

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Mírian de Souza Lucas

**Efeitos dos processos imunológicos associados à periodontite na patogênese
da aterosclerose: uma revisão sistemática**

Juiz de Fora

2024

Mírian de Souza Lucas

Efeitos dos processos imunológicos associados à periodontite na patogênese da aterosclerose: uma revisão sistemática

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do bacharelado em Odontologia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Ana Carolina Morais Apolônio

Juiz de Fora

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Lucas, Mirian de Souza .

Efeitos dos processos imunológicos associados à periodontite na patogênese da aterosclerose: uma revisão sistemática / Mirian de Souza Lucas. -- 2024.

42 p.

Orientadora: Ana Carolina Moraes Apolônio

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Odontologia, 2024.

1. Periodontite . 2. Periodontite crônica . 3. Aterosclerose . 4. Imunologia . I. Apolônio , Ana Carolina Moraes , orient. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
REITORIA – FACODONTO – Coordenação do Curso de Odontologia

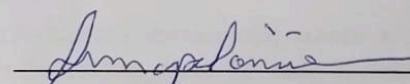
Mírian de Souza Lucas

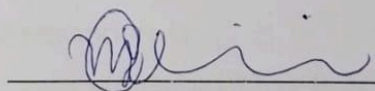
**Efeitos dos processos imunológicos associados à periodontite na
patogênese de aterosclerose: uma revisão sistemática**

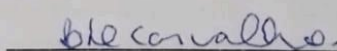
Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da
Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título
de Cirurgiã-Dentista.

Aprovado em 11 de setembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA


Prof^ª. Dr^ª. Ana Carolina Moraes Apolônio
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof^ª. Me. Mariana Simões de Oliveira
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof^ª. Dr^ª. Luciana Debortoli de Carvalho
Universidade Estadual de Santa Cruz

Mírian de Souza Lucas

**Efeitos dos processos imunológicos associados à periodontite na patogênese
da aterosclerose: uma revisão sistemática**

Orientadora: Prof^a Dr^a Ana Carolina Morais Apolônio

Membro da banca: Prof^a. Me. Mariana Simões de Oliveira

Membro da banca: Prof^a. Dr^a. Luciana Debortoli de Carvalho

Juiz de Fora

2024

Dedico este trabalho aos meus pais, Dorvalina e Jason, que me ensinaram sobre força e bravura com delicadeza e amor e que, por serem esteio, apoio e acolhimento, tornaram possível o sonho da criança que eles fizeram crescer e andar com coragem e fé pela vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por me conceder a oportunidade de alcançar os sonhos do meu coração, pela proteção e pelo amor incondicional presentes em todos os meus passos.

Agradeço aos meus pais, Dorvalina e Jason, por serem os meus maiores incentivadores e minha força para chegar até aqui. Eu sei o quanto vocês lutaram pra que eu pudesse sair de casa em busca dos meus objetivos e, por isso, à vocês dedico todo o meu amor e gratidão.

Agradeço ao meu irmão, Gustavo, por ser um grande amigo e por dividir cada etapa do caminho, comemorando comigo as alegrias e sendo apoio nas dificuldades. Sua companhia fiel torna a trajetória mais leve e dá ânimo para continuar.

Agradeço a todos os meus amigos que sempre torceram para que eu conquistasse meus objetivos e apoiaram de diversas formas minha caminhada. Vocês dão cor e alegria à minha vida.

Especialmente, ao meu maior amigo Lucas, o meu muito obrigada por ser o meu braço direito durante todo o tempo, pelo apoio incondicional, por sua compreensão e carinho. Você dá sentido a todos os esforços dessa trajetória.

Agradeço às minhas duplas, Ana Beatriz, Larissa e Júlia pela confiança e por dividirem comigo os maiores desafios do dia a dia clínico.

Agradeço à minha orientadora Ana Carolina, pelo direcionamento, pela disponibilidade, pela paciência e por permitir a realização deste trabalho.

Agradeço, também, à Vitória e à Mariana que, com muita paciência, me ajudaram na execução deste trabalho. E, ainda, Cássia e Talessa, agradeço pelas contribuições.

Por fim, agradeço à Universidade Federal de Juiz de Fora e ao seu corpo docente pela excelência e comprometimento no compartilhamento de valiosos ensinamentos.

RESUMO

A periodontite é uma doença bucal que afeta os tecidos de suporte dentário e apresenta caráter inflamatório e progressivo, exercendo efeitos no sistema imunológico do hospedeiro. Nesse sentido, considerando a saúde bucal e sistêmica como condições diretamente interdependentes, salienta-se a influência da periodontite crônica como fator de risco para doenças sistêmicas relacionadas a uma desregulação da resposta imune. Sob essa ótica destaca-se a aterosclerose, uma doença também caracterizada por seu caráter inflamatório, ocasionada pela deposição de lipídios na camada íntima do endotélio vascular, podendo culminar em estreitamento da luz dos vasos e sua obstrução. Sendo assim, o presente estudo objetivou compreender, por meio de uma revisão sistemática da literatura, como os mecanismos imunológicos envolvidos na periodontite podem afetar o desenvolvimento e a progressão da doença vascular aterosclerose. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Medline Ovid, Scopus e Web of Science, buscando resultados até dezembro de 2023, utilizando descritores do Medical Subject Headings (MeSH) e do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinando as palavras-chave "Periodontal Diseases", "Periodontitis", "Immune System Phenomena", "Immune Response", "Arteriosclerosis" e "Atherosclerosis" com os operadores booleanos "AND", "OR" e "NOT". A presente revisão foi estruturada acordante ao Relatório Preferido para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise (PRISMA) e um protocolo foi registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) (CRD42024520380). Inicialmente, 309 estudos foram encontrados. Após exclusão de duplicatas, títulos, resumos e leitura completa, 7 artigos foram selecionados para a revisão e 1 estudo foi selecionado através da leitura das referências dos artigos eleitos, totalizando 8 artigos incluídos para esta revisão sistemática. Em seguida, os dados foram extraídos e tabulados. A avaliação do risco de viés foi feita utilizando a ferramenta RoB 2 Risk of Bias 2, 2019 (RoB 2) da Cochrane para estudos randomizados. Os artigos selecionados apresentaram, em sua maioria, baixo risco de viés. Os principais mecanismos observados acerca da resposta imunológica com influência nas condições de periodontite e aterosclerose foram a endotoxemia, a reatividade cruzada de epítomos por meio do mimetismo molecular, a reprogramação de monócitos e os níveis de proteína C

reativa (PCR) elevados. Em sua maioria, as análises apresentaram que o estado periodontal diz respeito ao nível de resposta inflamatória resultante. Contudo, mais estudos específicos são necessários para elucidar completamente esses mecanismos, tendo em vista a natureza multifatorial de ambas as condições alvo de interesse.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças Periodontais; Periodontite; Fenômenos do Sistema Imunológico; Resposta Imune; Arteriosclerose e Aterosclerose.

ABSTRACT

Periodontitis is an oral disease that affects the supporting tissues of the teeth and is inflammatory and progressive, affecting the host's immune system. In this sense, considering oral and systemic health as directly interdependent conditions, the influence of chronic periodontitis is highlighted as a risk factor for systemic diseases related to a dysregulation of the immune response. From this perspective, atherosclerosis stands out, a disease also characterized by its inflammatory nature, caused by the deposition of lipids in the intima layer of the vascular endothelium, which can culminate in narrowing of the lumen of the vessels and their obstruction. Therefore, the present study aimed to understand, through a systematic review of the literature, how the immunological mechanisms involved in periodontitis can affect the development and progression of the vascular disease atherosclerosis. The searches were performed in the PubMed, Medline Ovid, Scopus and Web of Science databases, seeking results until December 2023, using descriptors from Medical Subject Headings (MeSH) and Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combining the keywords "Periodontal Diseases", "Periodontitis", "Immune System Phenomena", "Immune Response", "Arteriosclerosis" and "Atherosclerosis" with the Boolean operators "AND", "OR" and "NOT". This review was structured according to the Preferred Reporting Framework for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) and a protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) (CRD42024520380). Initially, 309 studies were found. After exclusion of duplicates, titles, abstracts and full reading, 7 articles were selected for the review and 1 study was selected by reading the references of the selected articles, totaling 8 articles included for this systematic review. Then, the data were extracted and tabulated. The risk of bias assessment was performed using the Cochrane RoB 2 Risk of Bias 2, 2019 (RoB 2) tool for randomized trials. The selected articles mostly presented a low risk of bias. The main mechanisms observed regarding the immune response with influence on periodontitis and atherosclerosis conditions were endotoxemia, epitope cross-reactivity through molecular mimicry, monocyte reprogramming and elevated C-reactive protein (CRP) levels. In most

cases, the analyses showed that the periodontal status relates to the level of the resulting inflammatory response. However, more specific studies are needed to fully elucidate these mechanisms, given the multifactorial nature of both target conditions of interest.

KEYWORDS: Periodontal Diseases; Periodontitis; Immune System Phenomena; Immune Response; Arteriosclerosis e Atherosclerosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. OBJETIVO.....	15
3. METODOLOGIA.....	16
4. RESULTADOS.....	20
5. DISCUSSÃO.....	30
6. CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

1. INTRODUÇÃO

A periodontite crônica é uma doença de progressão lenta e de caráter inflamatório (Barboza, 2017) que afeta principalmente os tecidos de suporte dos dentes, incluindo gengiva, osso alveolar e ligamento periodontal, causando perda dessas estruturas e, conseqüentemente, mobilidade dental, podendo evoluir para perda dental. Essa doença geralmente se instala devido à presença, em longo prazo, de placa bacteriana subgengival não tratada (Ubertalli, 2022), sendo decorrente da progressão da gengivite.

Nesse contexto, considerando que a cavidade bucal é amplamente irrigada por vasos sanguíneos e se insere em um organismo interdependente, faz-se necessário salientar a influência da periodontite crônica como fator de risco para quadros sistêmicos importantes. Na periodontite, a presença de patógenos como *Porphyromonas gingivalis* provoca uma complexa reação do organismo hospedeiro por meio do sistema de defesa, em resposta à agressão tecidual. As implicações imunológicas decorrentes da periodontite dependem do grau de severidade e da progressão da doença, podendo ter participação tanto da resposta imune inata quanto da resposta imune adaptativa (Barbosa *et al.*, 2012). Considerando-se essa perspectiva é importante entender como os mecanismos envolvidos na periodontite crônica podem influenciar no desenvolvimento de doenças como a aterosclerose.

Sabe-se que os mecanismos do sistema imunológico apresentam papel crucial no desenvolvimento e na progressão de diversas doenças vasculares, dentre elas a aterosclerose (Portal, 2004; Gatto; Mota; Okoshi, 2023). Nesse cenário, observa-se essa inter-relação desde a resposta inicial do sistema de defesa do indivíduo até o desenvolvimento e complicações da formação das placas ateromatosas (Rios *et al.* 2010). A literatura apresenta o processo aterosclerótico como um processo multifatorial de formação de placas de gordura de forma progressiva na camada íntima dos vasos. Isso ocorre devido à deposição de LDL oxidado no tecido endotelial, o que gera uma resposta inflamatória e ocasiona o recrutamento de macrófagos para o local, permitindo que esses lipídios oxidados presentes sejam incorporados pelos macrófagos e, assim, desenvolvem-se células espumosas no espaço subendotelial da parede vascular caracterizando a doença (Castro *et al.*, 2022; Gottlieb; Bonardi; Moriguchi, 2005). A presença de inflamação

crônica que leva a uma disfunção endotelial e, por conseguinte, à uma resposta imunológica adaptativa e a um desequilíbrio que gera estresse oxidativo são fatores que, em conjunto, contribuem para o desenvolvimento de complicações vasculares como a ruptura da placa e a formação de trombos, que podem culminar em eventos cardiovasculares agudos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (Libby, 2002).

Assim, observa-se que a perpetuação de um quadro inflamatório devido, por exemplo, à periodontite crônica proporciona condições para a estimulação da resposta imunológica do organismo. De acordo com a progressão do quadro periodontal, há, proporcionalmente, a influência de fatores desencadeadores a nível sistêmico de condições como a aterosclerose e aqui pode-se citar fatores como a endotoxemia, a reatividade cruzada de epítomos por meio do mimetismo molecular, a reprogramação de monócitos e os níveis de proteína C-reativa (PCR) elevados por uma exposição contínua ao quadro inflamatório.

Embora essa relação entre periodontite crônica e aterosclerose tenha sido alvo de pesquisas atualmente (Zhu; Huang; Zhao, 2022; Gan *et al.* 2024), o esclarecimento completo dessa interação ainda não foi apresentado na literatura. Portanto, é fundamental compreender com profundidade a forma como a relação entre as duas condições ocorre, bem como os mecanismos subjacentes a essa associação para que possam ser desenvolvidas estratégias de tratamento e prevenção a nível multidisciplinar entre a odontologia e a medicina, para o controle de tais moléstias.

2. OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática é investigar a relação entre os mecanismos imunológicos envolvidos na periodontite crônica e o desenvolvimento da aterosclerose.

3. METODOLOGIA

A presente revisão sistemática foi estruturada de acordo com os Itens do Relatório Preferido para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise (PRISMA) e um protocolo foi registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) (CRD42024520380). Dois pesquisadores independentes realizaram buscas nas bases de dados PubMed, Medline Ovid, Scopus e Web of Science, considerando artigos publicados em português, inglês e espanhol, sem restrição de tempo.

A pergunta norteadora, concebida utilizando a estratégia PICO (população, intervenção, comparação e desfecho), foi “Como os mecanismos imunológicos da periodontite crônica podem afetar o processo de aterosclerose?”, sendo população representada pelos pacientes com periodontite crônica, a intervenção consistia na avaliação da resposta imunológica desses pacientes por meio dos mediadores inflamatórios da periodontite, a comparação corresponde à avaliação da atuação da resposta imune frente à periodontite crônica em âmbito sistêmico, especificamente no desenvolvimento da doença aterosclerose e o desfecho refere-se a presença ou não dessa associação e em como esses mecanismos se inter-relacionam e referem-se às duas condições.

A pesquisa foi realizada utilizando descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH) e do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinando as palavras-chave "Periodontal Diseases", "Periodontitis", "Immune System Phenomena", "Immune Response", "Arteriosclerosis" e "Atherosclerosis" com os operadores booleanos "AND", "OR" e "NOT". As frases de busca utilizadas em cada base de dados estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1: palavras chaves utilizadas para busca dos artigos nas diferentes bases de dados.

Bases	Frases de busca	Títulos (n=)
Pubmed	((Periodontal Diseases) OR (Periodontitis)) AND ((Immune System Phenomena) OR (immune response)) AND ((Arteriosclerosis) OR (Atherosclerosis)) NOT (review)	81

Medline ovid	(Periodontal Diseases or Periodontitis) and (Immune System Phenomena or Immune response) and (Arteriosclerosis or Atherosclerosis)	49
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Periodontal Diseases" OR "Periodontitis") AND TITLE-ABS-KEY ("Immune System Phenomena" OR "Immune response") AND TITLE-ABS-KEY ("Arteriosclerosis" OR "Atherosclerosis") AND NOT TITLE-ABS-KEY ("review")	78
Web of science	(Periodontal Diseases OR Periodontitis) AND (Immune System Phenomena OR Immune response) AND (Arteriosclerosis OR Atherosclerosis) NOT (review)	101
Total		309

Fonte: Excel, 2013.

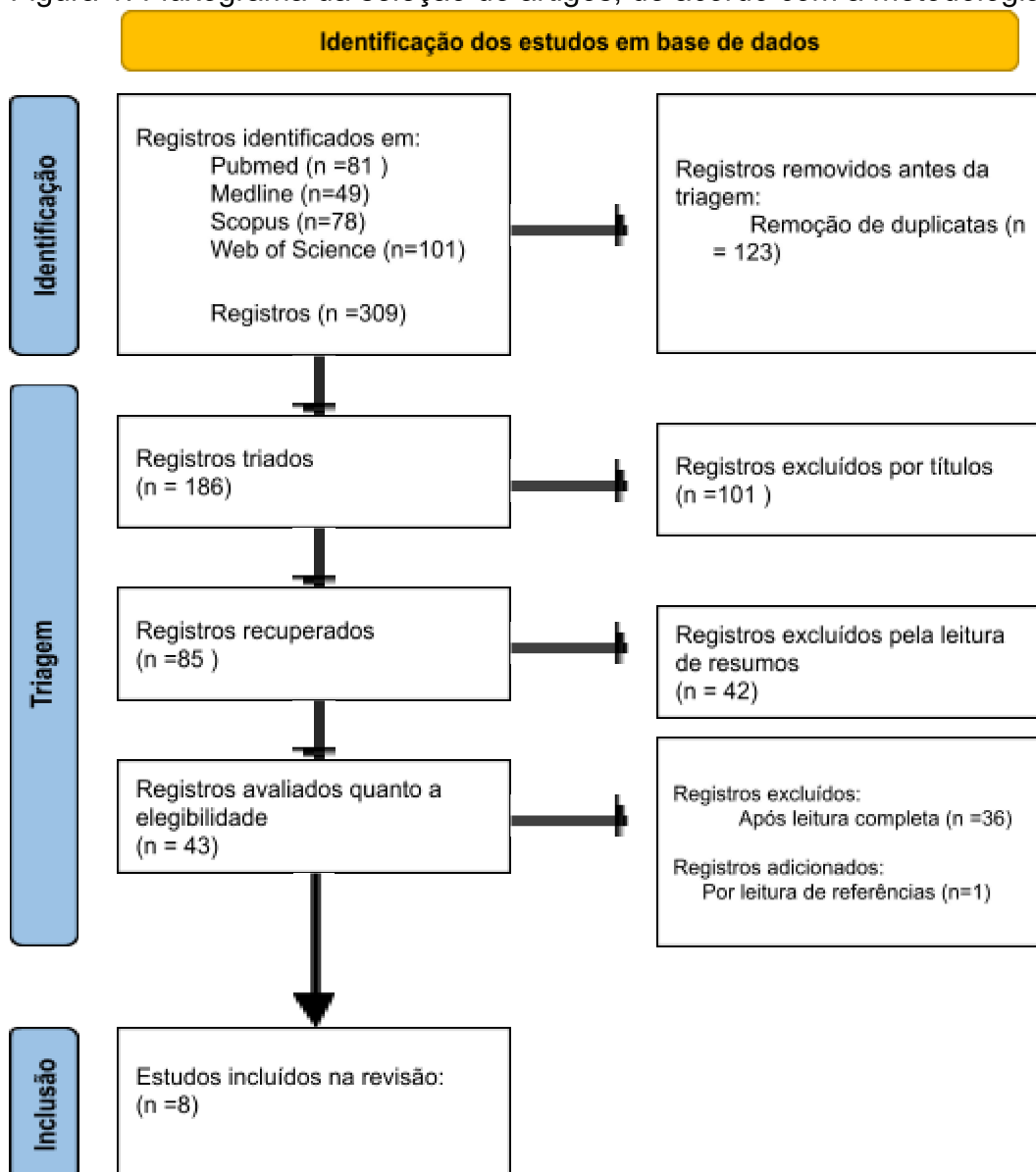
Os títulos encontrados nas buscas foram tabulados (Excel, 2013) e então foi feita a exclusão de duplicatas, em seguida a exclusão por títulos, posteriormente exclusão por resumos. Por fim, foi feita a leitura completa dos artigos levando em consideração os critérios de inclusão. Foram incluídos artigos de pesquisa *in vivo*, que abordassem a ação do sistema imunológico na periodontite crônica diretamente relacionada ao espessamento vascular. Em relação aos critérios de exclusão, foram excluídos artigos não disponíveis na íntegra ou em outra língua que não fosse português, inglês ou espanhol; artigos de revisão, estudos que incluíram pacientes com hábitos nocivos como tabagismo e sedentarismo, estudos experimentais em animais, estudos *in vitro*, estudos que relacionassem a aterosclerose a mais de uma causa além da periodontite crônica, estudos que associam genética ou outras patologias bucais às doenças vasculares. Este processo foi feito por dois autores independentes. Discordâncias relativas à elegibilidade foram resolvidas por meio de discussão e, ainda, por um terceiro autor responsável por solucionar tais divergências e estabelecer um consenso.

Em seguida, os dados dos artigos escolhidos para a revisão sistemática foram extraídos e tabulados levando-se em consideração os nomes dos autores, países nos quais os artigos foram publicados, tipos de estudo, número de pacientes

incluídos no estudo, medição do estado da periodontite, marcadores de relação entre mecanismos imunológicos da periodontite e aterosclerose e desfecho.

O processo da busca sistemática está resumido pelo fluxograma a seguir (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos, de acordo com a metodologia PRISMA



Fonte: PRISMA.

A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando a ferramenta Risk of Bias 2, 2019 (RoB 2) , considerando cinco domínios principais para a avaliação de cada artigo incluído: (1) viés decorrente do processo de randomização, (2) viés devido a

desvios da intervenção planejada, (3) viés na mensuração do desfecho, (4) viés devido a dados incompletos de desfecho e (5) viés no desfecho relatado. Cada domínio foi classificado como "baixo risco", "médio risco" ou "alto risco" de viés. Com base nas classificações dos cinco domínios, o risco geral de viés foi determinado, permitindo uma avaliação abrangente da qualidade metodológica dos estudos.

4. RESULTADOS

De acordo com a estratégia de busca do presente trabalho, a partir da combinação de descritores foram encontrados, ao todo, 309 artigos. Após a exclusão das duplicatas, foram triados 186 títulos. Destes, 101 foram excluídos após a leitura de títulos e 42 foram excluídos após a leitura de resumos. Então, 43 foram selecionados para a leitura de texto completo e, a partir da leitura criteriosa, 7 artigos foram eleitos por se adequarem aos critérios de inclusão estabelecidos. Um estudo foi selecionado através da leitura das referências dos artigos eleitos, totalizando 8 artigos incluídos para esta revisão sistemática.

Dentre os artigos eleitos observa-se uma distribuição variada em relação aos países onde cada estudo foi desenvolvido (tabela 2). Em relação à medição da intervenção, observa-se que a maioria dos estudos utilizaram como parâmetros a profundidade de sondagem periodontal, o sangramento à sondagem, o nível de perda dentária e o nível de perda óssea alveolar e, em minoria, dois estudos utilizaram os níveis de anticorpos contra o principal patógeno envolvido na periodontite, *Porphyromonas gingivalis*, presente na circulação da amostra de participantes. Com relação aos achados sobre os mecanismos imunológicos da doença periodontal que associam-se a aterosclerose os estudos, em sua maioria, versam acerca do desenvolvimento e da manutenção persistente de uma resposta inflamatória a nível sistêmico com a progressão da severidade da periodontite. Por fim, destaca-se como resultado a correlação positiva entre a resposta imunológica ativada pela periodontite crônica e seus efeitos na progressão da aterosclerose por meio de mecanismos associados como a reatividade cruzada devido a mimetismo molecular, a endotoxemia, a reprogramação de monócitos e os níveis de proteína C reativa (PCR) elevados em pacientes afetados.

Tabela 2: Resumo dos dados coletados nos artigos escolhidos para compor o artigo de revisão.

Autor, ano	País	Tipo de estudo	Nº de pacientes	Medição do estado de DP	Marcadores de relação entre mecanismos imunológicos da DP e aterosclerose	Desfecho
Noz <i>et al.</i> , 2021	Holanda	Estudo observacional	28	Foi utilizado para a avaliação do estado periodontal dos participantes o Índice Holandês de Triagem Periodontal (DPSI) e a profundidade de sondagem da bolsa. A partir dessa avaliação os pacientes foram divididos em categorias de acordo com a gravidade ou ausência da doença periodontal. Ademais, a presença de perda óssea	Este estudo baseou-se na observação e medição da produção de marcadores pró-inflamatórios em células do sangue periférico expostas a <i>Porphyromonas gingivalis</i> . As citocinas avaliadas têm função pró-inflamatória, sendo importantes fatores de regulação do sistema imunológico e, por isso, exercendo papel de regulação da doença periodontal e da	Foram encontradas correlações positivas entre a gravidade da periodontite e marcadores inflamatórios circulantes ou inflamação da parede vascular. Uma leve associação com inflamação vascular foi observada apenas nas artérias ilíacas, região propensa ao desenvolvimento precoce de placas ateroscleróticas.

				alveolar foi utilizada para confirmar o diagnóstico clínico.	formação de placas de ateroma.	
Jaago <i>et al.</i> , 2022	Estônia	Estudo coorte	96	Foram avaliados em subgrupos a gravidade da doença periodontal sendo eles pacientes periodontalmente saudáveis, pacientes com gengivite e pacientes com periodontite.	Utilizou-se a análise de imunoperfilagem de análise de variação de mimótopo (MVA) de amostra de soro do grupo de participantes a fim de identificar antígenos relacionados à resposta imune de anticorpos da doença periodontal e DAC.	Verificou-se heterogeneidade da resposta imune nos diferentes grupos, demonstrando que os diferentes estados de DAC apresentam diferentes características de imunoperfis sistêmicos, que incluem resposta imunológica contra epítomos altamente antigênicos da microbiota bucal. Os pacientes com gengivite progressiva até a periodontite expressaram níveis crescentes de

						resposta imune a esses antígenos.
Ford <i>et al.</i> , 2005	Austrália	Estudo transversal	20	Utilizou-se como parâmetro para a doença periodontal a profundidade de sondagem de bolsas periodontais e os níveis de perda dentária, classificando os grupos em saudável, moderado e avançado.	O estudo concentrou-se na reatividade cruzada entre proteínas de choque térmico. Linhas de células T específicas de sangue periférico para proteínas de choque térmico bacterianas (GroEL), humanas (hHSP60) e <i>Porphyromonas gingivalis</i> de placas ateroscleróticas foram avaliadas e caracterizadas quanto a suas respostas proliferativas induzidas pelo mimetismo molecular , além de perfis de citocina e quimiocina envolvidos na resposta imune	Foi observada a presença de células T específicas para GroEL na lesão aterosclerótica e, ainda, que houve reatividade cruzada em várias linhagens de células T específicas de GroEL e hHSP60 para hHSP60 e GroEL, respectivamente. Além disso, os perfis das citocinas e quimiocinas envolvidas nesse processo contribuem fortemente com a hipótese de que a reatividade cruzada da resposta imune a proteínas de choque térmico

					considerando-se esse contexto.	bacterianas, incluindo as de periodontopatógenos, com células endoteliais expressando hHSP indica ser um mecanismo associado ao processo de aterogênese.
<i>Slade et al., 2003</i>	EUA	Estudo transversal	5552	O estado periodontal dos participantes deste estudo foi mensurado e, em milímetros, a profundidade da bolsa periodontal em até 6 locais por dente ao redor de todos os dentes restantes em cada indivíduo.	O autor utiliza a quantificação de níveis de proteína C-reativa (PCR), relacionando-o à pacientes que apresentaram periodontite. A PCR é um importante marcador inflamatório, apresentando papel regulador da resposta imunológica e, assim, determinando efeitos na progressão da doença periodontal e desenvolvimento da aterosclerose.	A concentração média de PCR apresentou-se mais elevada em pacientes com presença de bolsa periodontal, mantendo-se mais alta em pacientes com sítios periodontais afetados mais extensos, caracterizados por serem maior que 30% dos locais com profundidade de bolsa maior ou igual a 4 mm. Assim, reafirma-se uma

						associação entre a gravidade da doença periodontal e a manutenção de um estado inflamatório sistêmico que contribui para a progressão das placas ateroscleróticas.
<i>Choi et al., 2011</i>	Coreia do Sul	Estudo experimental	20	Foram avaliados profundidade de sondagem da bolsa periodontal e os títulos séricos de anticorpos IgG para <i>P.gingivalis</i> .	O estudo concentra-se em avaliar a especificidade peptídica de anticorpos HSP60 contra <i>P.gingivalis</i> , e a reatividade cruzada entre HSP bacteriano e humano, observando ainda se há resposta imune específica em lesões periodontais ou ateroscleróticas.	Este estudo demonstra que o peptídeo 19 para <i>P. gingivalis</i> HSP60 é um epítopo imunorreativo na aterosclerose. Assim, os resultados contribuem positivamente para a hipótese de que o peptídeo HSP60 para <i>P. gingivalis</i> seja um epítopo imunorreativo no eixo periodontite-aterosclerose.

						Não foi possível avaliar imunorreatividade específica em cada tipo de lesão.
<i>Chung et al., 2003</i>	Coreia	Estudo observacional	40	Foram avaliados os níveis de anticorpos contra <i>P. gingivalis</i> .	Este estudo relaciona os mecanismos imunológicos da DP ao processo aterosclerótico ao analisar o reconhecimento da proteína de choque térmico do principal patógeno periodontal e proteína de choque térmico humana em pacientes com periodontite e aterosclerose infectados por esse periodontopatógeno.	Reafirmando achados de outros estudos, o presente estudo demonstrou a presença de reações imunes cruzadas para HSP bacteriana e humana. Essas observações sugerem o efeito modulador de <i>P. gingivalis</i> HSP60 na imunopatogênese da periodontite e aterosclerose.

Naiff et al., 2021	Brasil	Estudo transversal	30	Os parâmetros avaliados dizem respeito à profundidade de sondagem, o nível de inserção clínica, índice de placa visível e sangramento gengival à sondagem.	Este estudo utiliza a quantificação de corpos lipídicos, os quais têm importante função no processo inflamatório, em monócitos de pacientes periodontais e de pacientes saudáveis para avaliar suas possíveis implicações em condições sistêmicas como a aterosclerose.	O grupo com doença periodontal demonstrou índice corpuscular e frequência de monócitos contendo tais corpos lipídicos mais altos que o grupo controle. Esse cenário pode implicar em interferência da resposta imune relacionada à produção de mediadores lipídicos , podendo ter papel importante na patogênese de condições como a aterosclerose.
Hasan et al., 2005	Reino Unido	Estudo experimental	81	Avaliou-se o quadro periodontal da amostra de pacientes de acordo com a profundidade de sondagem e porcentagem de locais de	Este artigo investigou o mecanismo imunológico de reatividade cruzada de HSP humano e bacteriano em pacientes com periodontite	O resultados acerca da de células T proliferativas confirmam a ativação de respostas imunes humorais elevadas em quadros de

sangramento gengival
durante a sondagem.

crônica e doença coronária
cardíaca. Além disso , buscou
informações acerca do
envolvimento de células T CD
4 e CD8, além dos receptores
CD14 e TLR2 e TLR4 na
resposta imunológica dos
pacientes.

periodontite e doença
cardíaca coronária. Os
resultados
demonstraram-se
consistentes com uma
patogênese de reação
cruzada entre HSP humano
e microbiano

Quanto à análise do risco de viés, a maioria dos trabalhos (n=6) apresentou baixo risco na avaliação dos 5 domínios (tabela 3). Apenas os estudos de Jaago *et al.* (2022) e Chung *et al.* (2003) apresentaram médio risco de viés na avaliação do domínio 4. Sendo assim, estes dois estudos apresentaram um médio risco geral de viés.

Tabela 3: Avaliação do risco de viés segundo ferramenta RoB 2.

Estudo	1	2	3	4	5	Risco de viés
Noz <i>et al.</i> , 2021	B	B	B	B	B	B
Jaago <i>et al.</i> , 2022	B	B	B	M	B	M
Ford <i>et al.</i> , 2005	B	B	B	B	B	B
Slade <i>et al.</i> , 2003	B	B	B	B	B	B
Choi <i>et al.</i> , 2011	B	B	B	B	B	B
Chung <i>et al.</i> , 2003	B	B	B	M	B	M
Naiff <i>et al.</i> , 2021	B	B	B	B	B	B
Hasan <i>et al.</i> , 2005	B	B	B	B	B	B

Legenda: 1: viés devido à randomização; 2: viés devido a desvios da intervenção pretendida; 3: viés devido a dados faltantes; 4: viés devido a medição do resultado; 5: viés devido a seleção do resultado relatado. Risco de viés: A= alto; M= médio; B= baixo. Resultado: Dos 8 artigos usados nesse estudo 6 apresentaram baixo risco de viés e 2 médio risco de viés.

5. DISCUSSÃO

O processo aterosclerótico é multifatorial (Portal, 2004), nesse sentido a literatura propõe uma relação entre o desenvolvimento da aterosclerose e os mecanismos imunológicos da periodontite crônica. Considerando que a periodontite não tratada pode, muitas vezes, desenvolver-se como uma periodontite crônica e apresentar como consequência efeitos sobre a resposta inflamatória do organismo, é fundamental entender como os mecanismos imunológicos desse processo influenciam na saúde do indivíduo para além do contexto odontológico. Tendo em vista que o organismo é interdependente e que, a saúde bucal é primordial para a manutenção da saúde sistêmica, o presente estudo se concentrou em esclarecer a relação entre os mecanismos imunológicos resultantes da periodontite crônica e sua influência no desenvolvimento da doença vascular aterosclerótica, sendo tal relação de grande valor para a saúde pública, uma vez que doenças cardiovasculares predispostas pelo espessamento das artérias devido a formação de placas ateromatosas (Bagis; Seki & Orhan, 2019) apresentam alta prevalência e, por isso, importante impacto econômico (Siqueira; Siqueira-Filho; Land, 2017).

Em primeiro lugar é válido destacar a reatividade cruzada como um mecanismo importante que correlaciona a periodontite à aterosclerose (Ford *et al.* 2006). Diferentes tipos celulares (eucarióticos e procarióticos) expressam um conjunto de proteínas quando sob condições de estresse, conhecidas como proteínas de choque térmico 60 (HSP60) (Almeida; Souza, 2017). Estas são moléculas que apresentam como função o delineamento da resposta imune inata e adquirida do organismo e, assim, são responsáveis dentro da cascata de eventos imunológicos pela interação com células apresentadoras de antígenos e, consequentemente, pela produção de citocinas pró-inflamatórias geradas como resultado do estímulo antigênico (Cruvinel *et al.* 2010). Sabe-se que reações imunes contra as HSP60s podem ocasionar lesão ao tecido endotelial e, dessa maneira, reações imunológicas cruzadas com HSP60s humanas podem resultar em injúria vascular arterial, implicando em lesões ateroscleróticas (Lotterman *et al.* 2003). A literatura demonstra que as HSP60 bacterianas (GroEL) e humanas (hHSP60) apresentam homologia maior que 55% (Ford *et al.* 2005). Assim, células de defesa recrutadas pela presença da inflamação podem liberar enzimas proteolíticas e

espécies reativas de oxigênio, que têm efeito danoso direto às células endoteliais. Além disso, os anticorpos anti-HSP60 podem se ligar diretamente às células que compõem a camada interna dos vasos sanguíneos, ativando o sistema complemento que é um mediador humoral do processo inflamatório e, desse modo, pode haver dano direto ao tecido por meio da formação do complexo de ataque à membrana que pode provocar lise celular. Fundamentando-se nessa informação, Ford *et al.* (2005) observou que houve reatividade cruzada em várias linhagens de células T específicas para HSP60 humanas e bacterianas, incluindo as de bactérias periodontais, o que corrobora a hipótese de que a reatividade cruzada pode atuar como um fator envolvido na aterogênese. Contudo, o estudo citado conclui que o envolvimento de outras moléculas e interações mais complexas na cadeia de eventos da resposta imune devem ser considerados em pesquisas mais abrangentes a fim de elucidar a contribuição relativa do processo de reatividade cruzada para o desenvolvimento da doença cardiovascular.

Ademais, os resultados apresentados por Choi *et al.* (2011) reafirmam a mesma linha argumentativa ao observar a especificidade peptídica de anticorpos para *P. gingivalis*, anticorpos monoclonais HSP60 e a reatividade cruzada desses anticorpos com as HSP60 bacterianas relacionadas à periodontite e à aterosclerose. Esses resultados sugerem que o peptídeo sintético do patógeno periodontal é um determinante antigênico no eixo periodontite-aterosclerose, logo, desencadeia resposta imune em ambos os contextos, reafirmando a conexão entre as duas condições crônicas (Choi *et al.* 2011). O que é ratificado por Chung *et al.* (2003), ao verificar que soros de pacientes infectados por *P. gingivalis* com quadro infeccioso periodontal e aterosclerótico apresentaram anticorpos reagindo simultaneamente com HSP60 de *P. gingivalis* e HSP60 humana.

Nesse sentido, Hasan *et al.* (2005) investigou sobre a reatividade cruzada para HSP microbiano e humano ao analisar como os linfócitos de pacientes com periodontite crônica e doença cardíaca coronariana (DCC) responderiam a estes determinantes antigênicos, respectivamente. Além disso, este estudo explorou o envolvimento de células T do tipo CD4 e CD8, além dos receptores CD14 e TLR2 e TLR3 no processo de resposta imunológica à proteína de choque térmico. Os linfócitos T são células cuja função é mediar a resposta imune celular, reconhecendo

antígenos apresentados por células específicas. As células T podem se diferenciar em subtipos: CD4, que são células auxiliares imprescindíveis para a ativação e coordenação da resposta imune por meio da secreção de citocinas; e CD8, que são células citotóxicas cuja função é causar, de forma direta, a morte de outras células que estejam infectadas ou defeituosas (Abbas & Lichtman, 2014). Já os receptores CD14, TLR2 e TLR3, estão envolvidos como receptores e co-receptores que auxiliam na ativação celular imunológica após a detecção de padrões moleculares relacionados a agentes patogênicos (Furtado, 2018). Sabe-se que citocinas pró-inflamatórias estão associadas à periodontite e ao processo aterosclerótico (Toregeani *et al.* 2014), uma vez que são moduladoras dos eventos imunológicos de defesa e podem, devido à cronicidade das duas condições, promover uma resposta exacerbada do sistema de defesa do hospedeiro, implicando na progressão dessas doenças. Por este motivo é de grande importância elucidar como as células envolvidas neste contexto atuam. Da mesma forma, metabólitos bacterianos, citocinas e quimiocinas resultantes do quadro periodontal crônico podem alcançar a corrente sanguínea por meio da vascularização dos tecidos gengivais infectados e, conseqüentemente, podem incitar a uma função desregulada dos receptores de superfície do endotélio vascular envolvidos na resposta imunológica, além da manifestação de adesão no interior dos vasos (Teixeira *et al.* 2014), o que ratifica a relevância de todas essas estruturas para o desenvolvimento da placa aterosclerótica.

Por outro lado, Noz *et al.* (2021) indica que a infecção dos tecidos de suporte dentário pode ter impacto na reprogramação dos monócitos. Os monócitos são células de defesa do sistema imune inato que auxiliam no combate a infecções de modo mais generalizado, ou seja, sem especificidade. Essas células executam suas funções através de processos como a fagocitose, a apresentação de antígenos, a produção de citocinas e quimiocinas sinalizadoras que auxiliam na resposta inflamatória e, por conseguinte, a regulação dessa resposta imunológica (Cruvinel *et al.* 2010). Em um estado de infecção crônica, como é o caso da periodontite, os monócitos são expostos ininterruptamente a microorganismos patogênicos e ao quadro inflamatório persistente, o que pode resultar em alterações de citocinas como TNF-alfa, interleucina-1 e interleucina-6 e culminar em uma resposta inflamatória exacerbada que propicia o surgimento de resposta inflamatória a nível sistêmico. As

citocinas TNF-alfa, interleucina-1 e interleucina-6 são pró-inflamatórias, desempenhando importante papel na regulação da defesa do organismo (Castro *et al.* 2022). Essas citocinas se inter-relacionam no processo imunológico, sendo a TNF-alfa uma das principais citocinas relacionadas a fase inflamatória aguda, aumentando a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e estimulando a produção de interleucina-1(IL-1) e interleucina-6 (IL-6). Já a IL-1 é responsável por propiciar o recrutamento de leucócitos para o local da inflamação ao ativar as células do tecido endotelial, além de contribuir para a ativação e proliferação dos linfócitos T e B. Enquanto a IL-6 induz a produção de proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa, e estimula linfócitos B (Tonet; Nóbrega, 2008). Em suma, essa resposta imune exacerbada contribui para a progressão da aterosclerose, uma vez que permite a infiltração de monócitos e outras células inflamatórias nas paredes vasculares (Cruvinel *et al.* 2010).

Nessa perspectiva, Naiff *et al.* (2021) quantificou os corpos lipídicos em monócitos de pacientes com periodontite a fim de comparar a frequência desse índice corpuscular em monócitos de pacientes com quadro periodontal crônico e pacientes saudáveis. Células eucarióticas apresentam dispersos em seu citosol corpos lipídicos (LBs), que são organelas encontradas em células humanas saudáveis, porém podem apresentar quantidades variáveis, por exemplo, em condições fisiopatológicas como a periodontite e a aterosclerose (Naiff *et al.* 2021). Esses LBs estão presentes em diversos tipos de células, mas estudos demonstram que em leucócitos e, especialmente em macrófagos, encontram-se aumentados durante uma inflamação. Este cenário indica que os corpos lipídicos podem atuar como locais de produção de mediadores lipídicos como prostaglandinas e eicosanoides celulares (Naiff *et al.* 2021). Os eicosanoides são moléculas intracelulares sinalizadoras no processo inflamatório que medeiam eventos celulares como proliferação, apoptose, metabolismo e migração de células (Gomes; Oliveira, 2010) . Assim, torna-se notável a relevância dos corpos lipídicos celulares para o processo inflamatório do organismo, podendo apresentar implicações na patogênese de diversas condições, incluindo a aterogênese (Naiff *et al.*, 2021).

Considerando o aspecto inflamatório da doença periodontal , o estudo de Batista *et al.* (2011) avaliou o impacto desse quadro crônico em alterações

estruturais intracelulares imunológicas associadas à concentração de LBs em monócitos de pacientes afetados em relação a pacientes saudáveis e obteve como resultado um índice corpuscular significativamente maior para amostras de pacientes afetados por doença periodontal severa e generalizada do que amostras de pacientes controle. É importante destacar que os níveis basais quantitativos de monócitos LBs sem nenhum estímulo não apresentaram diferença entre os grupos. Essa conjuntura indica que ao ser estimulado por um antígeno periodontal, o sistema imunológico pode estimular um número maior de monócitos a produzir LBs do que em indivíduos saudáveis. Nesse contexto, pode haver efeitos sistêmicos negativos para a saúde desse grupo, já que o aumento sistêmico do número de macrófagos LBs, tem impacto no endotélio vascular, sendo fator de risco para o desenvolvimento da placa aterosclerótica (Naiff *et al.*, 2021).

Outro mecanismo importante para a doença aterosclerótica é a relação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a aterosclerose, uma vez que essas lipoproteínas presentes no sangue são aprisionadas e oxidadas na camada íntima da parede arterial, ocasionando o estreitamento da luz vascular (Akhi *et al.* 2017). Assim, Akhi *et al.* (2017) analisaram a presença de anticorpos IgA para patógenos periodontais na saliva com reação cruzada para lipoproteínas oxidadas de baixa densidade (oxLDL). Os resultados deste estudo demonstraram que a saliva apresenta ligação de IgA e IgG ao oxLDL, expressando propriedades de reação cruzada para microrganismos envolvidos na periodontite, como a *Porphyromonas gingivalis*. Dessa forma, conclui-se que a IgA secretora para *P. gingivalis* pode estar envolvida nos processos imunológicos de oxidação do LDL através do chamado mimetismo molecular. Esse mecanismo é observado também por Jaago *et al.* (2022), que demonstra em seus achados a imunorreatividade cruzada através do mimetismo molecular em epítomos de antígenos de bactérias periodontais. O mimetismo molecular ocorre devido à semelhança estrutural entre um microorganismo ou seus metabólitos e a substância em questão, como é o caso do LDL oxidado (Altman; Shonefeld, 2012), propiciando reações que desencadeiam a ativação do sistema imunológico, por exemplo. Diante do exposto, evidencia-se que a oxidação do LDL associa-se ao desenvolvimento da aterosclerose ao desencadear efeitos na camada íntima da parede vascular, estimulando uma resposta inflamatória

e, conseqüentemente o desenvolvimento dessas lesões ateroscleróticas (Samson; Mundkur; Kakkar, 2012).

Sob outro aspecto, a periodontite em seu estado mais grave é capaz de propiciar a endotoxemia (Pussinen *et al.* 2007) e, por conseguinte, induzir inflamação sistêmica (Lima *et al.* 2022.). Esse quadro ocorre devido a presença de bactérias periodontais, as quais liberam partes de suas membranas, chamadas endotoxinas, no sangue do hospedeiro por meio dos tecidos de suporte dos dentes inflamados quando há alto índice de morte ou multiplicação celular (Pussinen *et al.* 2007). Esses componentes celulares disseminados na circulação sanguínea podem desencadear ou estimular o processo aterosclerótico por meio de mecanismos relacionados à ativação de células inflamatórias, modificação do metabolismo de lipoproteínas e aumento do estresse oxidativo.

Por fim, Slade *et al.* (2003) destacou como objeto de estudo a associação entre a doença periodontal e os níveis de PCR. Segundo este estudo, quadros clínicos de doença periodontal mais avançada associam-se a níveis de PCR elevados. Nesse contexto, essa proteína tem como função ser um marcador inflamatório do organismo e, por este motivo, apresenta papel importante na fisiopatologia e no desenvolvimento da aterosclerose, podendo acelerar este processo (Teixeira *et al.* 2014). A fim de esclarecer de forma detalhada, é necessário pontuar que a camada da placa de ateroma composta, primordialmente, por colágeno e proteínas da matriz extracelular é responsável por promover estabilidade, evitando que haja rompimento dessa estrutura (Thanassoulis, 2022). Nesse cenário, a PCR torna-se um fator predisponente para evento cardiovascular agudo decorrente dos desdobramentos da aterogênese, uma vez que essa proteína estimula a enzima metaloproteinase-1 (MPP-1) responsável pela degradação de colágeno e, desse modo, torna a placa aterosclerótica menos estável e com maior possibilidade de romper-se (Teixeira *et al.* 2014). Esse estudo corrobora os resultados de outros autores ao sugerir efeitos inflamatórios sistêmicos decorrentes da periodontite crônica, o que implica na patogênese de condições como a aterosclerose. Contudo, sendo este um estudo observacional, não é possível determinar relação causal, mas sim relação de associação entre a presença da doença periodontal e o aumento dos níveis de PCR.

Esse quadro, aliado à calcificação do endotélio vascular nas artérias, pode determinar um evento cardiovascular agudo. Sob esse contexto, sabe-se que a calcificação das artérias é um processo fisiopatológico importante que tem grande influência no processo aterosclerótico (Lieberman *et al.* 2013). A calcificação dos vasos ocasiona um enrijecimento dessas estruturas, levando à diminuição da complacência vascular e aumento da pressão sanguínea (Lieberman *et al.* 2013). Esse cenário composto pela presença de calcificação arterial e, ainda, pela presença de placa de ateroma instável pode resultar em um evento cardiovascular agudo. Sob essa ótica, Bagis, Seiki, Orhan (2019) avaliaram a relação entre a perda óssea alveolar resultante do processo de periodontite crônica e a calcificação da artéria carótida. A pesquisa utilizou imagens de tomografia computadorizada feixe cônico (TCFC) para avaliar o grau de perda óssea e de calcificação das artérias carótidas, avaliando 256 pacientes e, segundo os resultados dessa pesquisa, há uma correlação significativa entre esses dois fatores, o que confirma a hipótese deste autor. Contudo, devido à natureza retrospectiva deste estudo, não foi possível avaliar o quadro periodontal desses pacientes clinicamente, sendo esta uma limitação desta pesquisa.

Em última análise, de acordo com os resultados dessa revisão sistemática é interessante destacar a relevância do tema abordado, sendo este amplamente reconhecido como alvo de interesse para uma vasta porção da comunidade acadêmica mundial, haja vista a ampla gama de locais de desenvolvimento de pesquisas acerca do assunto abordado neste estudo. Além disso, verifica-se que os estudos descritos compreendem as duas últimas décadas, evidenciando o tópico como temática atual, uma vez que após a ampla aceitação de uma inter-relação entre periodontite e aterosclerose, ainda se faz necessário entender como essa relação ocorre e quais os mecanismos propiciam essa interação. Apesar do tópico ser pesquisado há mais de 20 anos, o modo como os mecanismos imunológicos relacionados à periodontite e à aterosclerose se relacionam ainda não são totalmente esclarecidos e, nos últimos anos, descobertas significativas foram relatadas, conforme apresentado ao longo do trabalho. Os processos abordados no presente estudo podem orientar novas direções de pesquisa sobre o tema, ao apontarem os principais aspectos dessa possível associação e delinearem o percurso que permite esclarecer essa interação imunológica.

6. CONCLUSÃO

Em face das evidências apresentadas, observa-se que os mecanismos imunológicos relacionados à periodontite crônica exercem uma influência notável no processo de desenvolvimento da aterosclerose. Dessa forma, o presente estudo buscou elucidar como esses mecanismos imunológicos se relacionam com a aterogênese. Os achados evidenciam que a inflamação persistente causada pela presença crônica dos patógenos periodontais pode contribuir para o desenvolvimento e progressão das placas de ateroma devido a uma disfunção endotelial ocasionada por fatores constituintes do processo de resposta imunológica do organismo como a endotoxemia, a reatividade cruzada de epítomos por meio do mimetismo molecular, reprogramação de monócitos e níveis de PCR elevados. Em sua maioria, as análises apresentaram que o estado periodontal diz respeito ao nível de resposta inflamatória resultante e, conseqüentemente, aos efeitos sistêmicos dessa condição bucal, contribuindo de forma efetiva para a progressão da doença aterosclerose. Contudo, mais estudos específicos são necessários para elucidar completamente esses mecanismos, tendo em vista a natureza multifatorial de ambas as condições alvo de interesse.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. H.; PILLAI, S. **Cellular and molecular immunology E-book**. 8. ed. [s.l.] Saunders, 2014.
2. AKHI, R. *et al.* Cross-reactive saliva IgA antibodies to oxidized LDL and periodontal pathogens in humans. **Journal of clinical periodontology**, v. 44, n. 7, p. 682–691, 2017.
3. ALMEIDA, E. C. S; SOUZA, T. A. F. Proteínas de Choque Térmico: Definições, estrutura e Funções num Panorama Geral. In: **Anais da Mostra de Pesquisa em Ciência e Tecnologia 2017**. Anais...Fortaleza(CE) DeVry Brasil - Damásio - Ibmec, 2019. Disponível em: <https://www.even3.com.br/anais/mpct2017/44260-PROTEINAS-DE-CHOQUE-TERMI CO--DEFINICOES-ESTRUTURA-E-FUNCOES-NUM-PANORAMA-GERAL>. Acesso em: 18/08/2024
4. ALTMAN, A.; SHOENFELD, Y. Rubéola e autoimunidade. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 52, n. 3, p. 305–306, 2012.
5. BAGIS, N.; SEKI, U.; ORHAN, K. Assessment of Correlation between Carotid Artery Calcification and Alveolar Bone Loss: A Retrospective Study of CBCT Findings. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, Turquia, v.13, n.7, p.1-5, Julho, 2019.
6. BARBOSA, K. G. N. *et al.* A Participação das respostas imunológicas nas doenças periodontais. **Odontologia Clínico-Científica (Online)**, v.11, n.1, 2012.
7. BARBOZA, E. *et al.* Periodontite crônica: Uma discussão sobre o tratamento não cirúrgico. **International Journal of Science Dentistry**, v. 46, n. 2, 2017.
8. BATISTA, R. DAS M. *et al.* Associação entre doença periodontal e aterosclerose subclínica: uma revisão sistemática. **Jornal vascular brasileiro**, v. 10, n. 3, p. 229–238, 2011.
9. CASTRO, C. A. *et al.* Perfil de IL-6 e TNF na formação de células espumosas: Um método aprimorado usando a Sonda de isotiocianato de fluoresceína (FITC). **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 2022.

10. CHOI, J. *et al.* Identification of immunoreactive epitopes of the Porphyromonas gingivalis heat shock protein in periodontitis and atherosclerosis. **Journal Periodontal Research**, Coreia do Sul, v.46, n.2, p. 240-245, Abril, 2011.
11. CHUNG, S. W. *et al.* Immune responses to heat shock protein in Porphyromonas gingivalis-infected periodontitis and atherosclerosis patients. **Journal Periodontal Research**, Coreia, v.38, n.4, p.388-393, Agosto, 2003.
12. CRUVINEL, W. DE M. *et al.* Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434–447, 2010.
13. FORD, P. *et al.* Characterization of Heat Shock Protein-Specific T Cells in Atherosclerosis. **American Society for Microbiology Journals**, Austrália, v.12, n.2, p.259-267, Fevereiro, 2005.
14. FORD, P. J. *et al.* Inflammation, heat shock proteins and periodontal pathogens in atherosclerosis: an immunohistologic study. **Oral microbiology and immunology**, v. 21, n. 4, p. 206–211, 2006.
15. FURTADO, M. N. **Contribuição do CD14 na ativação e produção de prostanoídes por macrófagos**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2019.
16. GAN, G. *et al.* Unveiling the oral-gut connection: chronic apical periodontitis accelerates atherosclerosis via gut microbiota dysbiosis and altered metabolites in apoE^{-/-} Mice on a high-fat diet. **International journal of oral science**, v. 16, n. 1, 2024.
17. GATTO, M.; MOTA, G.; OKOSHI, M. Influência do Sistema Imunológico nas Doenças Cardiovasculares. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, Brasil, v.120, n.8, e20230398, Agosto, 2023.
18. GOMES, T. K. de C.; OLIVEIRA S. L. O papel dos ácidos graxos no perfil de eicosanóides e sua repercussão na resposta imune. **Nutrire-Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**. v. 35 ,n. 1., p. 167-186, Junho, 2010.
19. GOTTLIEB, M. G. V.; BONARDI, G.; MORIGUCHI, E. H. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. **Scientia Medica**, v. 15, n. 3, jul./set, 2005.

20. HASAN, A. *et al.* The immune responses to human and microbial heat shock proteins in periodontal disease with and without coronary heart disease. **Clinical and Experimental Immunology**, Reino Unido, v.142, n.3, p.585-594, Dezembro, 2005.
21. JAAGO, M. *et al.* Antibody response to oral biofilm is a biomarker for acute coronary syndrome in periodontal disease. **Communications biology**, Estônia, v.5, n.1, p.205, Março, 2022.
22. LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 868–874, 2002.
23. LIBERMAN, M. *et al.* Calcificação vascular: fisiopatologia e implicações clínicas. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 11, n. 3, p. 376–382, 2013.
24. LIMA H. K. C. *et al.* Relação entre periodontite e alterações sistêmicas: uma revisão integrativa. **Cadernos de graduação Ciências Biológicas e da Saúde**, v.5, n.1, p.61-70, Julho, 2022.
25. LOTTERMAN, A. *et al.* Anticorpos contra Proteínas de Choque Térmico, Autoimunidade e Aterosclerose. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 43, n. 5, p. 302-308, set/out, 2003.
26. NAIFF, P. F. *et al.* Quantification of lipid bodies in monocytes from patients with periodontitis. **Clinical and experimental dental research**, Brasil, v.7, n.1, p.93-100, Fevereiro, 2021.
27. NOZ, M. P. *et al.* An Explorative Study on Monocyte Reprogramming in the Context of Periodontitis In Vitro and In Vivo. **Frontiers in Immunology**, Holanda, v. 12, p. 695227, Agosto, 2021.
28. PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ (Clinical research ed.)**, p. n71, 2021.
29. PORTAL, V. L. Aterosclerose :Uma doença complexa. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, v.8, n.3,p.1-3, 2004.
30. PUSSINEN, P. J. *et al.* Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease

events. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 27, n. 6, p. 1433–1439, 2007.

31. RIOS, M. A. Doença periodontal e aterosclerose: uma revisão de 5 anos da resposta do hospedeiro frente ao desafio microbiano da *Porphyromonas gingivalis* via imunidade inata através do receptor Toll-like. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v.10, n.3, p.297-303, set./dez. 2011.

32. SAMSON, S.; MUNDKUR, L.; KAKKAR, V. V. Immune response to lipoproteins in atherosclerosis. **Cholesterol**, v. 2012, p. 1–12, 2012.

33. SIQUEIRA, A. DE S. E.; SIQUEIRA-FILHO, A. G. DE; LAND, M. G. P. Analysis of the economic impact of cardiovascular diseases in the last five years in Brazil. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 2017.

34. SLADE, G. D. *et al.* Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **Archives of Internal Medicine**, EUA, v.163, n.10,p.1172, Maio, 2003.

35. STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: uma ferramenta revisada para avaliar o risco de viés em ensaios randomizados. **BMJ** 2019; 366: l4898.

36. TEIXEIRA, B. C. *et al.* Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **Jornal vascular brasileiro**, v. 13, n. 2, p. 108–115, 2014.

37. THANASSOULIS, G. **Aterosclerose**. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-cardiovasculares/art-eriosclerose/aterosclerose>>. Acesso em: 18. Ago. 2024.

38. TONET, A. C.; NÓBREGA, O. DE T. Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. **Revista brasileira de geriatria e gerontologia**, v. 11, n. 2, p. 259–273, 2008.

39. TOREGANI, J. F. *et al.* Periodontal disease and atherosclerosis. **Jornal vascular brasileiro**, v. 13, n. 3, p. 208–216, 2014.

40. UBERTALLI, J. T. **Periodontite**. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-odontol%C3%B3gicos/dist%C3%BArbios-periodontais/periodontite>>. Acesso em: 18 ago. 2024.

41. ZHU, X.; HUANG, H.; ZHAO, L. PAMPs and DAMPs as the bridge between periodontitis and atherosclerosis: The potential therapeutic targets. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 10, 2022.