

DOENÇA CARDIOVASCULAR E SUA RELAÇÃO COM PROCESSOS INFLAMATÓRIOS DE ORIGEM BUCAL

CARDIOVASCULAR DISEASE AND ITS RELATIONSHIP WITH INFLAMMATORY PROCESSES OF ORAL ORIGIN

Reyna Aguilar Quispe¹
 Dayane Maria Braz
 Nogueira²
 Maria Carolina Candosin
 Sementille²
 Ana Carolina de Andrade
 Buhatem Medeiros^{3,5}
 Bruna Luiza Roim Varotto⁴
 Mariana Schutzer
 Raghianti Zangrando²
 Paulo Sérgio da Silva
 Santos^{1,5}

1. Universidade de São Paulo
 Departamento de Cirurgia,
 Estomatologia, Patologia e Radiologia
 da Faculdade de Odontologia de
 Bauru, Bauru, SP, Brasil.

2. Universidade de São Paulo.
 Faculdade de Odontologia de Bauru.
 Disciplina de Periodontia. Bauru,
 SP, Brasil.

3. Instituto do Coração do Hospital
 das Clínicas da Faculdade de
 Medicina da Universidade de
 São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

4. Instituto de Psiquiatria do Hospital
 das Clínicas da Faculdade de
 Medicina, Universidade de São Paulo.
 São Paulo, SP, Brasil

5. Sociedade de Cardiologia do
 Estado de São Paulo. Departamento
 de Odontologia. São Paulo, SP, Brasil

Correspondência:
 Paulo Sérgio da Silva Santos
 Faculdade de Odontologia de Bauru -
 Universidade de São Paulo. Alameda
 Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 -
 Jardim Brasil. Bauru, SP, Brasil.
 Cep: 17012-901.
 paulosergiosilvasantos@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Identificar quais os marcadores inflamatórios que apresentam relação entre doenças cardiovasculares e a doença bucal, periodontite. **Métodos:** Este estudo é uma revisão integrativa que incluiu artigos publicados entre 2020 a 2021 como pesquisas clínicas. As variáveis coletadas foram ano de publicação, autor, título do artigo, tipo de doença cardiovascular, doença periodontal (grau), tipos de biomarcadores avaliados, associação de doença periodontal e doença cardiovascular (DCV) e conclusão do estudo. De um total de 155 artigos encontrados na base de dados Pubmed, somente 10 foram elegíveis para análise final. **Resultados:** Entre os 10 estudos selecionados, houve um total de 2.234 indivíduos com doenças cardiovasculares que foram avaliados para associação com doença periodontal. Foi identificado que doenças cardiovasculares como infarto agudo de miocárdio e aterosclerose apresentaram associação com a doença periodontal. Os biomarcadores utilizados para associação foram principalmente a proteína C reativa; interleucinas IL-1B, IL-6 e IL-10; triglicérides/peroxidação lipídica/lipidograma, troponina I, troponina T e peróxidos lipídicos. Todos os estudos mencionaram que houve associação, porém, dois estudos não apresentaram associação estatística significativa. **Conclusões:** Os estudos mencionaram associação entre processos inflamatórios de origem bucal como a doença periodontal e doenças cardiovasculares. E que quanto mais grave a doença periodontal maior foi a associação com a doença cardiovascular.

Descritores: Doenças Cardiovasculares; Doenças Periodontais; Biomarcadores.

ABSTRACT

Objective: To identify which inflammatory markers have a relationship between cardiovascular disease and the oral disease, periodontitis. **Methods:** This study is an integrative review that included clinical research articles published between 2020 and 2021. The variables collected were: year of publication, author, title of the article, type of cardiovascular disease, periodontal disease (grade), types of biomarkers evaluated, association between periodontal disease and cardiovascular disease (CVD) and conclusion of the study. Of a total of 155 articles retrieved in the Pubmed database, only ten were eligible for final analysis. **Results:** Among the ten selected studies, there were a total of 2234 individuals with cardiovascular disease, who were evaluated for association with periodontal disease. It was identified that cardiovascular diseases such as acute myocardial infarction and atherosclerosis were associated with periodontal disease. The biomarkers used for association were mainly C-reactive protein; interleukins IL-1B, IL-6 and IL-10; triglycerides/lipid peroxidation/lipidogram, troponin I, troponin T and lipid peroxides. All the studies mentioned that there was an association, but two studies did not show a statistically significant association. **Conclusions:** The studies report an association between inflammatory processes of oral origin, such as periodontal disease and cardiovascular diseases, and that the more severe the periodontal disease, the greater the association with cardiovascular disease.

Keywords: Cardiovascular Disease; Periodontal Diseases; Biomarkers.

INTRODUÇÃO

Dentre as doenças cardiovasculares, as doenças cardíacas coronarianas e infarto do miocárdio estão entre as principais causas de morte.¹ Entre os fatores de risco se encontra a própria inflamação que quando modulada, é possível

reduzir este risco. Da mesma maneira, a inflamação subclínica contínua reduzirá a carga das doenças cardiovasculares.^{2,3}

Por exemplo, a inflamação crônica pode acelerar o progresso da aterosclerose coronária aumentando o risco de ruptura dos vasos e causando danos irreversíveis à saúde. Desta maneira,

o manejo da inflamação crônica, causado por patógenos de origem bucal em tecidos como o tecido periodontal é um fator importante para redução de risco de doenças cardiovasculares.⁴

Sabe-se que a doença periodontal é uma doença de cunho infeccioso e inflamatório crônico envolvendo todo tecido de suporte dentário, em resposta ao acúmulo de biofilme microbiano e caracterizada por uma complexa interação entre biofilme e hospedeiro.¹ A doença periodontal afeta 90% da população mundial, classificada como a sexta doença mais prevalente em humanos.^{1,5}

Assim sendo, a doença periodontal pode desencadear inflamações sistêmicas ao ativar a resposta da fase hepática aguda devido à possível bacteremia recorrente.^{1,3,5} Estudos recentes fizeram associação entre as doenças cardiovasculares e a doença periodontal através de marcadores inflamatórios (MI) que mostraram associação entre ambas doenças.^{3,6,7} Portanto, o objetivo desta revisão integrativa foi identificar quais os marcadores inflamatórios que apresentam relação entre doenças cardiovasculares e a doença bucal como a periodontite.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão integrativa que reuniu dados de artigos para descrever os marcadores inflamatórios que apresentaram associação entre as doenças cardiovasculares e a doença periodontal.

A pesquisa estruturada foi realizada pesquisando a base de dados PubMed usando os seguintes termos booleanos: (*atherosclerosis OR heart attack OR carotid artery diseases OR myocardial Infarction*) AND (*periodontitis OR periodontal disease*).

Os critérios de inclusão foram artigos publicados em português, inglês ou espanhol no período de 2020 a 2021, e que eram pesquisas clínicas. Todo o arquivo de publicação tinha que estar disponível online e mencionar associação ou relação de biomarcadores entre doenças cardiovasculares e doença periodontal. Foram excluídos estudos em animais, artigos de revisão, relatos de caso, estudos em outras línguas não mencionadas nos critérios de inclusão assim como artigos de pesquisa clínica em que não eram mencionados biomarcadores de inflamação.

Um total de 10 artigos foram incluídos seguindo os critérios de inclusão pré-estabelecidos. A seleção dos artigos está descrita na figura 1. As variáveis consideradas relevantes foram: ano de publicação, autor, título do artigo, tipo de doença cardiovascular, doença periodontal (grau), tipo de biomarcadores avaliados, associação de doença periodontal e doença cardiovascular (DCV) e conclusão do estudo.

RESULTADOS

As informações das variáveis selecionadas para coleta de dados dos 10 artigos selecionados estão descritas na Tabela 1.

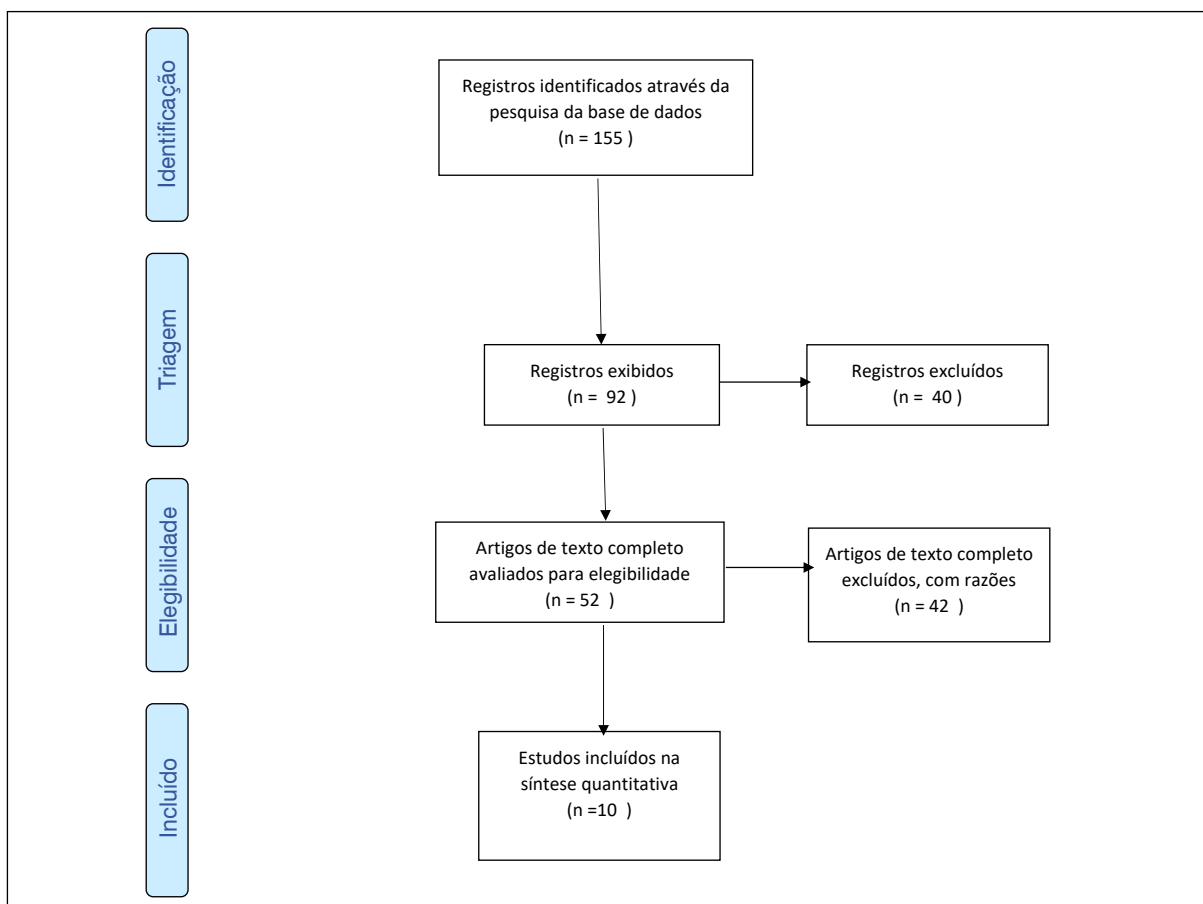


Figura 1. Fluxograma dos estudos incluídos nesta revisão integrativa.

Tabela 1. Características dos estudos que associam doenças cardiovasculares com a doença periodontal através de biomarcadores.

Ano/autor	Título	Amostra (n)	DCV	Doença periodontal (grau)	Biomarcadores	Associação/relação	Conclusão
2020/ Gomes-Filho, et al. ⁷	Severe and moderate periodontitis are associated with acute myocardial infarction	207	Infarto agudo de miocárdio	Periodontite grave 15, Periodontite moderada 43, Periodontite leve 0, Sem periodontite 149	Níveis de proteína c-reativas, triglicérides, colesterol total, frações HDL-C e, LDL-C	Houve associação entre a gravidade da condição periodontal e IAM, sugerindo uma possível relação entre os níveis de gravidade da periodontite e a condição cardiovascular.	Quanto mais grave for a condição periodontal, maior a relação com o infarto do miocárdio
2020/Lobo, et al. ⁶	Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial	48	Hipertensão, Dislipidemia, Infartação do Miocárdio, Insuficiência Cardíaca Congestiva	Profundidade de sondagem ≥4mm 75%, perda de adesão clínica ≥4mm 90%, Sangramento na sondagem 79%, placa visível 77%	Níveis de soro de IL-1β, IL-6 e IL-10	Não houve diferença estatisticamente significativas entre os valores de base e 6 meses de interleucina-1B, interleucina-6 e interleucina 10 em ambos os grupos	O tratamento da doença periodontal melhora significativamente a função endotelial em pacientes com infarto recente do miocárdio e doença periodontal grave.
2020 / Díaz et al. ⁸	Molecular inflammation and oxidative stress are shared mechanisms involved in both myocardial infarction and periodontitis	260	Infarto Agudo do Miocárdio	Saudável (n = 57); apenas periodontite (n = 49); apenas IAM (n = 58); e IAM + periodontite (n = 96).	Peroxidação lipídica (PBMCS), níveis sericos de interleucina (IL-1β), proteína quinase ativada por AMP fosforilada (p-AMPK) e proteínas associadas aos microtúbulos 1A / 1B-cadeia leve 3-II (LC3-II)	Não foram encontradas diferenças em relação à IL-1β entre indivíduos com IAM com ou sem periodontite. Foi encontrada associação da periodontite com peróxidos lipídicos circulantes tanto no IAM quanto nos controles.	Periodontite como potencial fator de risco para IAM. A associação da periodontite com dano peroxidativo de lipídios em indivíduos controle e com IAM sugere que o estresse oxidativo pode ser um fator patogênico comum entre as duas doenças.
2020/Schulz et al. ⁹	Periodontal pathogens and their role in cardiovascular outcome	1200	Hipertensão, Infartação miocárdio, Acidente Vascular Cerebral (AVC), Doença Arterial Periférica	Periodontite severa 47,4%	Colesterol, creatinina, proteína C reativa, triglicérides, IL 6 e sua relação com o perfil microbiológico da doença periodontal	A detecção de Eikenella corrodens foi associada a um risco reduzido de eventos DCV adversos em nestes pacientes. No entanto, os autores afirmaram que os mecanismos fisiopatológicos desta associação devem ser investigados em estudos posteriores.	A detecção de Eikenella corrodens foi associada a um risco reduzido de eventos DCV adversos em nestes pacientes. No entanto, os autores afirmaram que os mecanismos fisiopatológicos desta associação devem ser investigados em estudos posteriores.
2020/ Wojtkowska et al. ³	The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case-control study	71	Infarto Agudo do Miocárdio	Periodontite estágio I no grupo controle (87,5% vs. 42%; p <0,05); periodontite estágio IV avançada mais prevalentes no grupo de estudo (18% vs. 2,5%; p <0,05)	Proteína C reativa de alta sensibilidade, velocidade de hemossedimentação, leucócitos, fibrinogênio, troponina I, creatina quinase ligada ao miocárdica, peptídeo natriurético, lipidograma.	O sangramento à sondagem está intimamente correlacionado com os níveis de peptídeo natriurético cerebral. Os preditores significativos de infarto do miocárdio foram índice de placa e sangramento à sondagem.	Pacientes com IAM apresentam condição periodontal pior em comparação com pessoas sem doença coronariana. Maior gravidade da periodontite, acúmulo de placa e sangramento à sondagem estão associados ao infarto agudo do miocárdio, também afeta o grau de lesão ventricular esquerda pós-infarto.

2020/ Kitamura, et al. ¹⁰	Association of periodontal disease with atherosclerosis in 70-year-old Japanese older adults	171	Aterosclerose carotídea, hipertensão, diabetes mellitus e dislipidemia	Dentes com Profundidade de sondagem 4 mm: localizada (<50%) e generalizada (≥ 50%).	A espessura íntima-média da carótida máximo ≥ 1,10 mm colesterol total, LDL-C , HDL-C, TG	O grupo de sujeitos com alta porcentagem de dentes com profundidade de sondagem de bolsa periodontal ≥ 4 mm, , teve maior incidência de aterosclerose do que outros sujeitos.	Es te estudo sugeriu que a doença periodontal está associada ao início / progressão da aterosclerose.
2021/ Sari, et al. ¹¹	Effect of periodontal disease on oxidative stress markers in patients with atherosclerosis	80	Atherosclerosis	Estágio periodontite (etapa III/estágio IV) 6/14 (Grupo A-P), 16/4 (Grupo P))	Medição do estado oxidante total, estado antioxidante total e cálculo do índice de estresse oxidativo.	O estado oxidativo é afetado mais gravemente quando a periodontite e a aterosclerose coexistem em vez de quando um deles existe sozinho. A periodontite pode causar aumento do efeito sobre o estado oxidante total e índice de estresse oxidante séricos e diminuição do efeito antioxidante em pacientes com aterosclerose	Periodontite pode estar associada ao aumento dos níveis de estresse oxidativo sistêmico em indivíduos com aterosclerose
2021/Lira-Junior, et al. ²	Periodontitis is associated to increased systemic inflammation in postmyocardial infarction patients	200	Infarto Agudo do Miocárdio	Sem IAM - bolsas periodontais profundas ≥4 mm (11,1%); Com IAM ≥4 mm (24,6%); Sem IAM - perda óssea (18,1%); Com IAM - perda óssea (25,9%).	P-lipídios (colesterol total e lipoproteína de alta densidade e triglicérides), apolipoproteína, P-creatinina, P-fibrinogênio, P- glicose e glicohemoglobina A1c (HbA1c).	Pacientes que tiveram IAM apresentaram expressão alterada de proteínas inflamatórias CCL19, TNFRSF9 e LAP TGF-β1 em comparação com os controles. TNFRSF9 se correlacionou significativamente com perda óssea alveolar. Pacientes com IAM com bolsas periodontais profundas e maior expressão de FGF-21, HGF, OSM, CCL20 e IL-18R1.	Pacientes com IAM com periodontite apresentam aumento da atividade inflamatória sistêmica e revelam um conjunto de proteínas que podem fazer parte dos mecanismos biológicos que ligam a periodontite à DCV.
2020/Isohima, et al. ¹²	Microbiome composition comparison in oral and atherosclerotic plaque from patients with and without periodontitis	12	atheromatous plaques	Sem periodontite - 4, Periodontite leve - 4, Periodontite grave - 4	Teste de título de anticorpo IgG plasmático contra bactérias periodontais	O titer de anticorpos serum IgG foi significativamente maior em aqueles com periodontite que no grupo controle de Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) Y4, Aa ATCC29523, Aa SUNY67, Capnocytophaga ochracea (Co) S3, e Pg FDC381.	Produtos metabólicos do microbioma oral ou agentes inflamatórios da resposta do hospedeiro podem afetar indiretamente a placa de ateroma. Outros estudos são necessários.
2020/Boyapati, et al. ¹³	Mapping the link between cardiac biomarkers and chronic periodontitis: A clinico-biochemical study	63	Doença Arterial Coronariana	Periodontite crônica (grupo teste) - 32, sem periodontite (grupo controle) - 31	Troponina T, Troponina I, Mioglobina; lipoproteína de baixa densidade, lipoproteína de alta densidade, colesterol total e proteína C reativa altamente sensível	Relações positivas foram observadas no grupo de estudo, entre biomarcadores cardíacos como colesterol total, densidade muito baixa de lipoproteína, proteína C reativa e Troponina T com parâmetros periodontais como profundidade de sondagem e PISA.	Forte associação entre periodontite e doença cardiovascular por meio de biomarcadores cardíacos, como troponina I , troponina T, Mioglobulina, perfil lipídico e periodontite crônica .

IAM=Infarto agudo de miocárdio; IL=interleucina; DCV= doença cardiovascular.

DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa teve por objetivo reunir dados de artigos dos últimos dois anos que descreveram possíveis associações entre as doenças cardiovasculares e a doença periodontal, sendo incluídos 10 artigos após a revisão. Estes artigos abrangeram pesquisas clínicas conduzidas na Europa,^{2,3,8,9,11} Japão,^{10,12} Índia¹³ e no Brasil.^{6,7}

Os estudos tinham como ponto de partida em comum a seleção de pacientes após um primeiro evento cardiovascular, seu exame periodontal, verificação laboratorial de marcadores inflamatórios e comparação destes parâmetros com grupos controle pareados por idade e sexo. Os estudos demonstraram que clinicamente há a pior condição periodontal no grupo de pacientes com DCV,³ que quanto mais severa é a doença periodontal, maior a sua relação com IAM,⁷ e com arterosclerose,¹⁰ e que o tratamento da DP pode melhorar a função endotelial de pacientes com IAM recente.⁶

Os biomarcadores verificados variaram entre os estudos, sendo que os mais utilizados foram os níveis de proteína C reativa (PCR);^{3,7,13} interleucinas (IL) como a IL-1B, IL-6 e IL-10,^{6,8} e triglicérides/peroxidação lipídica/lipidograma.^{2,3,7,9,10,13} Essa discrepância entre os marcadores escolhidos para cada estudo demonstram a complexidade desta inter-relação entre a DP e DCV.

A presença de patógenos periodontais e sua correlação com DCV mostrou um resultado inesperado em um dos estudos, onde a presença de *Eikenella corrodens* foi associada ao melhor prognóstico cardiovascular. Entretanto, os próprios autores fazem uma ressalva quanto a este achado enfatizando o número da amostra limitado.⁹ Patógenos periodontais não foram encontrados nas amostras de ateromas de carótida, o que sugere que as vias de inter-relação entre a DP e os ateromas pode não ser direta, mas sim mediada por marcadores inflamatórios ou produtos metabólicos provenientes do microbioma.¹² Biomarcadores cardíacos como troponina I, troponina T e perfil lipídico parecem consolidar a associação entre a DP e DCV.¹³

Sobre as IL, não foram encontradas diferenças estatísticas entre a avaliação inicial e após seis meses de tratamento periodontal no grupo com DCV e grupo controle.⁶ Também, houve a comparação da IL-1B em pacientes com DCV com e sem DP, sem diferenças estatísticas.⁸

Diferentes metodologias foram utilizadas para se verificar o papel do estresse oxidativo derivado da DP nos pacientes com DCV. O status oxidativo total, status antioxidativo total e índice de estresse oxidativo foi estudado em pacientes com DP e arterosclerose e pacientes controles, onde os níveis de estresse oxidativo se encontraram mais elevados na presença das duas doenças concomitantes.¹¹ Peróxidos lipídicos circulantes, também foram correlacionados a DP, tanto para pacientes do grupo controle quanto para pacientes com IAM sugerindo que o estresse oxidativo pode estar no cerne da patogênese de ambas as doenças.⁸

A presença de DP em pacientes que sofreram um episódio de IAM, favoreceu a expressão aumentada de proteínas relacionadas à inflamação, mesmo após ajuste estatístico para eliminar efeitos provenientes da idade e tabagismo. Isto indica o aumento da atividade inflamatória sistêmica mediada por proteínas inflamatórias que correlacionam a DP aos eventos de IAM.²

Um ponto de divergência encontrado foi a escolha da metodologia para se determinar a presença de DP, ou ainda estratificação da DP entre severa, moderada e leve.⁷ Por outro lado, foram utilizados parâmetros para se determinar a presença de DP severa foram perda de inserção maior ou igual a 4mm e profundidade de sondagem maior ou igual a 6mm em pelo menos cinco dentes, associado a sangramento a sondagem em ao menos oito dentes.⁶ Já outra metodologia compreendeu a porcentagem de sítios proximais com perda inserção de ao menos 4mm.⁸

A periodontite severa foi determinada quando os pacientes apresentavam ao menos 30% dos dentes com perda de inserção proximal de ao menos 5mm.⁹ Kitamura et al.,¹⁰ verificou a presença de doença periodontal de acordo com a porcentagem de dentes com profundidade de bolsas maior ou menor que 4mm; sendo DP localizada se menos de 50% dos dentes apresentassem bolsas de profundidade maior que 4mm, e DP generalizada se mais de 50% dos dentes apresentassem bolsas de profundidade maior que 4mm. A DP também foi classificada de acordo com a perda óssea observada em radiografias panorâmicas.² Outra pesquisa apresentou como critérios para a classificação da doença periodontal crônica a presença de ao menos 2 sítios com profundidade de bolsa de mais de 3mm.¹³

Os parâmetros mais recentes preconizados pela Academia Americana de Periodontia foram adotados por Wojtkowska et al., Sari et al., e Isoshima et al.,^{3,11,12} em que a periodontite estágio IV, considerada a mais severa, é determinada pela perda de nível clínico de inserção de 5mm em ao menos um dente, associada a um histórico de perda de pelo menos cinco dentes por doença periodontal. Apesar dessas divergências metodológicas, existe um consenso de que perda de nível clínico de inserção e profundidade de bolsa acima de 4mm associados ao sangramento são critérios que demonstram a inflamação e infecção características da DP instalada.

Estes estudos avaliados nesta revisão também citaram os desafios metodológicos e estatísticos, uma vez que tanto a DP quanto as DCV sofrem influência de muitas variáveis, tais como idade, tabagismo e comorbidades como o diabetes *mellitus*. Discute-se muito sobre a relação da DP e DCV especulando-se se essa associação é causal ou casual.

CONCLUSÕES

Os estudos mencionaram associação entre processos inflamatórios de origem bucal e doenças cardiovasculares. Os biomarcadores que permitiram avaliar essa associação foram principalmente a proteína C reativa; interleucinas como a IL-1B, IL-6 e IL10; triglicérides/peroxidação lipídica/lipidograma, troponina I, troponina T e peróxidos lipídicos. Portanto, quanto mais grave a doença periodontal maior foi a associação com a doença cardiovascular.

Desta maneira, realizar o controle de processos inflamatórios de origem bucal através da assistência odontológica periodontal forma parte importante de todas as estratégias para a prevenção e diminuição de risco de doenças cardiovasculares.

É importante mencionar que a obtenção de evidências concretas da associação de processos inflamatórios na boca como a doença periodontal e as DCV é complexa pelo próprio processo metodológico das pesquisas que não permite realizar uma avaliação isolada, já que, estas duas condições dividem

também fatores etiológicos e modificadores em comum, como por exemplo o tabagismo ou o ser portador de diabetes *mellitus*. Desta forma, mesmo com modelos estatísticos visando isolar o efeito de um ou outro fator nas análises de associação não é possível realizar afirmações categóricas.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Beck JD, Philips K, Moss K, Sen S, Morelli T, Preisser J, et al. Periodontal disease classifications and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Periodontol.* 2020;91(11):1409–18.
2. Lira-Junior R, Boström EA, Gustafsson A. Periodontitis is associated to increased systemic inflammation in postmyocardial infarction patients. *Open Heart.* 2021;8(2):e001674.
3. Wojtkowska A, Zapolski T, Wysokińska-Miszczuk J, Wysokiński AP. The inflammation link between periodontal disease and coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: case-control study. *BMC Oral Health [Internet].* 2021;21(5):1–17. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01356-4>
4. Nordendahl E, Fored M, Kjellström B, Ekblom A, Norhammar A, Gustafsson A. Periodontitis, assessed using periodontal treatment as a surrogate marker, has no association with a first myocardial infarction in a Swedish population. *J Periodontol.* 2021;1–8.
5. Pavlic V, Peric D, Kalezić IS, Madi M, Bhat SG, Brkic Z, et al. Identification of Periopathogens in Atheromatous Plaques Obtained from Carotid and Coronary Arteries. *BioMed Res Int.* 2021;2021:9986375.
6. Lobo MG, Schmidt MM, Lopes RD, Dipp T, Feijó IP, Schmidt KES, et al. Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. *Eur J Intern Med [Internet].* 2020;71:76–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.012>
7. Gomes-Filho IS, Coelho JMF, Miranda SS, Cruz SS, Trindade SC, Cerqueira EMM, et al. Severe and moderate periodontitis are associated with acute myocardial infarction. *J Periodontol.* 2020;91(11):1444–52.
8. Díaz CM, Bullon B, Ruiz-Salmerón RJ, Fernández-Riejos P, Fernández-Palacín A, Battino M, et al. Molecular inflammation and oxidative stress are shared mechanisms involved in both myocardial infarction and periodontitis. *J Periodontol Res.* 2020;55(4):519–28.
9. Schulz S, Schlitt A, Hofmann B, Schaller HG, Reichert S. Periodontal pathogens and their role in cardiovascular outcome. *J Clin Periodontol.* 2020;47(2):173–81.
10. Kitamura M, Ikebe K, Kamide K, Gondo Y, Yamashita M, Takedachi M, et al. Association of periodontal disease with atherosclerosis in 70-year-old Japanese older adults. *Odontology [Internet].* 2021;109(2):506–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00567-z>
11. Sari A, Davutoglu V, Bozkurt E, Taner IL, Erciyas K. Effect of periodontal disease on oxidative stress markers in patients with atherosclerosis. *Clin Oral Investigations [Internet].* 2021;0123456789. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-021-04144-8>
12. Isoshima D, Yamashiro K, Matsunaga K, Taniguchi M, Matsu- bara T, Tomida S, et al. Microbiome composition comparison in oral and atherosclerotic plaque from patients with and without periodontitis. *Odontology [Internet].* 2021;109(1):239–49. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00524-w>
13. Boyapati R, Vudathaneni V, Nadella S, Ramachandran R, Dhulipalla R, Adurty C. Mapping the link between cardiac biomarkers and chronic periodontitis: A clinico-biochemical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2020; 24(4):309–15.