dos Quadro 1 e Quadro 2.

Quadro 1 – Descrição dos estudos a partir dos autores e ano de publicação, local, título e objetivos.

Autor	Local	Título	Objetivos
Carra, et al. (2021)	França	Self-reported periodontal health and incident hypertension: longitudinal evidence from the NutriNet-Santé e-cohort	Investigar a hipótese de associação entre periodontite e hipertensão arterial.
Fatima, et al. (2020)	Paquistão	Periodontitis is a risk factor for developing cardiovascular diseases	Desvendar a ligação entre periodontite e doenças cardiovasculares.
Gomes-Filho, et al. (2020)	Brasil	Severe and moderate periodontitis are associated with acute myocardial infarction	Analisar a relação dos níveis de gravidade de periodontite e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM).
Byon, et al. (2020)	Coréia do Sul	Association of Periodontitis with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Nationwide Population-based Retrospective Matched Cohort Study	Averiguar a ligação de periodontite e o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica (ACVD).
Byun, et al. (2020)	República da Coréia	Cross-Sectional Analysis of the Association between Periodontitis and Cardiovascular Disease Using the Korean Genome and Epidemiology Study Data	Interrelacionar periodontite e doença cardiovascular (DCV), com estudos de microbioma oral na periodontite e DCV.
Tiensripojarn, et al. (2021)	Tailândia	Periodontitis is associated with cardiovascular diseases: A 13-year study	Avaliar a associação entre periodontite e incidência de doenças cardiovasculares (DCVs) em adultos tailandeses.

Fonte: Autores, 2021.

Quadro 2 – Descrição dos estudos a partir das amostras estudadas e principais resultados.

Estudo	Amostra	Principais Resultados
Carra et al. (2021)	O estudo foi composto por 32.285 participantes. Destes, 78,5% eram do sexo feminino e 21,5% representavam os homens. Média de 45,79 de idade (DP 13,87)	Durante os 91,5 meses da pesquisa, houve 2116 casos de hipertensão arterial (6,6%). A relação entre saúde periodontal, a qual inclui número de dentes, perda óssea alveolar e presença de afecção gengival mostrou relação com hipertensão de frequência mPESS de 5. No decorrer da análise 21 (0,1%) dos indivíduos vieram a óbito. Além disso, os resultados de mPESS iguais a 5 foram parâmetros para risco elevado de periodontite e hipertensão arterial, assim como as condições sociodemográficas, estilo de vida e edentulismo foram apontados como fatores negativos. A periodicidade das consultas odontológicas reduziu o impacto na hipertensão em 12%.
Fatima et al. (2020)	A pesquisa foi realizada a partir do acompanhamento de 146 pacientes aleatórios.	Da amostra estudada, 73 (50%) dos casos eram controle. Destes 48 (65,75%) apresentaram periodontite; nesses pacientes a prevalência de doença periodontal e doença das válvulas cardíacas foi de $p=0.028$. Em periodontite relacionada ao ataque cardíaco $p=0.007$. Afecções no periodonto e cardiomiopatia $p=0.045$.
Gomes-Filho et al. (2020)	O estudo contou com 621 integrantes. 207 destes participantes com diagnóstico de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). 300 componentes eram mulheres e 321 homens. A média de idade para o grupo controle foi de 59 anos e para o estudo de caso, 58 anos.	Os achados científicos indicaram associação entre níveis de gravidade de periodontite moderada e grave com Infarto Agudo do Miocárdio (IAM). Os níveis de gravidade da periodontite e IAM variou de OR= 1,96 a 3,92 para esta análise, considerando sangramento na sondagem, comprometimento de 4 dentes ou mais, nível de fixação e profundidade de sondagem. Os riscos exponenciaram-se ao levar em conta fatores de escolaridade, tabagismo, Índice de Massa Corporal (IMC) e hipercolesterolemia.
Byon et al. (2020)	Uso do banco de dados do NHIS-NSC2 (2002-2015). Os participantes com periodontite eram 52.425. 50,3% homens e 49,7% mulheres.	Os fatores de risco para Doença Cardiovascular Aterosclerótica (ACVD) foram aumentados para os participantes com presença de afecção periodontal (aHR:1,09, IC 95%: 1,05-1,13). A incidência de ACVD em participantes com periodontite foi maior do que participantes sem periodontite. ($p<0,001$). A influência de riscos para ACVD combinado a periodontite aumenta conforme a renda familiar diminui, além de ser ampliada na presença de hipertensão e diabetes.
Byun et al. (2020)	Foram incluídos no estudo 9.973 pacientes com periodontite e 125.304 indivíduos para o grupo controle, sem afecção periodontal.	Os resultados apontaram a relação de pacientes com periodontite e prevalência de Acidente Vascular Cerebral (AVC) em = 1,16-1,57 ($p<0,001$). Houve análise consistente em subgrupos de idade, a aOR foi de 1,20 no grupo de 40-49 anos, 1,39 para 50-59 anos e 1,34 para 60-69 anos. Para os homens 1,26 e para as mulheres 1,47 (todos $p<0,05$). A aOR da periodontite e doença isquêmica do coração foi de 1,34 ($p<0,001$). O consumo de álcool, tabagismo recente e histórico familiar de diabetes são fatores significativos para exponenciar a correlação periodontite-AVC e periodontite-isquemia cardíaca.

Tiensripojarn et al. (2021)	Questionários médicos e exames físicos de 1850 pacientes foram analisados. A faixa etária ficou entre 47 a 73 anos.	Evidenciou-se a prevalência de periodontite leve em 11,7% dos indivíduos, moderada em 52,7% e grave em 35,6%. As Doenças Cardiovasculares (DCV) ocorreram em 110 participantes (5,9%), sendo 28 (1,5%) casos de Acidente Vascular Cerebral (AVC) e 82 (4,4%) os eventos de Doença Cardíaca Coronariana (CHD). A incidência de Doença Arterial Coronariana (DAC) com periodontite leve teve associação significativa, com HR de 4,53 (Intervalo de confiança: 1,08-19,02). A preexistência de DCV é influência negativa ao agravamento da periodontite e doença cardiovascular.
-----------------------------	---	--

Fonte: Autores, 2021.

Os seis estudos mostram relação positiva entre periodontite e doenças cardiovasculares. Um dos estudos inferiu que a periodicidade das consultas odontológicas se manteve como fator inversamente proporcional ao impacto da doença (CARRA et al., 2021). Evidenciou-se ainda a influência da gravidade da periodontite - moderada e grave - a maiores riscos de infarto agudo do miocárdio, doenças valvulares e isquêmicas, bem como seus vínculos a fatores sociais, comportamentais e familiares (FATIMA et al., 2020; GOMES-FILHO et al., 2020; BYON et al., 2020; BYUN et al., 2020). Ademais, observou-se que DCV e periodontite agravam suas condições mutuamente (TIENSRIPOJAMARN et al., 2021).

Esta revisão integrativa investigou a relação entre Periodontite e DCV a partir da avaliação qualitativa e visão estruturada dos artigos incluídos. Entretanto, informações sobre essa ocorrência são fragmentadas no que se refere à fatores de risco, gravidade das desordens e classificação da DCV. Embora as metodologias paralelas facilitem a análise estatística dos resultados, a utilização de diferentes critérios para avaliar a relação das afecções dificulta o estabelecimento de achados mais conclusivos.

Nesse sentido, estudos indicam que os eventos de periodontite desencadeiam inflamação sistêmica, evidenciada por elevação dos biomarcadores inflamatórios associados ao maior risco de DCV - PCR e IL-6 (FURUTAMA et al., 2020; MONTERO et al., 2020); além disso, observa-se reação cruzada de anticorpos com patógenos periodontais e componentes da túnica íntima dos vasos (PLACHOKOVA et al., 2021): a concomitância de tais condições acarreta o desenvolvimento e progressão de placas de ateroma, principal responsável por doenças isquêmicas (WINNING et al., 2021). De forma análoga, outra linha de estudos indica que toxinas bacterianas resultantes da periodontite interferem na atividade trombogênica devido ao aumento da viscosidade sanguínea e produção de fatores de agregação plaquetária, desestabilizando o sistema circulatório (SILVA et al., 2020; USTAOGU; ERDAL; INANIR, 2020).

Diante dos resultados obtidos, observa-se associação positiva entre periodontite e doenças cardiovasculares, destacando-se hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio, cardiomiopatias, doenças valvulares e isquêmicas; além disso, fatores comportamentais e sociodemográficos se apresentam como fatores de risco ao seu desenvolvimento. Nas circunstâncias e limitações definidas nesta revisão, os achados indicam que periodontite e DCV devem ser investigadas em conjunto com o fito de minimizar sua incidência e determinar ações estratégicas de terapêutica e prevenção. No entanto, são necessários mais estudos que abordem ambas as afecções, buscando mecanismos compartilhados por esses eventos que justifiquem relação de causa e consequência.

4 CONCLUSÃO

A síntese dos resultados sugere associação entre doença periodontal e DCV: destacam-se hipertensão arterial, infarto do miocárdio, cardiomiopatias, doenças valvulares e isquêmicas, doença cardiovascular aterosclerótica e acidente vascular cerebral. Além disso, verificou-se que fatores como estilo de vida, escolaridade, tabagismo, etilismo, IMC, fatores sociais, comportamentais e familiares influenciam o desenvolvimento de tal relação. Ademais, a periodicidade das consultas odontológicas é fator inversamente proporcional ao impacto da doença

Por fim, verificou-se que a associação entre periodontite e doenças cardiovasculares ainda é pouco definida e apresenta lacunas no que cerne a relação de causa e consequência. Cabe aludir que a utilização de diferentes critérios para avaliar a relação das afecções foi fator limitante para a definição da correlação supracitada.

REFERÊNCIAS

BYON, M. J. et al. Association of Periodontitis with Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: A Nationwide Population-based Retrospective Matched Cohort Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 19, p. 7261-7270, 2020.

BYUN, S. H. et al. Cross-Sectional Analysis of the Association between Periodontitis and Cardiovascular Disease Using the Korean Genome and Epidemiology Study Data. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 14, p. 5237-5248, 2020.

CARRA, M. C. et al. Self-reported periodontal health and incident hypertension: longitudinal evidence from the NutriNet-Santé e-cohort. **Journal of Hypertension**, v. 39, n. 1, p. 1-9, 2021.

CZESNIKIEWICZ-GUZIŁ M. et al. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. **European Heart Journal**, v. 40, n. 42, p. 3459-3470, 2019.

EKE, P. I. et al. Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2014. **Journal of the American Dental Association**, v. 149, n. 7, p. 576-588.e6, 2018.

FATIMA, Z. et al. Periodontitis is a risk factor for developing cardiovascular diseases. **Journal Of Pakistan Medical Association**, v. 70, n. 11, p. 1941-1943, 2020.

FULLER, J. et al. Association of oral health-related quality of life measures with aggressive and chronic periodontitis. **Journal of Periodontal Research**, v. 55, n. 4, p. 574-580, 2020.

FURUTAMA, D. et al. IL-6 Induced by Periodontal Inflammation Causes Neuroinflammation and Disrupts the Blood-Brain Barrier. **Brain Sciences**, v. 10, n. 10, p. 679-691, 2020.

GOMES-FILHO, I. S. et al. Severe and moderate periodontitis are associated with acute myocardial infarction. **Journal of Periodontology**, v. 91, n. 11, p. 1444-1452, 2020.

KOO, H. S.; HONG, S. M. Prevalence and Risk Factors for Periodontitis Among Patients with Metabolic Syndrome. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 16, n. 7, p. 375-381, 2018.

MA, Y. et al. Relationship between carbohydrate intake and risk factors for cardiovascular disease in Chinese adults: data from the China Health and Nutrition Survey (CHNS). **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, n. 28, n. 3, p. 520-532, 2019.

MAKINO-OI, A. et al. Treatment of Severe Chronic Periodontitis with Surgical and Prosthetic Intervention: A 9-year Follow-up Case Report. **The Bulletin of Tokyo Dental College**, v. 58, n. 4, p. 237-246, 2017.

MASSA, K., Duarte, Y. A. O., Chiavegatto Filho, A. Análise da prevalência de doenças cardiovasculares e fatores associados em idosos, 2000-2010. **Cien Saude Colet** [periódico na internet], Jan/2019.

MONTERO, E. et al. Impact of periodontal therapy on systemic markers of inflammation in patients with metabolic syndrome: A randomized clinical trial. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 22, n. 11, p. 2120-2132, 2020.

NOGUERA-JULIAN, M. et al. Oral microbiome in HIV-associated periodontitis. **Medicine (Baltimore)**, v. 96, n. 12, p. e5821, 2017.

PLACHOKOVA, A. S. et al. Oral Microbiome in Relation to Periodontitis Severity and Systemic Inflammation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 1, p. 5876-5892, 2021.

RAMOS, A. M. et al. Marcadores inflamatórios da doença cardiovascular em idosos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 92, n. 3, p. 233-240, 2009.

RAWLINSON, A. et al. Periodontal treatment, psychological factors and oral health-related quality of life. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 48, n. 2, p. 226-236, 2021.

ROCHA, L. O. et al. Association between Periodontitis, Genetic Polymorphisms and Presence of Coronary Artery Disease in Southern Brazil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 2, p. 268-272, 2020.

SILVA, N. L. C. et al. Periodontal status, vascular reactivity, and platelet aggregation changes in rats submitted to hypercholesterolemic diet and periodontitis. **Journal of Periodontal Research**, v. 55, n. 3, p. 453-463, 2020.

SOUSA, L. M. M. et al. A Metodologia de Revisão Integrativa de Literatura em Enfermagem. **Revista Investigação em Enfermagem**, v. 21, n. 2, p. 17-26, 2017.

TEIXEIRA, F. C. F. et al. Perda de inserção periodontal e associações com indicadores de risco sociodemográficos e comportamentais. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 48, n. e20190095, p. 1-11, 2019.

TIENSRIPOJAMARN, N. et al. Periodontitis is associated with cardiovascular diseases: A 13-year study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 48, n. 3, p. 348-356, 2021.

USTAOGU, G.; ERDAL, E.; İNANIR, M. Does periodontitis affect mean platelet volume (MPV) and plateletcrit (PCT) levels in healthy adults? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 2, p. 133-138, 2020.

WINNING, L. et al. Systemic inflammation and the relationship between periodontitis, edentulism, and all-cause mortality: A 17-year prospective cohort study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 48, n. 9, p. 1260-1269, 2021.

YAGNIK, K.; MAHENDRA, J.; KURIAN, V. M. The Periodontal-Cardiovascular alliance: Evaluation of miRNA-146a in subgingival plaque samples of chronic periodontitis patients with and without coronary heart disease. **Journal of Investigative and Clinical Dentistry**, v. 10, n. 4, p. e12442, 2019.

YUSUF, S. et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. **Lancet**, v. 395, n. 10226, p. 795-808, 2020.