

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO

CURSO DE ODONTOLOGIA

Vitória Gorck

**MICROBIOLOGIA PERIODONTAL COMO PREDITOR DE
DOENÇA CARDIOVASCULAR: UMA META-ANÁLISE**

Passo Fundo

2023

Vitória Gorck

**MICROBIOLOGIA PERIODONTAL COMO PREDITOR DE
DOENÇA CARDIOVASCULAR: UMA META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da
Curso de Odontologia da UPF, para a obtenção do título de Mestre em
Odontologia – área de concentração em Clínica Odontológica, sob orientação
da Professora Dra. Micheline Sandini Trentin

Passo Fundo

2023

ATA DE APROVAÇÃO DA BANCA

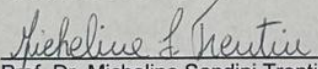


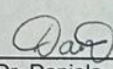
PPG0donto

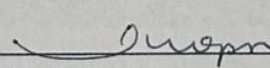
Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Faculdade de Odontologia - FO

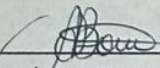
ATA CPG 174/2023 DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA CANDIDATA, VITÓRIA GORCK DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA DA UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO.

Aos onze dias do mês de dezembro de dois mil e vinte e três às 08h30min, na sala 402, da Universidade de Passo Fundo, sob a Presidência da Dra. Micheline Sandini Trentin em Sessão Pública, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa de Dissertação do (a) candidato (a) Vitória Gorck do Programa de Pós-Graduação em Odontologia - área de Concentração em Clínica Odontológica, constituída pelos Doutores: Micheline Sandini Trentin (UPF), Lisia Hoppe (medicina/UPF), Daniela Jorge Corralo (UPF), homologada pelo Conselho do Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Iniciados os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da Comissão e ao candidato (a) das normas que regem a defesa de dissertação e definiu a ordem a ser seguida pelos examinadores para a arguição; a seguir, o (a) candidato (a) passou a apresentação e defesa de sua Dissertação intitulada "Microbiologia periodontal como preditor de doença cardiovascular: uma meta-análise". Encerrada a defesa, a avaliação foi a seguinte: Dr. Micheline Sandini Trentin aprovada; Dr. Lisia Hoppe aprovada; Dr. Daniela Jorge Corralo aprovada; tendo sido o (a) candidato (a) APROVADA, fazendo jus ao título de "Mestre em Odontologia - Área de Concentração em Clínica Odontológica". Para estar em dia com as obrigações perante o curso, o (a) mestrando (a) terá o prazo de quarenta e cinco dias, a partir desta data, para entregar a dissertação, com as alterações sugeridas pelos membros da Comissão Examinadora, juntamente com o comprovante de pelo menos um artigo científico encaminhado à publicação. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos Membros da Comissão Examinadora e pelo Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade de Passo Fundo, Prof. Dr. Álvaro Della Bona.


Prof. Dr. Micheline Sandini Trentin
(Orientadora)


Prof. Dr. Daniela Jorge Corralo
(UPF)


Prof. Dr. Lisia Hoppe
(medicina/UPF)


Prof. Dr. Álvaro Della Bona
Coordenador do PPG0donto

FICHA CATALOGRÁFICA

BIOGRAFIA DA AUTORA

Vitória Gorck, nascida em 11 de julho de 1999 em Sarandi, Rio Grande do Sul, é uma profissional dedicada na área da Odontologia. Filha de Verlei Gorck e Claudia Mara Klein, ela conquistou sua graduação em Odontologia na ATITUS de Passo Fundo/RS em 7 de agosto de 2021. Durante sua jornada acadêmica, destacou-se ao participar ativamente de projetos de monitoria voluntária na disciplina de Anatomia Cabeça e Pescoço. Além da graduação, é especialista em Saúde Coletiva e Educação em Saúde Bucal pela Faculdade BookPlay de Praia Grande/SP. Em constante busca por aprimoramento, atualmente, é pós-graduanda em Odontopediatria pelo Instituto das Américas – IOA de Passo Fundo/RS, detém capacitação em ortodontia preventiva e qualificação em ortopedia funcional dos maxilares, e ainda é habilitada em laserterapia e sedação consciente com óxido nitroso. Desde outubro de 2021, desempenha um papel fundamental como cirurgiã-dentista no programa Estratégia da Saúde da Família na UBS de Nova Boa Vista/RS, proporcionando cuidados de saúde bucal à comunidade local. Através da dedicação e excelência profissional foi selecionada para o curso de Mestrado em Odontologia, com ênfase em Clínica Odontológica, pelo Curso de Odontologia da Universidade de Passo Fundo em fevereiro de 2022. Além de sua atuação clínica e acadêmica, Vitória também contribui para a sociedade através de projetos voluntários em Organizações não Governamentais, demonstrando seu comprometimento com o bem-estar e a saúde bucal da comunidade.

AGRADECIMENTOS

À minha família que sempre demonstrou o real significado da palavra perseverança.

Aos meus pais Verlei Gorck e Claudia Mara Klein por todo apoio durante esse período, aos familiares e amigos que de algum modo contribuíram para a conclusão de mais essa etapa.

Ao meu esposo, Henrique Dapper por toda ajuda, paciência e por fazer parte desse momento especial.

Um agradecimento para o aluno de graduação Felipe Dallepiane e ao colega Diego José Gambin pelo apoio durante execução e elaboração dessa dissertação.

Agradeço a Prof. Me. Luciane Daroit e ao Prof. Dr. Moisés Cardoso pela colaboração e disponibilidade na elaboração da estatística do presente.

À minha orientadora Dra. Micheline Sandini Trentin pela parceria, orientação e condução exemplar deste trabalho.

Aos membros da banca avaliadora dessa dissertação, Prof. Dra. Daniele Jorge Corralo e Dra. Lisia Hope, pelo tempo disponível e por fazer parte desse momento.

À Universidade de Passo Fundo, incluindo todos os seus funcionários, alunos e professores, por tornarem possível mais esta etapa da minha carreira.

À todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para que este trabalho fosse realizado.

MUITO OBRIGADA!

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
INTRODUÇÃO.....	13
PROPOSIÇÃO	17
Objetivo gerais.....	17
Objetivos específicos.....	17
Hipóteses.....	17
ARTIGO I.....	18
REFERÊNCIAS.....	58
ARTIGO A SER SUBMETIDO.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Razão de excluídos e inclusão dos artigos.....	31
Tabela 2. Características demográficas e metodológicas dos estudos incluídos.....	33
Tabela 3. Características clínicas dos parâmetros periodontais e dos estudos incluídos.....	36
Tabela 4. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos de acordo com o NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross Sectional Studies.....	38
Tabela 5. Tabela de prevalência da bactéria <i>P. gingivalis</i>	43
Tabela 6. Tabela de prevalência da bactéria <i>T. denticola</i>	43
Tabela 7. Tabela de prevalência da bactéria <i>T. forsythia</i>	44
Tabela 8. Tabela de prevalência da bactéria <i>A.actinomycescomitans</i>	44
Tabela 9. Tabela de prevalência da bactéria <i>P. intermedia</i>	45
Tabela 10. Tabela de prevalência da bactéria <i>P. nigrescens</i>	45
Tabela 11. Tabela de prevalência da bactéria <i>C. rectus</i>	46
Tabela 12. Tabela de prevalência da bactéria <i>F. nucleatum</i>	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Complexos bacterianos periodontais de acordo com Socransky em 1998.....	22
Figura 2. Termos e estratégias de busca nas bases de dados.....	23
Figura 3. Fluxograma de estratégia de pesquisa.....	30
Figura 4. Resumo do Odds Ratio (OR) de bactérias dos complexos verde, laranja e vermelho em amostras da bolsa periodontais e tecidos vasculares.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS

%	Porcentagem
(TRL)-4	Receptor Toll-like
AA	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities (risco de aterosclerose em comunidades)
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CR	<i>Campylobacter rectus</i>
DAC	Doença Arterial Coronariana
DAP	Doença Arterial Periférica
DCBV	Doença Cerebrovascular
DCV	Doença Cardiovascular
DCV-PC	Doença cardiovascular e periodontite crônica
DCV-NPC	Doença cardiovascular e não periodontite crônica
DIC	Doença Isquêmica Cardiovascular
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Doença periodontal
F	Feminino
FA	Fibrilação arterial
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FN	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
GCA	Grupo caso
GCO	Grupo controle
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
ILC	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
LP	Ligamento Periodontal
Lp-PLA2	Fosfolipase A2 associada à lipoproteína
LPS	Lipossacarídeos
M	Masculino

MEC	Matriz Extracelular
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (Estudo multi-étnico de aterosclerose)
Mm	Milímetro(s)
MMP	Metaloproteinases
N	Número de participantes no estudo
N-DCV	Não doença cardiovascular
NIH	Biblioteca nacional de Medicina (National Library of Medicine)
NR	Não reportado
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PA	Periodontite agressiva
PC	Periodontite Crônica
PCG	Periodontite Crônica Generalizada
PCR	Proteína C-Reativa
PG	<i>Porphyromonas gingivalis</i>
PGE-2	Prostaglandina E2
PI	<i>Prevotella intermedia</i>
PICOS(s)	Participantes, intervenção, comparação e tratamento
PN	<i>Prevotella nigrescens</i>
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta Analyses Protocols (Itens reportados preferidos para uma revisão sistemática e meta-análise)
PROSPERO	International Prospective Register of Systematic Reviews (Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas)
PS	Periodontite severa
PSR	Registro Periodontal Simplificado (Periodontal Screening and Recording)
RANKL	Receptor ativador do ligante do fator nuclear-kB
RCP	Reação em cadeia de polimerase
RCP-h	Proteína C-reativa hipersensível
RNA	Ácido ribonucleico
RSL	Revisão Sistemática de Literatura
RS	Rio Grande do Sul
SCA	Síndrome Coronariana

SG	<i>Streptococcus gordonii</i>
SM	<i>Streptococcus mutans</i>
SO	<i>Streptococcus oralis</i>
SS	<i>Streptococcus sanguinis</i>
SSa	<i>Streptococcus salivarius</i>
TD	<i>Treponema denticola</i>
TF	Fator Tumoral
UPF	Universidade de Passo Fundo

INTRODUÇÃO

Os patógenos periodontais emergem em meio ao desequilíbrio da microbiota oral residente, desencadeando respostas inflamatórias que propiciam a destruição tecidual. Esse ciclo contínuo de proteólise, inflamação e proliferação de patógenos é essencial na progressão da doença periodontal (Sedghi et al., 2021)¹.

À medida que ocorre a evolução da doença periodontal, ocorrem alterações na composição bacteriana, destacando-se a ascensão de bacilos gram-negativos microaerófilos e anaeróbios. Espécies como *Porphyromonas gingivalis* (PG), *Tannerella forsythia* (TF), *Treponema denticola* (TD), *Selenomonas noxia*, *Campylobacter rectus* (CR), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (AA), *Prevotella intermedia* (PI) e espiroquetas tornam-se predominantes na microbiota subgengival durante a periodontite (Tanner et al., 1998)².

Evidências epidemiológicas associam a periodontite a um risco significativo de doença coronariana, como a aterosclerose, ligando a complexidade da microbiota do biofilme periodontal a essas condições cardiovasculares. Patógenos periodontais têm sido identificados como fatores de risco ou agravantes para doenças cardiovasculares, ampliando o escopo da influência da saúde bucal na saúde sistêmica (Skochko et al., 2011)³.

Mecanismos propostos para essa associação incluem a possível infecção de placas ateroscleróticas por bactérias periodontais, impacto pró-aterogênico no perfil lipídico e disseminação sistêmica de mediadores inflamatórios (Mesa et al., 2018)⁴. Esses processos inflamatórios identificados delineiam uma possível conexão entre a doença periodontal e doenças cardiovasculares, especialmente a aterosclerose (Schenkein et al., 2020)⁵.

Em pacientes com algum grau de doença periodontal (DP), episódios de bacteremia podem ocorrer após procedimentos diários, como hábitos de higiene oral e a mastigação, ocorrendo em várias ocasiões ao longo do dia, bem como em procedimentos periodontais. Tanto na gengivite quanto na periodontite, a vasculatura periodontal se dilata, aumentando a área de superfície, facilitando ainda mais a bacteremia (Parahitiya et al., 2009)⁶. Por intermédio desse aumento da vasculatura ocorrido pela DP, os patógenos disseminam-se pela corrente sanguínea, invadindo o endotélio e as células, podendo ativar metaloproteinases (MMP) latentes e as proteases, pois as toxinas dessas bactérias evocam uma resposta do sistema imune. Em um estudo *in vivo* de modelo de trombose, certas bactérias do biofilme dental induziram as plaquetas à agregação

desencadeando um evento isquêmico do miocárdio. O estudo identificou a presença de anticorpos posicionados contra *PG* e *Streptococcus sanguinis* (*SS*) nas placas carotídeas. Os dados sugerem que a presença destas bactérias possa influenciar na morfologia da placa aterosclerótica, predispondo o rompimento da mesma, desencadeando síndrome coronariana aguda ou acidente vascular cerebral isquêmico (Chiu, 1999)⁷.

Para testar esta hipótese de bacteremias transitórias, 50 espécimes humanos foram obtidos durante uma endarterectomia carotídea. Revelou-se que 44% dos 50 ateromas foram positivos para pelo menos um dos patógenos periodontais alvo. Dentre a amostra, 30% das peças cirúrgicas foram positivas para *TF*, 26% foram positivas para *PG*, 18% foram positivas para *AA* e 14% foram positivas para *PI* (Haraszthy et al., 2000)⁸.

A presença de *AA*, *Fusobacterium nucleatum* (*FN*), *PG*, *PI*, *Prevotella nigrescens* (*PN*) e *TF*, em placas ateromatosas de artérias coronárias foi determinada por RCP em tempo real. Quarenta e quatro pacientes com doença cardiovascular foram submetidos a exame periodontal e endarterectomia de artérias coronárias. *PG*, *AA* e *PI* foram os mais detectados. A presença de duas ou mais espécies periodontais pôde ser observada em 64,1% das amostras. Além disso, mesmo em amostras nas quais uma única espécie periodontal foi detectada, DNA microbiano adicional não identificado pode ser observado. Assim, em conjunto com nossos resultados, isso sugere que bactérias associadas ou não à doença periodontal atingem a corrente sanguínea, desempenhando um papel direto ou indireto na patogênese das doenças cardiovasculares (Gaetti-Jardim et al., 2009)⁹. Em outro estudo, múltiplas bactérias orais foram detectadas em outro estudo por RCP (*Streptococcus mutans* (*SM*), *SS*, *AS*, *PG* e *TD*) foram detectadas em amostras de aneurisma da aorta e de válvulas cardíacas (Nakano et al.; 2009)¹⁰.

A compreensão da patogenicidade microbiana periodontal começa com o estudo de *PG*. Seu baixo nível na placa dentária associada à periodontite e sua capacidade de antagonizar receptores inflamatórios contradizem seu papel ativo em uma doença inflamatória. Por exemplo, *PG* expressa um lipopolissacarídeo atípico que pode inibir fortemente o receptor Toll-like 4, diferentemente de outras bactérias gram-negativas. Além disso, *PG* regula negativamente componentes pró-inflamatórios bacterianos e inibe a produção de quimiocina pró-inflamatória, contribuindo para a interrupção da homeostase tecidual (Bui et al., 2019)¹¹.

As bactérias periodontais desencadeiam respostas inflamatórias e imunológicas, resultando em estresse oxidativo, um componente relevante na patogênese tanto da síndrome coronariana quanto da doença periodontal crônica. Biomarcadores como 8-

hidroxiguanosina têm se mostrado elevados na periodontite e na síndrome coronariana, oferecendo potencial como ferramenta de diagnóstico não invasivo (Xu et al., 2017)¹².

A periodontite é caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos moles e duros do complexo periodontal, mediada por uma interação entre comunidades microbianas disbióticas e respostas imunes alteradas nos tecidos gengivais e periodontais. E para determinar o grau de patogenicidade dessas comunidades, as espécies foram distribuídas em 5 complexos, conforme o grau de semelhança genética entre as espécies, sendo vermelho, laranja, amarelo, verde e roxo. *PG*, *TD* e *TF* fazem parte de um pequeno grupo de bactérias anaeróbicas gram-negativas que foram encontradas envolvidas como patógenos em muitas lesões de periodontite e foram denominadas como o complexo vermelho. Esses micro-organismos residem em um biofilme complexo que é a placa dentária (Socransky, 1998)¹³.

A placa dentária subgengival, devido à sua localização, é muito mais resistente à remoção do que a placa supragengival. A colonização bem-sucedida do biofilme por um micro-organismo pode ser aumentada por adesinas, incluindo fímbrias, hemaglutininas e proteases (Lamont e Jenkinson, 1998)¹⁴. O biofilme é formado pela colonização da película salivar do esmalte seguida de colonização secundária que ocorre por adesão interbacteriana (Rosan e Lamont, 2000)¹⁵.

Aterosclerose é a principal causa de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e gangrena nas extremidades. Seu processo, é uma resposta protetora à atividade do endotélio e as células musculares da parede da artéria afetada, consistindo em lesões fibrogordurosas e fibrosas precedidas por inflamação. Essas lesões quando excessivas, obliteram a artéria afetada, iniciando uma cascata de fatores destrutivos (Ross, 1993)¹⁶.

A desestabilização das placas ateromatosas na parede vascular é seguida pela ruptura da placa, expondo ao sangue os componentes altamente trombogênicos do endotélio, levando ao desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio (IAM) ou acidente vascular cerebral (AVC). Os principais determinantes da vulnerabilidade da placa de ateroma são a composição de seus núcleos ateromatosos, a presença de inflamação e o afinamento da capa fibrosa que recobre os núcleos. Tem sido demonstrado que a presença de inflamação ao nível da placa ateromatosa interfere na formação da capa fibrosa e produz apoptose e degradação da matriz extracelular por ativação de metaloproteínases, aumentando o risco de ruptura da placa, e consequente desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Lockhart et al., 2012)¹⁷.

O cenário aterosclerótico é caracterizado por reações inflamatórias e reparativas, culminando em estreitamento do lúmen arterial, isquemia tecidual crônica e possíveis complicações, como trombose intravascular e síndrome coronariana aguda. Mecanismos inflamatórios, incluindo a ativação do inflamassoma e a regulação da interleucina-1 beta, desempenham um papel crucial nesse processo (Golia, 2014)¹⁸.

Estudos transversais têm associado à doença periodontal a um subtipo específico de AVC, demonstrando uma maior incidência de AVC devido à aterosclerose em pacientes com doença periodontal grave. A gravidade da doença periodontal correlacionou-se com o risco de doenças cardiovasculares, evidenciando a interconexão entre a saúde bucal e doenças sistêmicas (Mascari et al., 2021)¹⁹.

Assim, essa revisão sistemática ressalta a prevalência dos micro-organismos dos complexos periodontais em indivíduos afetados, delineando a importância da saúde bucal na saúde cardiovascular.

PROPOSIÇÃO

Objetivo gerais

O objetivo deste trabalho foi verificar a prevalência dos complexos periodontais vermelho, laranja, amarelo, roxo e verde relacionando-os com doenças cardiovasculares e também, identificar quais destes estão conectados ao agravamento da mesma.

Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste estudo foram:

- (1) Apontar se a presença das bactérias dos complexos microbiológicos periodontais em indivíduos periodontalmente comprometidos torna-se fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas sistêmicas.
- (2) Identificar as doenças sistêmicas mais prevalentes nesses indivíduos
- (3) Identificar os fatores de riscos mais prevalentes nesses indivíduos
- (4) Apresentar a prevalência de complexos microbianos periodontais: vermelho, laranja e verde em doentes cardiovasculares.
- (5) Identificar micro-organismos específicos nos complexos microbianos periodontais.
- (6) Correlacionar micro-organismos específicos nos complexos microbianos periodontais com a condição sistêmica desses indivíduos.

Hipóteses

- (1) Todos, ou pelo menos um micro-organismo de cada um dos cinco (5) complexos microbiológicos periodontais (vermelho, laranja, amarelo, verde e roxo) podem estar associados com doenças cardiovasculares ou ao seu agravamento.
- (2) Pacientes portadores de doenças cardiovasculares apresentam predominância dos micro-organismos do complexo vermelho, laranja e verde, respectivamente.

ARTIGO I

Microbiologia periodontal como preditor de doenças cardiovasculares: uma meta-análise

Resumo

Introdução: Mecanismos potenciais respaldam a conexão entre a periodontite crônica e doenças cardiovasculares. Isso deve-se à exposição persistente e prolongada às bactérias orais e suas toxinas, que podem desencadear alterações patológicas nas paredes dos vasos sanguíneos, atuando assim como um fator precursor da aterosclerose em indivíduos suscetíveis. **Materiais e Métodos:** A revisão sistemática (RS) foi elaborada de acordo com os critérios de PRISMA e o protocolo da RS foi registrado na plataforma PROSPERO sob o número CRD42023397160. Uma estratégia de busca foi elaborada e a investigação na literatura ocorreu em junho e julho deste ano. A seleção dos artigos foi realizada através de critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. O risco de viés e a qualidade de evidência foram avaliados a partir da ferramenta de Avaliação de Qualidade do NIH para Coorte Observacional e Estudos Transversais. Além disso, uma análise quantitativa por meio de meta-análise de proporção foi realizada.

Resultados: A meta-análise dos 07 artigos revelou pacientes que enfrentam problemas cardíacos apresentam 31% maior chance de manifestar a *PG* $OR(IC95\%) 0.31(0.15-0.51; p<0,001)$, apresentam 8,65 vezes maior risco de possuir *TF* $OR(IC95\%) 8.65 (3.49-24.45; p<0,001)$, assim como podem ter 38% maior chance de apresentar *TD* $OR(IC95\%) 0.20 (0.10-0.41; p<0,001)$ em sua flora, em comparação com aqueles que não têm histórico de doença cardiovascular.

Conclusão: Os micro-organismos periodontais, notadamente o *Porphyromonas gingivalis*, são prevalentes em pacientes que apresentam problemas cardíacos.

Relevância Clínica: Compreender a prevalência e o perfil microbiológico dos principais complexos bacterianos é essencial no auxílio do manejo da doença periodontal, bem como a elaboração de novas condutas e recursos terapêuticos.

Palavras-chave: periodontite, *Porphyromonas gingivalis*, microbiologia, doenças cardiovasculares

Abstract:

Introduction: Potential mechanisms underpin the connection between chronic periodontitis and cardiovascular diseases. This is attributed to the persistent and prolonged exposure to oral bacteria and their toxins, capable of triggering pathological changes in blood vessel walls, thus acting as a precursor to atherosclerosis in susceptible individuals.

Materials and Methods: The systematic review (SR) was conducted following PRISMA criteria, with the SR protocol registered on the PROSPERO platform under the number CRD42023397160. A search strategy was devised, and literature investigation occurred in June and July of this year. Article selection was carried out based on pre-established inclusion and exclusion criteria. Bias risk and evidence quality were assessed using the NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. Additionally, a quantitative analysis through a proportion meta-analysis was performed.

Results: A meta-analysis of the 07 articles revealed that patients facing cardiac issues have a 31% higher likelihood of manifesting PD OR (95% CI) 0.31 (0.15-0.51; $p<0.001$), an 8.65 times greater risk of possessing CP OR (95% CI) 8.65 (3.49-24.45; $p<0.001$), as well as a 38% higher chance of presenting RD OR (95% CI) 0.20 (0.10-0.41; $p<0.001$) in their flora, compared to those without a history of cardiovascular disease.

Conclusion: Periodontal microorganisms, notably *Porphyromonas gingivalis*, are prevalent in patients with cardiac problems.

Key-words: periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*, microbiology, cardiovascular disease

Introdução

A doença periodontal é caracterizada pela destruição progressiva dos tecidos moles e duros do complexo periodontal, mediada por uma interação entre comunidades microbianas disbióticas e respostas imunes alteradas nos tecidos gengivais e periodontais. Pode cursar com a dilatação da vasculatura periodontal e resultar em bacteremia cuja bactérias gram-negativas levarão a produção de lipopolissacarídeo (LPS) e citocinas pró-inflamatórias (SCHENKEIN, 2013)²⁰. O micro-organismo mais comum na periodontite é a *Porphyromonas gingivalis*, conhecido por produzir enzimas que causam a proteólise da molécula CD14. Esta atua como um receptor leucocitário de LPS, suprimindo assim o sistema imunológico e a resposta a antígenos bacterianos (SOCRANSKY, 1998)¹³. Na periodontite, as bactérias do biofilme subgengival podem migrar para a lâmina própria, devido à falta de resistência tecidual atingindo a corrente sanguínea. É sabido que *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* e *F. nucleatum* têm a capacidade de invadir células epiteliais, endoteliais e imunes, como células dendríticas e monócitos (CEKICI *et al.*, 2015)²¹.

Evidências de estudos de coorte mostraram que a periodontite está associada a um aumento do risco de doença arterial coronariana (DAC) e, consequentemente da mortalidade (STEWERT, 2016)²². Outro, sugere que o aumento da gravidade da DP apresenta risco proporcionalmente maior de DAC em cerca de 24% a 35% (HUMPHREY *et al.*, 2008)²³. Explorou-se a relação entre DP e calcificação da artéria coronária e descobriu que a DP se correlaciona positivamente e linearmente com a presença de calcificação da artéria coronária (PRESSMAN *et al.*, 2013)²⁴.

Mecanismos potenciais adicionais suportam a relação entre periodontite crônica e doença cardiovascular como, a exposição contínua e duradoura às bactérias da cavidade oral ou a toxinas bacterianas, a ponto de poderem iniciar alterações patológicas nas paredes dos vasos sanguíneos e, assim, atuar como precursor da aterosclerose em hospedeiros suscetíveis (PIZZO *et al.*, 2010)²⁵.

Através de alguns estudos já citados, ponderamos que as bactérias da flora bucal estão conectadas a diversas doenças sistêmicas, especialmente às doenças cardiovasculares. Nada obstante, a literatura não nos oferece dados de prevalência, sendo que estes podem ser cruciais no desenvolvimento e na condução das estratégias terapêuticas envolvendo os indivíduos acometidos por estes males.

Desse modo, o objetivo dessa metanálise é apresentar a prevalência da microbiota dos complexos periodontais: vermelho, laranja, amarelo, verde e roxo presentes em placas ateromatosas e periodonto de pacientes tanto saudáveis quanto indivíduos com comprometimento cardiovascular e periodontal.

Materiais e Métodos

Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática de literatura foi registrada no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o seguinte número de identificação CRD42023397160 e efetuada conforme as recomendações da declaração de Itens Preferidos de Relatório para Revisões Sistemáticas e Meta-Análise (PRISMA).

CrITÉrios de Eleição

Os critérios de eleição foram por meio de PICO (Participantes – indivíduos humanos com doença periodontal. Intervenção ou Exposição – prevalência de patógenos periodontais. Comparação ou Controle – indivíduos com periodonto saudável. Resultados primários – doenças cardiovasculares. E os Tipos de Estudos Incluídos – estudos clínicos com coletas em pacientes humanos).

Questão Focada

Nessa revisão sistemática a seguinte pergunta é abordada: Qual é a prevalência de patógenos periodontais dos complexos bacterianos vermelho, laranja, amarelo, verde e roxo em pacientes com doenças cardiovasculares, diagnosticados também com doença periodontal comparando-os à pacientes sadios (sem DP e sem DVC)?



Figura 1. Complexos bacterianos periodontais de acordo com Socransky em 1998¹³.

CrITÉRIOS de Inclusão

Os critérios de inclusão que foram adotados nessa etapa de busca são:

- I. Estudos que investigaram o perfil microbiológico em bolsas periodontais de pacientes com doenças cardíacas e periodontite em dentes permanentes (todos os tipos de análise serão considerados).
- II. Nenhuma restrição de tempo foi aplicada.
- III. Foram aceitos artigos em inglês, espanhol e português.

CrITÉRIOS de exclusão

Os critérios de exclusão que foram adotados nessa etapa de busca são:

- I. Estudos em dentes decíduos.

II. Estudos microbiológicos periodontais nos quais as bactérias dos complexos não estavam descritas.

III. Revisões, relatos de caso, protocolos, comunicações breves, opiniões pessoais, cartas, pôsteres, resumos de conferências e pesquisas laboratoriais.

IV. Estudos que não associam micro-organismos com doenças cardíacas sistêmicas.

V. Estudos publicados em idiomas que não eram em inglês, espanhol e português.

VI. Texto completo não encontrado.

VII. Artigos não publicados.

VII. Análise estatística inadequada para o estudo proposto.

Estratégia de busca

Entre 17 de junho de 2023 e 27 de junho de 2023, as seguintes bases de dados foram pesquisadas: PubMed, Web Of Science, Scopus, Cochrane e Lilacs. As mesmas foram pesquisadas por meio de dois revisores independentes (V.G. e F.D.) utilizando termos MeSH e outras palavras chaves adaptadas de acordo com cada base de dados (**Apêndice 1**). As referências foram gerenciadas pelo software de referência (EndNote X7; Thomson Reuters, Filadélfia, PA) e remoção das duplicatas. Logo após, as referências foram exportadas para um aplicativo específico para revisões sistemáticas (*Rayyan QCRI*). Esse processo de gerenciamento de referências e exportação para o aplicativo foi realizado pelo terceiro revisor (D.J.G.), a fim de adiantar a seleção de estudos e permitir a seleção duplo-cego nesse primeiro momento pelos dois revisores (V.G. e F.D.).

Figura 2. Termos e estratégias de busca nas bases de dados (17 de junho de 2023).

Base de Dados	Palavras – chave

PUBMED

("Streptococcus mitis" OR "Streptococcus sanguinis" OR "Streptococcus oralis" OR "Streptococcus gordonii" OR "Streptococcus intermedius" OR "Veillonella parvula" OR "Actinomyces odontolyticus" OR "Aggregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR "Eubacterium nodatum" OR "purple complex" OR "green Complex" OR "yellow Complex" OR "red complex" OR "orange complex" OR "Microbiota" OR "microbiotas" OR "Microbial" OR "Microorganism" OR "Microorganisms" OR "Microbiological" OR "Microbiome" OR "Microbiomes" OR "Microbiology" OR "Microflora" OR "Microbial profile" OR "Microbial profiles" OR "Biofilm" OR "Biofilms" OR "Dental plaque" OR "Flora" OR "Gram-positive bacteria" OR "Gram-negative bacteria" OR "Anaerobic bacteria") AND ("periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" OR "periodontium" OR "periodontitis" OR "periodontally") AND ("Heart Aneurysm" OR "Myocardial Ischemia" OR "Vascular Diseases" OR "Aneurysm" OR "Aortic Diseases" OR "Arterial Occlusive Diseases" OR "Cerebrovascular Disorders" OR "Embolism" OR "Thrombosis")

SCOPUS

TS= ("Streptococcus mitis" OR "Streptococcus sanguinis" OR "Streptococcus oralis" OR "Streptococcus gordonii" OR "Streptococcus intermedius" OR "Veillonella parvula" OR "Actinomyces odontolyticus" OR "Aggregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR "Eubacterium nodatum" OR "purple complex" OR "green Complex" OR "yellow Complex" OR "red complex" OR "orange complex" OR "Microbiota" OR "microbiotas" OR "Microbial" OR "Microorganism" OR "Microorganisms" OR "Microbiological" OR "Microbiome" OR "Microbiomes" OR "Microbiology" OR "Microflora" OR "Microbial profile" OR "Microbial profiles" OR "Biofilm" OR "Biofilms" OR "Dental plaque" OR "Flora" OR "Gram-positive bacteria" OR "Gram-negative bacteria" OR "Anaerobic bacteria") TS= AND "periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" OR "periodontium" OR "periodontitis" OR "periodontally") TS= AND "Heart Aneurysm" OR "Myocardial Ischemia" OR "Vascular Diseases" OR "Aneurysm" OR "Aortic Diseases" OR "Arterial Occlusive Diseases" OR "Cerebrovascular Disorders" OR "Embolism" OR "Thrombosis"

WEB OF SCIENCE

("Streptococcus mitis" OR "Streptococcus sanguinis" OR "Streptococcus oralis" OR "Streptococcus gordonii" OR "Streptococcus intermedius" OR "Veillonella parvula" OR "Actinomyces odontolyticus" OR "Aggregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "Fusobacterium periodonticum" OR "Parvimonas micra" OR "Prevotella intermedia" OR "Prevotella nigrescens" OR "Streptococcus constellatus" OR "Campylobacter gracilis" OR "Porphyromonas gingivalis" OR "Tannerella forsythia" OR "Treponema denticola" OR "Fusobacterium nucleatum" OR "Campylobacter rectus" OR "Campylobacter showae" OR "Eubacterium nodatum" OR "purple complex" OR "green Complex" OR "yellow Complex" OR "red complex" OR "orange complex" OR "Microbiota" OR "microbiotas" OR "Microbial" OR "Microorganism" OR "Microorganisms" OR "Microbiological" OR "Microbiome" OR "Microbiomes" OR "Microbiology" OR "Microflora" OR "Microbial profile" OR "Microbial profiles" OR "Biofilm" OR "Biofilms" OR "Dental plaque" OR "Flora" OR "Gram-positive bacteria" OR "Gram-negative bacteria" OR "Anaerobic bacteria") AND "periodontics" OR "periodontal" OR "perio" OR "periodontal pocket" OR "periodontal pockets" OR "periodontal tissue" OR "periodontal disease" OR "periodontal diseases" OR "periodontium" OR "periodontitis" OR "periodontally") AND "Heart Aneurysm" OR "Myocardial Ischemia" OR "Vascular Diseases" OR "Aneurysm" OR "Aortic Diseases" OR "Arterial Occlusive Diseases" OR "Cerebrovascular Disorders" OR "Embolism" OR "Thrombosis" in Title Abstract Keyword

COCHRANE

Tw=(“Streptococcus mitis” OR “Streptococcus sanguinis” OR “Streptococcus oralis” OR “Streptococcus gordonii” OR “Streptococcus intermedius” OR “Veillonella parvula” OR “Actinomyces odontolyticus” OR “Aggregatibacter actinomycetemcomitans” OR “Capnocytophaga gingivalis” OR “Capnocytophaga ochracea” OR “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella corrodens” OR “Fusobacterium periodonticum” OR “Parvimonas micra” OR “Prevotella intermedia” OR “Prevotella nigrescens” OR “Streptococcus constellatus” OR “Campylobacter gracilis” OR “Porphyromonas gingivalis” OR “Tannerella forsythia” OR “Treponema denticola” OR “Fusobacterium nucleatum” OR “Campylobacter rectus” OR “Campylobacter showae” OR “Eubacterium nodatum” OR “purple complex” OR “green Complex” OR “yellow Complex” OR “red complex” OR “orange complex” OR “Microbiota” OR “microbiotas” OR “Microbial” OR “Microorganism” OR “Microorganisms” OR “Microbiological” OR “Microbiome” OR “Microbiomes” OR “Microbiology” OR “Microflora” OR “Microbial profile” OR “Microbial profiles” OR “Biofilm” OR “Biofilms” OR “Dental plaque” OR “Flora” OR “Gram-positive bacteria” OR “Gram-negative bacteria” OR “Anaerobic bacteria”) Tw= AND “periodontics” OR “periodontal” OR “perio” OR “periodontal pocket” OR “periodontal pockets” OR “periodontal tissue” OR “periodontal disease” OR “periodontal diseases” OR “periodontium” OR “periodontitis” OR “periodontally”) Tw= AND “Heart Aneurysm” OR “Myocardial Ischemia” OR “Vascular Diseases” OR “Aneurysm” OR “Aortic Diseases” OR “Arterial Occlusive Diseases” OR “Cerebrovascular Disorders” OR “Embolism” OR “Thrombosis”

LILACS

(“Streptococcus mitis” OR “Streptococcus sanguinis” OR “Streptococcus oralis” OR “Streptococcus gordonii” OR “Streptococcus intermedius” OR “Veillonella parvula” OR “Actinomyces odontolyticus” OR “Aggregatibacter actinomycetemcomitans” OR “Capnocytophaga gingivalis” OR “Capnocytophaga ochracea” OR “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella corrodens” OR “Fusobacterium periodonticum” OR “Parvimonas micra” OR “Prevotella intermedia” OR “Prevotella nigrescens” OR “Streptococcus constellatus” OR “Campylobacter gracilis” OR “Porphyromonas gingivalis” OR “Tannerella forsythia” OR “Treponema denticola” OR “Fusobacterium nucleatum” OR “Campylobacter rectus” OR “Campylobacter showae” OR “Eubacterium nodatum” OR “purple complex” OR “green Complex” OR “yellow Complex” OR “red complex” OR “orange complex” OR “Microbiota” OR “microbiotas” OR “Microbial” OR “Microorganism” OR “Microorganisms” OR “Microbiological” OR “Microbiome” OR “Microbiomes” OR “Microbiology” OR “Microflora” OR

“Microbial profile” OR “Microbial profiles” OR “Biofilm” OR “Biofilms” OR “Dental plaque” OR “Flora” OR “Gram-positive bacteria” OR “Gram-negative bacteria” OR “Anaerobic bacteria”) AND (“periodontics” OR “periodontal” OR “perio” OR “periodontal pocket” OR “periodontal pockets” OR “periodontal tissue” OR “periodontal disease” OR “periodontal diseases” OR “periodontium” OR “periodontitis” OR “periodontally”) AND (“Heart Aneurysm” OR “Myocardial Ischemia” OR “Vascular Diseases” OR “Aneurysm” OR “Aortic Diseases” OR “Arterial Occlusive Diseases” OR “Cerebrovascular Disorders” OR “Embolism” OR “Thrombosis”).

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos passou por dois momentos. O primeiro momento foi através do aplicativo *Rayyan* QCRI (https://rayyan.qcri.org/users/sign_in), que resultou na busca inicial em 1.425, sendo 287 duplicados, 1.138 estudos foram lidos pelo seu título e resumo de forma independente e cega pelos revisores (V.G. e F.D.). Ao final da seleção individual dos artigos elegíveis pelos dois revisores, o terceiro revisor demonstrou os resultados. Houve um total de 31 estudos incluídos em comum e 7 estudos tiveram conflito. Os conflitos foram resolvidos através do terceiro revisor (D.J.G.) e após isso 24 artigos foram selecionados pelo seu título e resumo. Em um segundo momento, foi realizada a leitura completa dos 24 artigos pela mesma revisora (V.G.), aplicando os critérios de elegibilidade e exclusão. As dúvidas e desacordos para obter consenso referente à elegibilidade dos estudos foram resolvidos entre a equipe pesquisadora e a coordenadora da pesquisa (M.S.T).

Extração de dados

A extração de dados de cada artigo selecionado foi realizada de forma independente pela revisora (V.G.). As variáveis extraídas de cada estudo selecionado incluíram: autor, ano de publicação, país, características dos participantes (n, idade) e o resultado. Os resultados foram tabelados a fim de armazenar as informações encontradas e selecionadas.

Processo de coleta de dados e itens de dados

A coleta de dados foi realizada pela revisora (V.G.). Os dados importantes referentes a cada estudo incluíam características do estudo (autores, ano de publicação, país), dos participantes (tamanho da amostra, idade e gênero), resultado e conclusões. Também foram coletadas informações das características periodontais como: profundidade de sondagem considerada, localização da bolsa periodontal, mobilidade dental, perda óssea, perda do nível de inserção clínica e sangramento gengival, se relatado no estudo.

Avaliação do risco de viés em estudos individuais e qualidade de evidência

Os dados extraídos foram avaliados por meio dos itens da Ferramenta de Avaliação de Qualidade do NIH ara Coorte Observacional e Estudos Transversais (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>)¹⁷.

Foram adaptadas as 14 questões estruturadas da ferramenta, referente à qualidade de evidências dos artigos incluídos. A revisora (V.G.) extraiu de forma independente os dados e casos de desacordos foram esclarecidos por um terceiro revisor (D.J.G.). Scores foram atribuídos para qualidade metodológica de acordo com critérios pré-determinados e ao final foi realizado um cálculo. Dessa forma, os artigos dentro de cada critério obtiveram um escore avaliado em alto (9-7), moderado (6-4) ou baixo (3-0). O risco de viés foi categorizado como alto, quando o estudo atingiu até 49% da pontuação “sim”, moderado se atingiram de 50% a 69% da pontuação “sim” e baixo quando atingiu 70% da pontuação “sim”.

Análise estatística

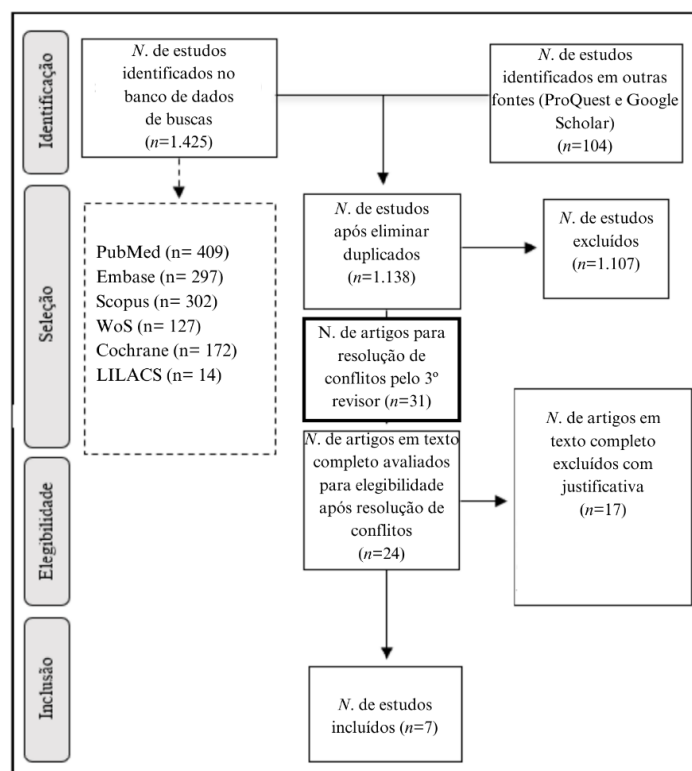
Uma análise quantitativa foi realizada através de metanálise de proporção a fim de analisar e o *odds ratio*, utilizando o software *REVMAN* (versão 5.4). Foi realizado o teste Qui-quadrado para avaliar a heterogeneidade. É considerado um indicador de heterogeneidade substancial os estudos que apresentam $p < 0,05$. Quanto ao nível de significância, o mesmo foi fixado em 5%. O gráfico Forest Plot é uma representação visual utilizada para apresentar os resultados de estudos ou análises estatísticas, especialmente em meta-análises. Ele exibe intervalos de confiança e estimativas pontuais

dos efeitos de diferentes estudos, permitindo uma avaliação rápida da consistência e magnitude desses efeitos. Cada linha no gráfico representa um estudo individual, enquanto a linha vertical central indica o valor nulo. Se o intervalo de confiança de um estudo não atravessar essa linha central, sugere que o efeito é estatisticamente significativo.

Resultados

A busca eletrônica inicial resultou em um total de 1.425 artigos com cada palavra chave usada (Figura 1), sendo 409 títulos da base de dados PubMed (**Figura 3**), 302 da base de dados Scopus, 127 da base de dados Web of Science, 14 da base de dados Lilacs, 172 títulos da biblioteca Cochrane. Após a eliminação independente dos artigos duplicados ($n=287$), um total de 1.138 títulos foram lidos pelo seu título e resumo sendo que, 1.107 títulos foram excluídos por não estarem de acordo com os critérios de inclusão. Desse modo, 24 títulos foram considerados para possível inclusão e para leitura completa. Entre esses estudos, 17 títulos foram excluídos e 7 foram incluídos para a seguinte revisão (**Tabela 2 e Tabela 3**). O fluxograma da estratégia de pesquisa está representado na (**Figura 1**).

Figura 3. Fluxograma de estratégia de pesquisa



Estudos excluídos

Após a leitura completa dos 24 artigos selecionados e a aplicação dos critérios de elegibilidade, 17 artigos foram excluídos, pois não relatam de forma adequada a prevalência das bactérias periodontais nas amostras investigadas e/ou não realizaram o diagnóstico de doença periodontal. Dessa maneira, 7 artigos selecionados inicialmente foram utilizados para a seguinte revisão sistemática. As razões das exclusões dos artigos se encontram na **Tabela 1**.

Tabela 1. Razão de excluídos e inclusão dos artigos

Referência	Primeiro autor (Ano)	Razão para exclusão
1.	<i>Chen et al. (2008)</i> ²⁸	Incluído
2.	<i>Gaetti-Jardin et al. (2009)</i> ⁹	Incluído
3.	<i>Armingohar et al. (2014)</i> ³¹	Incluído
4.	<i>Ding et al. (2014)</i> ³²	Incluído
5.	<i>Rangè et al. (2014)</i> ³⁴	Incluído
6.	<i>Szulc et al. (2015)</i> ³⁵	Incluído
7.	<i>Gode et al. (2020)</i> ³⁶	Incluído
8.	<i>Nakano et al. (2009)</i> ¹⁰	2
9.	<i>Haraszthy et al. (2000)</i> ⁸	2
10.	<i>Ohki et al. (2012)</i> ²⁹	2
11.	<i>Figuero et al. (2014)</i> ³⁰	2
12.	<i>Mastragelopoulos et al. (2002)</i> ²⁶	2
13.	<i>Marques Silva et al. (2005)</i> ²⁷	2
14.	<i>Fernandes et al. (2014)</i> ³³	2
15.	<i>Salhi et al. (2020)</i> ³⁷	2
16.	<i>Pinon-Esteban et al. (2020)</i> ³⁸	2
17.	<i>Noack et al. (2001)</i> ³⁹	1
18.	<i>Beck et al. (2005)</i> ⁴⁰	1

19.	<i>Padilla et al. (2006)</i> ⁴¹	1
20.	<i>Demmer et al. (2008)</i> ⁴²	1
21.	<i>Demmer et al. (2010)</i> ⁴³	1
22.	<i>Desvarieux et al. (2010)</i> ⁴⁴	1
23.	<i>Patrakka et al. (2019)</i> ⁴⁵	1
24.	<i>Krygielczak et al. (2022)</i> ⁴⁶	1

Legenda: (1): Análise estatística inadequada para o estudo proposto, não apresentando prevalência dos patógenos periodontais de forma adequada; (2) não relata dados periodontais.

Estudos incluídos

Para a presente revisão, 7 estudos atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo que um foi realizado no Japão, um foi realizado no Brasil, um na Noruega, um na Polônia, um na França, um na China, um na Turquia. Todos os artigos investigaram a microbiota de bolsas periodontais em pacientes com DCV sujeitos a tratamento. As características demográficas e metodológicas dos sete estudos incluídos estão apresentadas na **Tabela 2**. De modo geral, os 7 estudos possuem design transversal e indicavam a presença de micro-organismos usando unidades de medida semelhantes, como prevalência, assim uma análise quantitativa foi realizada. Além disso, os 7 estudos utilizaram métodos de detecção microbiológica baseados em Reação em cadeia de polimerase (RCP).

Tabela 2. Características demográficas e metodológicas dos estudos incluídos.

Referência	País	Etnia	Amostras	Método de detecção	Design de estudo	Doença investigada	Sexo	Idade (média)
Chen <i>et al.</i> (2008) ²⁸	Japão	Tóquio	57	PCR	Transversal	Doença arterial periférica	49 homens (85,9%) e 8 mulheres (14%)	GC: 63,1 GE: 67,6
Gaetti-Jardin <i>et al.</i> (2009) ⁹	Brasil	São Paulo	44	PCR	Transversal	Aterosclerose	35 homens (79,5%) e 9 mulheres (20,5%)	60
Ding <i>et al.</i> (2014) ³²	China	Beijing	148	PCR	Transversal	Aneurisma da Aorta Abdominal	123 homens (83,1%) e 25 mulheres (16,9%)	GC: 56,8 GE: 57,8
Rangè <i>et al.</i> (2014) ³⁴	França	Saint Denis	157	PCR	Transversal	Aterosclerose	NR	NR
Armingohar <i>et al.</i> (2014) ³¹	Noruega	Oslo	77	PCR	Transversal	Aneurisma da Aorta Abdominal	(DV-PC): 25 homens (32,4%) e 5 mulheres (6,49%) (DV-NPC): 37 homens (48%) e 10 mulheres (12,98%)	(DV-PC): 66,9 (DV-NPC): 70,9
Szulc <i>et al.</i> (2015) ³⁵	Polônia	Wrocław	91	PCR	Transversal	Aterosclerose	78 homens (85,7%) e 13 mulheres (14,28%)	GA: 59,3 GB: 63,9 GC: 65,1

<i>Gode et al. (2020)</i> ³⁶	Turquia	Istambul	181	PCR	Transversal	Aneurisma da Aorta Abdominal Doença da Artéria Carótida Aneurisma da Aorta Ascendente Doença da Artéria Femoral	GC: 66 homens (36,46%) e 19 mulheres (10,49%) GE: 72 homens (39,77%) e 24 mulheres (13,25%)	GC: 59,8 GE: 61,7
---	---------	----------	-----	-----	-------------	--	--	----------------------

Legenda: (NR): Não reportado; (PCR): Reação em cadeia de polimerase; (N-DCV): não doença cardiovascular; (DCV): Doença cardiovascular; (GC): grupo controle; (GE): grupo de estudo; (DV-PC): doença cardiovascular e periodontite crônica; (DV-NPC): doença cardiovascular e não periodontite crônica; GA: grupo A; GB: grupo B; GC: grupo C.

******Este estudo possui uma amostra de 70 pacientes, no entanto as biópsias periodontais foram em 42 indivíduos.

Características dos participantes do estudo

Os estudos selecionados incluíram indivíduos adultos (faixa etária média: entre 56 a 72 anos), maioria homens, com DCV em necessidade de tratamento, cujo este é cirúrgico. Alguns estudos realizaram a PCR em amostras de tecido cardiovascular somente e outros avaliaram em conjunto com as amostras salivares e de placas supragengivais e subgengivais de pacientes saudáveis e de pacientes com DP; sendo que dois artigos não revelaram o sexo dos pacientes. Os pacientes foram excluídos do estudo, caso obtivessem pelo menos um dos seguintes critérios de exclusão: pacientes que foram submetidos a tratamento periodontal nos últimos 6 meses ao estudo; histórico de uso de antibióticos e anti-inflamatórios 3-6 meses antes; mulheres grávidas ou amamentando; pacientes <18 anos; diabéticos não controlados; pacientes com outras infecções ou febre de origem desconhecida; incapacidade de submeter-se a exame oral; transplante de órgãos; supressão imunológica; viciados (drogas ou álcool); distúrbios de apreensão cerebral; doenças infecciosas (hepatite A, B, C; tuberculose; vírus da imunodeficiência humana); falta de habilidades motoras; outras doenças gerais que requerem medicamento e quaisquer tipos de cânceres.

Características das intervenções realizadas

Exames periodontais foram realizados para determinação do diagnóstico. Desse modo, todos os estudos identificaram que dentes diagnosticados continham bolsas periodontais >4 mm e evidência de perda de inserção, apresentavam também sangramento gengival. As características clínicas periodontais dos estudos incluídos na revisão sistemática, estão descritas nas **Tabelas 3**. Os estudos realizaram intervenções periodontais, específicas para determinar o grau da DP, bem como, realizaram a endarterectomia ou a aterectomia nos pacientes e a PCR para 16S rDNA bacteriano. Outro estudo, além de espécimes de tecido cardiovascular, fez a remoção manual com cureta Gracey de placa supragengival e subgengival de todos os elementos dentários de alguns pacientes selecionados. Para pacientes edêntulos, amostras salivares foram coletadas.

Tabela 3. Características clínicas dos parâmetros periodontais e dos estudos incluídos

PARÂMETROS PERIODONTAIS							
Referência	Bolsa Periodontal (BP)	Localização da BP	Mobilidade	Perda óssea	Perda de inserção clínica	Sangramento gengival	Classificação
Chen et al. (2008) ²⁸	>4mm	+1 sítio	NR	NR	Sim	NR	PERIODONTITE
Gaetti-Jardin et al. (2009) ⁹	NR	NR	NR	NR	Sim	NR	PC
Ding et al. (2014) ³²	NR	NR	Sim	sim	Sim	Sim	PERIODONTITE
Rangè et al. (2014) ³⁴	>5mm	5 sítios	NR	NR	NR	Sim	PC
Armingohar et al. (2014) ³¹	NR	6 sítios	NR		Sim	Sim	PC
Szulc et al. (2015) ³⁵	>5mm	6 sítios	NR	NR	NR	Sim	PM e PC
Gode et al. (2020) ³⁶	>6mm	6 sítios	Sim	sim	Sim	Sim	PM e PC

Legenda: NR: não reportado; PM: periodontite moderada; PS: periodontite severa; PC: periodontite crônica; PA: periodontite agressiva.

O risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática está resumido na **Tabela 4**, de acordo com a NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. Todos os 7 artigos explicitaram uma questão de pesquisa (item # 1), as características da população do estudo (Item # 2), a recrutação de mais de 50% de participantes elegíveis (Item # 3), além de definir em detalhes os critérios de elegibilidade (Item # 4), tamanho da amostra (Item # 5), a avaliação da exposição determinada no início do estudo (Item # 6), as medidas de resultado (Item # 11) e também foi conduzida análise estatística (Item #14). Não foi possível a aplicação da questão de prazo para verificação do efeito (Item # 7), de níveis de exposição diferentes (Item # 8), medidas de exposição e avaliação (Item #9 e #10), cegamento dos avaliadores de resultado (item #12) e taxa de acompanhamento (item #13), do NIH Quality Assessment Tool.

Os artigos incluídos não atendem a todos os itens do NIH Quality Assessment Tool. Os 7 artigos atenderam a 8 itens, ou seja, há pelo menos 50% dos itens avaliados, sendo assim o risco de viés entre os estudos foi moderado, segundo a análise. Com isso, a avaliação da certeza das conclusões e da força das evidências foi desenvolvida calculando-se o número de estudos que destacaram a presença de um micro-organismo específico.

Os itens não aplicados como o item 8, item 12 e item 13 não são possíveis para estudos transversais com este delineamento de estudo, onde o paciente necessita de tratamento específico para as doenças relatadas. Então por mais que pela análise do teste, o risco de viés seja moderado, consideremos que este estudo seja de risco de viés baixo pelo critério da não aplicabilidade destas perguntas.

Tabela 4: Avaliação da qualidade dos estudos incluídos de acordo com o NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross Sectional Studies.

Questão	Gaetti-Jardin et al. (2009) ⁹	Armingohar et al. (2014) ³¹	Ding et al. (2014) ³²	Chen et al. (2008) ²⁸	Total
1. Pergunta de pesquisa	Sim	Sim	Sim	Sim	5
2. População do estudo	Sim	Sim	Sim	Sim	5
3. Taxa de participação de pessoas elegíveis	Sim	Sim	Sim	Sim	5
4. Critérios de elegibilidade	Sim	Sim	Sim	Sim	5
5. Tamanho da amostra	Sim	Sim	Sim	Sim	5
6. Avaliação da exposição	Sim	Sim	Sim	Sim	5
7. Prazo	NA	NA	NA	NA	0
8. Níveis de exposição	NA	NA	NA	NA	0
9. Medidas de exposição	CD	CD	CD	CD	0
10. Avaliação de exposição repetida	NA	NA	NA	NA	0
11. Medidas de resultado	Sim	Sim	Sim	Sim	5
12. Cegamento dos avaliadores	NA	NA	NA	NA	0
13. Taxa de acompanhamento	NA	NA	NA	NA	0
14. Análise estatística	Sim	Sim	Sim	Sim	5
TOTAL	8	8	8	8	

Legenda: NA: não aplicável; CD: não descrito.

Questão	Rangè et al. (2014) 34	Szulc et al. (2015) 35	Gode et al. (2020) 36	Total
1. Pergunta de pesquisa	Sim	Sim	Sim	5
2. População do estudo	Sim	Sim	Sim	5
3. Taxa de participação de pessoas elegíveis	Sim	Sim	Sim	5
4. Critérios de elegibilidade	Sim	Sim	Sim	5
5. Tamanho da amostra	Sim	Sim	Sim	5
6. Avaliação da exposição	Sim	Sim	Sim	5
7. Prazo	NA	NA	NA	0
8. Níveis de exposição	NA	NA	NA	0
9. Medidas de exposição	CD	CD	CD	0
10. Avaliação de exposição repetida	NA	NA	NA	0
11. Medidas de resultado	Sim	Sim	Sim	5
12. Cegamento dos avaliadores	NA	NA	NA	0
13. Taxa de acompanhamento	NA	NA	NA	0
14. Análise estatística	Sim	Sim	Sim	5
TOTAL	8	8	8	

Características das medidas de resultado

Todos os artigos relataram a composição de amostra microbiana, assim, uma análise quantitativa das espécies rastreadas foi realizada na **Tabela 5**.

Meta-análise (número de estudos incluídos)	Casos	Total	Or (95% IC)	I ² (95% IC)	O. Z
Complexo vermelho					
▪ <i>Porphyromonas gengivalis</i> (n=7)	223	527	0.31 (0,15 -0,61)	0.76	0.0007
▪ <i>Tannerella forsythia</i> (n=4)	118	381	8.65 (3.49-24.45)	0.81	0.00001
▪ <i>Treponema denticola</i> (n=4)	92	367	0.20 (0.10-0.41)	0.02	0.00001
Complexo laranja					
▪ <i>Prevotella intermedia</i> (n=4)	153	310	0.38 (0.21-0.69)	0.38	0.001
▪ <i>Prevotella nigrescens</i> (n=2)	77	128	0.29 (0.14-0.58)	0.83	0.0005
▪ <i>Campylobacter rectus</i> (n=2)	87	185	0.43 (0.07-2.75)	NA	0.36
▪ <i>Fusobacterium nucleatum</i> (n=2)	87	128	0.17 (0.03-0.85)	NA	0.03
Complexo verde					
▪ <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (n=4)	129	310	1.71 (0.97-3.01)	0.47	0.06

Tabela 5. Figura 4. Resumo do Odds Ratio (OR) de bactérias dos complexos verde, laranja e vermelho em amostras da bolsa periodontais e tecidos vasculares

*Legenda: NA: não aplicável

Teste do efeito geral (O.Z)

Odds Ratio (OR)

Resultados

Os 7 artigos incluídos nessa revisão sistemática foram avaliados em meta-análise, utilizando OR (95%IC) como medida de efeito. Cada espécie de micro-organismo apresentou análise específica incluindo combinações de artigos diferentes, conforme mostra a Tabela 5.

Os resultados da meta-análise mostraram que pacientes que enfrentam problemas cardíacos apresentam 31% maior chance de manifestar a *PG* OR(IC95%) 0.31(0.15-0.51; $p<0,001$), apresentam 8,65 vezes maior risco de possuir *TF* OR(IC95%) 8.65 (3.49-24.45; $p<0,001$), assim como podem ter 38% maior chance de apresentar *TD* OR(IC95%) 0.20 (0.10-0.41; $p<0,001$) em sua flora, em comparação com aqueles que não têm histórico de doença cardiovascular (**Tabela 5, Tabela 6 e Tabela 7**).

A análise também apontou que pacientes cardíacos apresentam 43% maior chance de manifestar a *CR* OR(IC95%) 0.43 (0.07-2.75; $p<0,001$), um risco 38% maior de apresentar *PI* OR(IC95%) 0.38 (0.21-0.69; $p<0,001$), assim como 29% maior chance de possuir *PN* OR(IC95%) 0.29 (0.14-0.58; $p<0,001$) e 17% maior chance de apresentar

Tabela 6. Tabela de prevalência da bactéria *T. denticola*

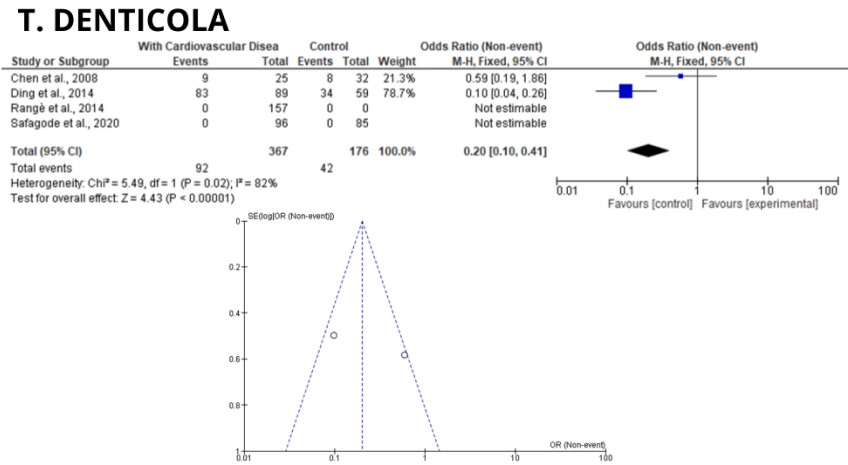


Tabela 7. Tabela de prevalência da bactéria *T. forsythia*

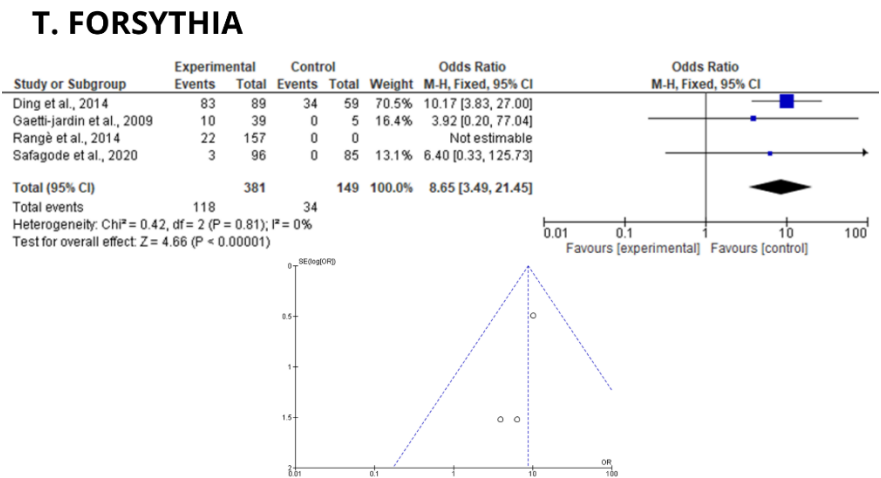


Tabela 8. Tabela de prevalência da bactéria *A.actinomycetencomitans*

A. ACTINOMYCETENCOMITANS

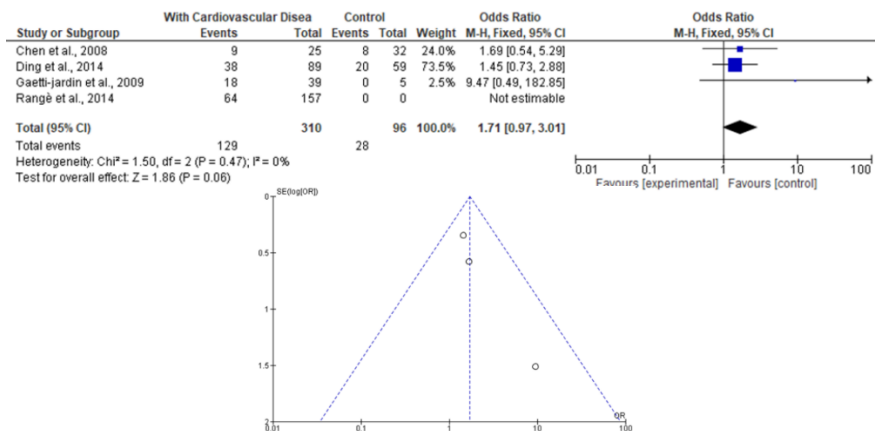


Tabela 9. Tabela de prevalência da bactéria *P. intermedia*

P. INTERMEDIA

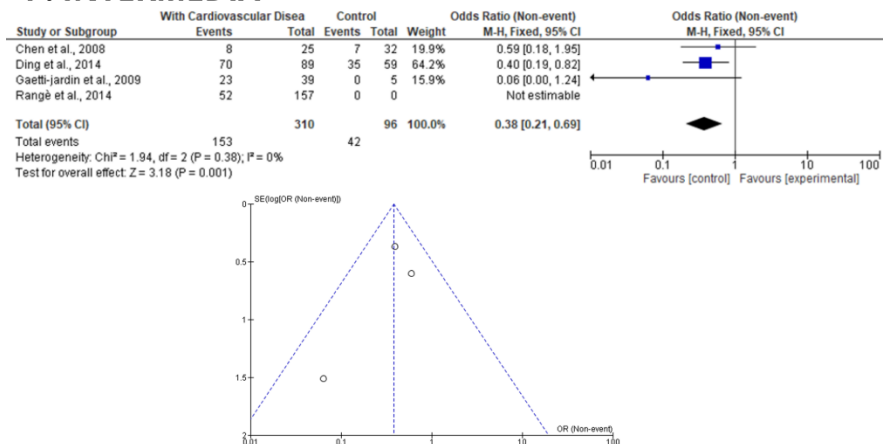


Tabela 10. Tabela de prevalência da bactéria *P. nigrescens*

P. NIGRENSCES

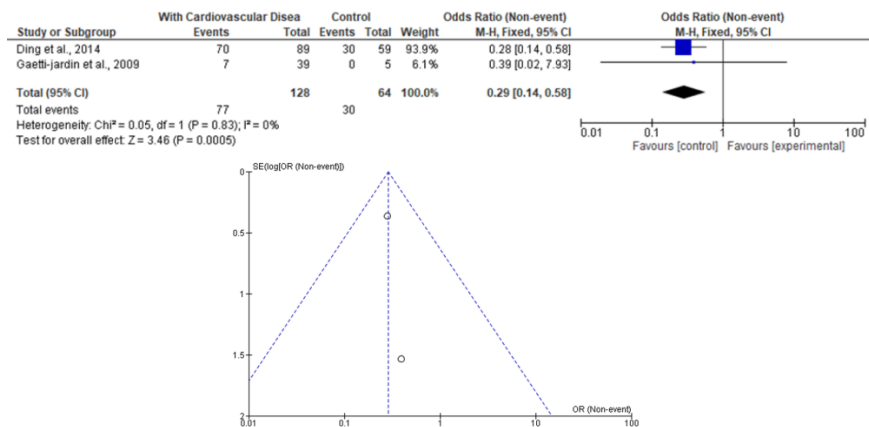


Tabela 11. Tabela de prevalência da bactéria *C. rectus*

C. RECTUS

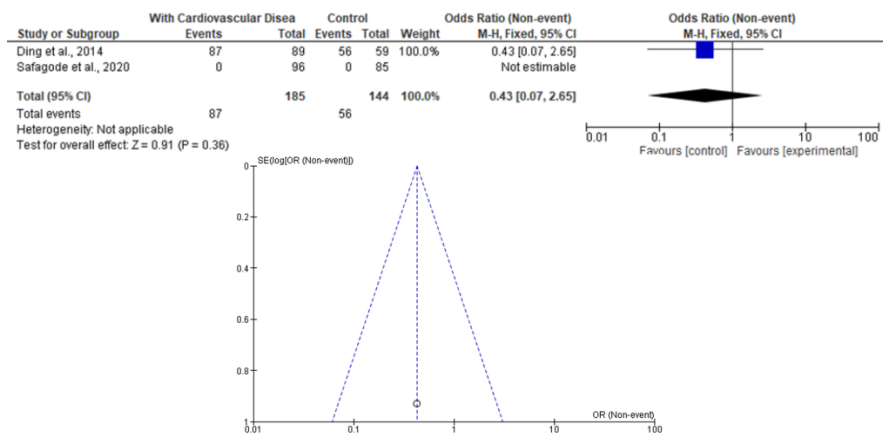
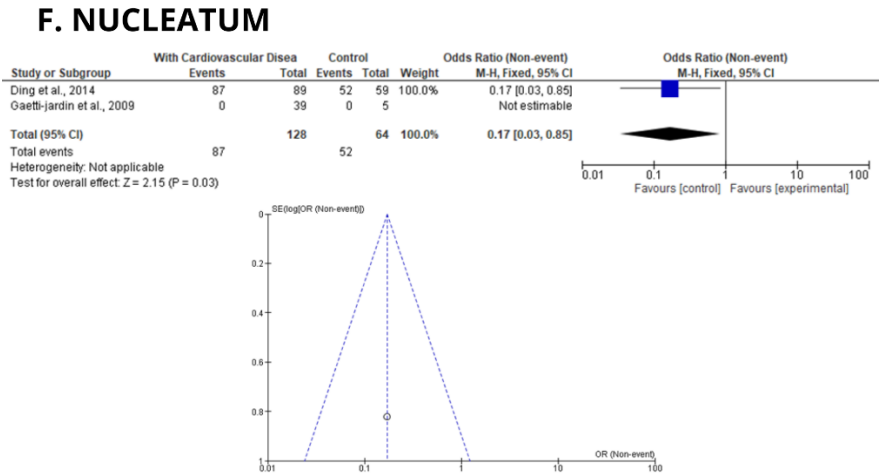


Tabela 12. Tabela de prevalência da bactéria *F. nucleatum*



Discussão

A amostra dos estudos analisados nesse artigo é homogênea (todos utilizaram método PCR para identificar patógenos periodontais) e todos foram estudos transversais (**Tabela 3**). Os achados deste estudo revelam uma relação entre as bactérias e as doenças cardiovasculares. O complexo vermelho foi o mais encontrado, tanto em amostras periodontais, quanto em amostras de vasos sanguíneos analisados, seguido pelo complexo laranja. Entre esses

grupos, identificou-se a *PG* com seu modo de atuação intrincado e alta patogenicidade, eventualmente agravando as doenças cardíacas devido ao seu mecanismo de ação que intensifica a via inflamatória. Sendo assim, os pacientes que enfrentam problemas cardíacos apresentam uma probabilidade 31% maior de manifestar a *PG*, podem possuir um risco aumentado de 8,65 vezes de relatar a *TF*, enquanto a *TD* pode registrar um aumento em 38% desta chance, em comparação com aqueles que não têm histórico de doença cardiovascular.

As bactérias do complexo vermelho e laranja foram as mais citadas, já as bactérias do complexo amarelo e verde não foram localizadas com facilidade.

Uma revisão de literatura explanou que estudos, como Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) e Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), demonstraram que pacientes com DP apresentam níveis circulantes mais elevados de proteína C-reativa (PCR). Além disso, mostrou também que pacientes com DP apresentam níveis mais elevados de outros marcadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral e interleucina-1, 6 e 8. Sendo a situação

inflamatória e infecciosa da DP um agravante para a situação do indivíduo (Carrizales-Sepúlveda et al., 2018)⁴⁷.

Outra metanálise recente examinou estudos de coorte para investigar a associação entre a doença periodontal e o risco de desfechos cardiovasculares. A análise revelou associações mais fortes da DP que estava associada a um aumento do risco de doença coronariana, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte cardíaca e mortalidade geral, sugerindo que a ligação entre as duas doenças seja por via inflamatória (Guo, 2023)⁴⁸.

Sete estudos prospectivos de coorte, entre 1993 a 2002, avaliaram a doença periodontal e a incidência de doença cardiovascular na população adulta em geral sem DCV, que foram realizados somente na América do Norte e Finlândia. Sugerindo que a doença periodontal é um fator de risco independente, embora fraco, para DAC. Se a doença periodontal não estiver causalmente relacionada à DAC, os dados sugerem que pode ser um marcador de risco (Humphrey et al., 2008)²³.

Uma meta-análise de estudos retrospectivos e prospectivos, concluiu que o risco de ocorrência das doenças cardiovasculares foi significativamente maior em população

com doença periodontal em comparação com população sem doença periodontal. O risco de doenças cardiovasculares foi maior em homens e com doença periodontal grave. Entre todos os tipos de doenças cardiovasculares, o risco de AVC foi maior, sendo que a lesão preditora, a aterosclerose tem origem inflamatória. (Larvin, et al., 2021) ⁴⁹.

Os fatores de risco para o agravamento da doença periodontal se assemelham aos que agravam a doença cardiovascular, como idade, sexo, histórico familiar, diabetes mellitus. E as DCV mais citadas são aterosclerose, acidente vascular cerebral e aneurisma da aorta.

Essa revisão sistemática e meta-análise avaliou a correlação entre bactérias periodontais e a presença de doenças cardiovasculares em estudos de incidência, propondo a medida mais atual da associação entre DP e DCV sugerindo que há uma associação positiva ou relação direta entre a causa (DP) e o desfecho (DCV), em outras palavras, a presença ou exposição a este fator está associada a um aumento na probabilidade do evento.

Sugere-se que a exposição ao fator (bactérias periodontais) está associada a uma maior chance de ocorrência do evento ou condição (doenças

cardiovasculares). Nesse contexto, podemos afirmar que a presença de bactérias periodontais é um fator de risco para doenças cardiovasculares. Aceitando a hipótese inicial de que as bactérias periodontais são parte do grupo de fatores preditores de doenças cardiovasculares, e são prevalentes de forma significativa, principalmente a *PG*.

Há a possibilidade das mesmas em auxiliar no processo doença e favorecer o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, dependendo estado de saúde do paciente, sendo a via inflamatória, o mais provável mecanismo de injúrias. Este estudo empregou uma análise estatística de prevalência para investigar o predomínio de bactérias periodontais em vasos sanguíneos de seres humanos, mas é importante destacar que para a presença de micro-organismo periodontais ser positiva, a DP deve estar presente, seja ela ativa ou latente, crônica ou aguda.

Essas bactérias parecem ser transportadas por meio de bacteremias transitórias. Mas é perceptível que a possível relação entre a doença periodontal e a doença cardiovascular advém de vias inflamatórias, e não necessariamente infecciosas. Não há de se descartar ou ignorar a virulência

desses patógenos que podem corroborar com a agudização do processo inflamatório e intensificar os problemas.

Um outro estudo identificou a periodontite como uma fonte de mediadores inflamatórios na corrente sanguínea, o que pode favorecer algumas doenças, tendo em vista que esse processo inflamatório localizado na boca pode se estender para uma inflamação sistêmica devido a disseminação de citocinas pró inflamatórias e as bactérias da cavidade oral. Uma condição de inflamação acentuada pode aumentar o risco de AVC nas fases aguda e crônica, devido aos marcadores inflamatórios como a PCR e IL-6 que foram apresentados como indicadores de aumento de risco para AVC (Fagundes *et al.*, 2019)⁵⁰.

De caráter exploratória, foi realizado uma pesquisa de interação de rede proteína-proteína com proteínas codificadas documentadas para AVC e periodontite. Os genes foram coletados através do estudo de associação em genoma completo e a base de dados utilizada foi a Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, utilizada para prever as redes proteína-proteína. Concluindo que há potencial de interação entre proteínas relacionadas ao AVC e periodontite, onde se baseia na resposta inflamatória, estado

pró-coagulante/pró-trombótico e mecanismo de ruptura da placa de ateroma (Leira *et al.*, 2021)⁵¹.

Outro estudo analisou se a periodontite está associada à patogênese da placa aterosclerótica, sendo a proteína C reativa hipersensível (PCR-h) e a fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA2) os biomarcadores séricos da estabilidade da placa aterosclerótica. Para realizar a pesquisa 103 pacientes com AVC isquêmico agudo dentro de 7 dias após o início do AVC foram convocados, os pacientes foram analisados através de exames periodontais como profundidade da bolsa e perda de inserção. Dos pacientes analisados 65 (63,1%) foram diagnosticados como periodontite grave, tendo preferência ao sexo masculino, idade mais elevada, histórico de consumo de álcool, níveis mais elevados de PCR-h e Lp-PLA2. A regressão logística multivariada mostrou que a periodontite grave foi significativamente associada à PCR-h e Lp-PLA2. Concluindo que a periodontite grave está associada ao nível sérico de PCR-h e Lp-PLA2 em pacientes com AVC isquêmico agudo (Chen *et al.*, 2021)⁵².

Os resultados revelam que a exposição às bactérias periodontais está associada a um aumento significativa nas

chances de DCV. Em outras palavras, os indivíduos expostos a essas bactérias apresentam probabilidades substancialmente maiores de desenvolver doenças cardiovasculares em comparação com aqueles não expostos. Além disso, o intervalo de confiança de 95% está contido nessa faixa, validando a significância estatística dos resultados e reforçando a associação entre a exposição à bactéria e as doenças cardiovasculares.

É importante reconhecer as limitações inerentes a essa abordagem estatística. Primeiramente, a análise de prevalência depende da qualidade dos dados de entrada. Neste estudo, os dados foram coletados por meio de bases já descritas em outros ensaios, e a precisão desses dados pode ser influenciada por possíveis erros de medição ou subnotificação. Além disso, a análise de prevalência assume que a população em estudo é homogênea em relação à variável de interesse, o que pode não ser o caso em todas as situações. Heterogeneidade na população pode resultar em subgrupos com características diferentes, afetando a generalização dos resultados. Também a ser destacado, é a natureza transversal da análise de prevalência. Ela fornece uma imagem instantânea da situação em um determinado

momento, mas não permite estabelecer relações de causa e efeito. Portanto, inferências sobre causalidade devem ser abordadas com cautela.

Ademais, a seleção da amostra para a análise de prevalência pode estar sujeita a vieses de seleção, o que pode influenciar os resultados. É importante reconhecer que, devido às limitações de recursos, o tamanho da amostra pode não ter sido ideal para detectar diferenças menores ou significantes. Por fim, é importante notar que a análise de prevalência pode não capturar mudanças ao longo do tempo, uma vez que se baseia em um único ponto de coleta de dados. Portanto, para avaliar tendências ao longo do tempo, seriam necessários estudos longitudinais.

Apesar dessas restrições, a análise de prevalência utilizada neste estudo oferece informações valiosas sobre o predomínio de bactérias periodontais em vasos sanguíneos de seres humanos e serve como ponto de partida para pesquisas futuras e intervenções relevantes.

Conclusão

Os micro-organismos periodontais, principalmente aqueles presentes no complexo vermelho são predominantes em amostras de PCR dos estudos avaliados, sendo o mais encontrado *Porphyromonas gingivalis*.

Se a DP agravar as doenças sistêmicas através de vias inflamatórias, este poderia ser um tratamento de prevenção ou reversão de DCV e outras doenças sistêmicas.

Devem ser realizados mais estudos clínicos randomizados e desenhados com amostras maiores, contendo amostras de artérias e tecido gengival de pacientes com DP e DCV, além de quantificar e qualificar os micro-organismos encontrados para meta-análises mais robustas.

Considerando os objetivos delineados e os resultados obtidos neste estudo, é possível concluir de maneira satisfatória que a questão problematizadora inicial foi abordada de forma eficaz.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença periodontal pode agravar as condições inflamatórias sistêmicas, ocasionando o agravamento da saúde, e influenciando na qualidade de vida das pessoas, ocasionando efeitos psicossociais, declínio cognitivo e nutricional.

Concluiu-se que as bactérias da DP podem ser preditoras diretas de doenças cardiovasculares, e desempenham um papel no agravamento do processo patológico, intensificando a resposta inflamatória. Essa resposta inflamatória, por sua vez, desencadeia os sinais necessários para iniciar o desenvolvimento da doença ou a sua agudização.

Os pacientes que enfrentam problemas cardíacos apresentam uma probabilidade 31% maior de manifestar a *PG*, podem possuir um risco aumentado de 8,65 vezes de relatar a *TF*, enquanto a *TD* pode registrar um aumento em 38% desta chance, em comparação com aqueles que não têm histórico de doença cardiovascular.

AGRADECIMENTOS

Agradecimento para todos os colaboradores deste trabalho, professores e colegas. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Não há existência de conflitos de interesses, este estudo não foi apoiado por nenhuma empresa e não tem fins lucrativos.

Referências

1. Sedghi, LM.; Bacino, M.; Kapila, YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Frontiers in Cellular and Infection* (2021). *Front Cell Infect Microbiol.*, 7(11):766944.
2. Tanner, A. Maiden, MF.; Macuch, PJ.; Murray, LL.; Kent, RL Jr. Microbiota of health, gingivitis, and initial periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 25, n. 2, p. 85–98, fev. 1998.
3. Skochko OV.; Bobrova NA.; Izmaylova OV.; Kaïdashev IP. Role of several periodontopathogenic microorganisms and tlr4 gene Asp299Gly polymorphism in atherosclerosis pathogenesis (2011). *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 5, 83-6.
4. Mesa, F.; Magan-Fernandez, A.; Castellino, G.; Chianetta, R.; Nibali, L.; Rizzo, M. Periodontitis and mechanisms of cardiometabolic risk: Novel insights and future perspectives (2018). *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1865(2):476-484.
5. Schenkein, HA.; Papapanou, PN.; Genco, R.; Sanz, M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease (2020). *Periodontol 2000*, 83(1):90-106.

6. Parahitiyawa, NB.; Jin, LJ.; Leung, WK.; Yam, WC.; Samaranayake, L.P. Microbiology of odontogenic bacteremia: Beyond endocarditis (2009). *Clin Microbiol Rev.*, 22(1):46-64
7. Chiu, B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques (1999). *American Heart J*, 138 (5 II): 4–6.
8. Haraszthy, VI.; Zambon, JJ.; Trevisan, M.; Zeid, M.; Genco, RJ. Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatous Plaques (2000). *J of Perio*, 71 (10) 1554–1560.
9. Gaetti-Jardim, E.; Marcelino, SL.; Feitosa, ACR.; Romito, GA.; Avila-Campos, MJ. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries (2009). *J of Medical Microb*, 58 (12): 1568–1575.
10. Nakano, HK.; Nemoto, R.; Nomura, H.; Inaba, H.; Yoshioka, K.; Taniguchi, A. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens (2009). *Oral Microbiology and Immunology*, 24, 64–68.
11. Bui, F.Q.; Almeida-da-Silva, C.; Huynh, B.; TRINH, A.; Liu, J., Woodward, J., Asadi, H., Ojcius, DM Association between periodontal pathogens and systemic disease (2019). *Biomedical J*, 42 (1): 27–35.
12. Xu, Shuai; SONG, Mingbao; Xiong, Yu; Liu, Xi; HE,

- Yongming; Qin, Zhexue. The association between periodontal disease and the risk of myocardial infarction: A pooled analysis of observational studies (2017). *BMC Cardiovasc Disord.*, 17(1):50.
13. Socransky, SS. Microbial complexes in subgingival plaque (1998). *J of Clinical Periodontology*, 25 (2): 134–144.
 14. Lamont, R J.; Jenkinson, HF. Life Below the Gum Line: Pathogenic Mechanisms of *Porphyromonas gingivalis* (1998). *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 62 (4):1244–1263.
 15. Rosan, B.; Lamont, RJ. Dental plaque formation (2000). *Microbes and infection*, 2 (13):1599–607.
 16. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s (1993). *Nature*, 362 (6423): 801–809.
 17. Lockhart, PB. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the American heart association (2012). *Circulation*, 125 (20):2520–2544.
 18. Golia, E. Inflammation and cardiovascular disease: From pathogenesis to therapeutic target (2014). *Curr Atheroscler Rep.* 16(9):435.

19. Mascari R, Vezzeti A, Orofino C, Byrd A, Hicklin D, Nichols C, Curtis J, Sen S. Periodontal Disease Association with Large-Artery Atherosclerotic Stroke (2021). *J Neurol Disord Stroke*. 8(1):1173.
20. Schenkein, HA.; Loos, BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases (2013). *J Clin Periodontol.*,14(0 14):51-69.
21. Cekici A.; Ci AK.; Hasturk h.; Van Dyke TE. Immune and oxidant disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases (2015). *Immunologiya*, 36 (5): 319–328.
22. Stewart, R.; West, M. Increasing Evidence for an Association between Periodontitis and Cardiovascular Disease (2016). *Circulation*, 133(6):549-551.
23. Humphrey, LL.; Fu, R.; Buckley, DI.; Freeman, M.; Helfand, M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis (2008). *J of gen internal med*, 23 (12): 2079–2086.
24. Pressman, G. S.; Qasim, A.; Verma, N.; Miyamae, M.; Arishiro, K.; Notohara, Y.; Crudu, V.; Figueredo VM.;. Periodontal Disease Is an Independent Predictor of Intracardiac Calcification (2013). *BioMed Research International*. 2013:1–6.

25. Pizzo, G.; Guiglia, R.; Russo, LL.; Campisi, G. Dentistry and internal medicine: From the focal infection theory to the periodontal medicine concept (2010). *Eur J Intern Med.*, 21(6):496-502.
26. Mastragelopoulos, N.; Haraszthy, VI.; Zambon, JJ.; Zafiropoulos, GG. Nachweis parodontal pathogener Mikroorganismen in atheromatösen Plaques. Vorläufige Ergebnisse [Detection of periodontal pathogenic microorganisms in atheromatous plaque. Preliminary results] (2002). *Chirurg*, 73(6):585-91.
27. Marques da Silva, R.; Caugant, DA.; Lingaas, OS.; Geiran, O.; Tronstad, L.; Olsen, I. Detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* but not bacteria of the red complex in aortic aneurysms by multiplex polymerase chain reaction (2005). *J Periodontol*, 76(4):590-4.
28. Chen, YW.; Umeda, M.; Nagasawa, T.; Takeuchi, Y.; Huang, Y.; Inoue, Y.; Iwai, T.; Izumi, Y.; Ishikawa, I. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease (2008). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 35(2):153-8.
29. Ohki, T.; Itabashi, Y.; Kohno, T.; Yoshizawa, A.; Nishikubo, S.; Watanabe, S.; Yamane, G.; Ishihara, K. Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction (2012). *Am Heart J*, 163(2):164-7.

30. Figueroa, E.; Lindahl, C.; Marín, MJ.; Renvert, S.; Herrera, D.; Ohlsson, O.; Wetterling, T.; Sanz, M. Quantification of periodontal pathogens in vascular, blood, and subgingival samples from patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysms (2014). *J Periodontol*, 85(9):1182-93.
31. Armingohar, Z.; Jørgensen, JJ.; Kristoffersen, AK.; Abesha-Belay, E.; Olsen, I. Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis (2014). *J Oral Microbiol*, 15:(6).
32. Ding, F.; Lyu, Y.; Han, X.; Zhang, H.; Liu, D.; Hei, W.; Liu, Y. Detection of periodontal pathogens in the patients with aortic aneurysm (2014). *Chin Med J*, 127(23):4114-8.
33. Fernandes, CP.; Oliveira, FA.; Silva, PG.; Alves, AP.; Mota, MR.; Montenegro, RC.; Burbano, RM.; Seabra, AD.; Lobo Filho, JG.; Lima, DL.; Soares Filho, AW.; Sousa, FB. Molecular analysis of oral bacteria in dental biofilm and atherosclerotic plaques of patients with vascular disease (2014). *Int J Cardiol*, 174(3):710-2.
34. Rangé, H.; Labreuche, J.; Louedec, L.; Rondeau, P.; Planesse, C.; Sebbag, U.; Bourdon, E.; Michel, JB.; Bouchard, P.; Meilhac, O. Periodontal bacteria in human carotid atherothrombosis as a

- potential trigger for neutrophil activation (2014). *Atherosclerosis*, 236(2):448-55.
35. Szulc, M.; Kustrzycki, W.; Janczak, D.; Michalowska, D.; Baczynska, D.; Radwan-Oczko, M. Presence of Periodontopathic Bacteria DNA in Atheromatous Plaques from Coronary and Carotid Arteries (2015). *Biomed Res Int*, 2015: 825397.
 36. Gode, S.; Sarp, TZ.; Saribas, S.; Ergin, S.; Kasnak, G.; Dinc, HO.; Caliskan, R.; Akkus, S.; Tokman, HB.; Kocak, BT.; Demirci, M.; Gareayaghi, N.; Kirmusaoglu, S.; Tokman, H.; Kocazeybek, B. The Prevalence of Periodontal Pathogenic Bacteria in Atherosclerotic Cardiovascular Disease (2020). *Clin Lab*, 1;66(5).
 37. Salhi, L.; Sakalihasan, N.; Okroglic, AG.; Labropoulos, N.; Seidel, L.; Albert, A.; Teughels, W.; Defraigne, JO.; Lambert, F. Further evidence on the relationship between abdominal aortic aneurysm and periodontitis: A cross-sectional study (2020). *J Periodontol*, ;91(11):1453-1464.
 38. Piñon-Esteban, P.; Núñez, L.; Moure, R.; Marrón-Liñares, GM.; Flores-Rios, X.; Aldama-Lopez, G.; Salgado-Fernandez, J.; Calviño-Santos, R.; Rebollal-Leal, F.; Pan-Lizcano, R.; Vazquez-Gonzalez, N.; Bou, G.; Tomás, M.; Hermida-Prieto, M.; Vazquez-Rodriguez, JM. Presence of bacterial DNA in

- thrombotic material of patients with myocardial infarction (2020). *Sci Rep*, 1;10(1):16299.
39. Noack, B.; Genco, RJ.; Trevisan, M.; Grossi, S.; Zambon, JJ. De Nardin, E. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level (2001). *J Periodontol*, 72(9):1221-7.
 40. Beck, JD.; Eke, P.; Heiss, G.; Madianos, P.; Couper, D.; Lin, D.; Moss, K.; Elter, J.; Offenbacher, S. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure (2005). *Circulation*, 112 (1):19-24.
 41. Padilla, C.; Lobos, O.; Hubert, E.; González, C.; Matus, S.; Pereira, M.; Hasbun, S.; Descouvieres C. Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis (2006). *J Periodontal Res*, 41(4):350-3.
 42. Demmer, RT.; Papapanou, PN.; Jacobs, DR.; Desvarieux. M. Bleeding on probing differentially relates to bacterial profiles: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (2008). *J Clin Periodontol*, 35(6):479-86.
 43. Demmer, RT.; Papapanou, PN.; Jacobs, DR.; Desvarieux, M. Evaluating clinical periodontal measures as surrogates for bacterial exposure: the Oral Infections and Vascular Disease

Epidemiology Study (INVEST) (2010). BMC Med Res Methodol, 7;10:2.

44. Desvarieux, M.; Demmer, RT.; Jacobs, DR.; Rundek, T.; Boden-Albala, B.; Sacco, RL. Papapanou, PN. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). J Hypertens. 2010 Jul;28(7):1413-21
45. Patrakka, O.; Pienimäki, JP.; Tuomisto, S.; Ollikainen, J.; Lehtimäki, T.; Karhunen, PJ.; Martiskainen, M. Oral Bacterial Signatures in Cerebral Thrombi of Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Thrombectomy (2019). J Am Heart Assoc, 8(11):e012330.
46. Kręgielczak, A.; Dorocka-Bobkowska, B.; Słomski, R.; Oszkinis, G.; Kasiński, Z. Periodontal status and the incidence of selected bacterial pathogens in periodontal pockets and vascular walls in patients with atherosclerosis and abdominal aortic aneurysms (2022). PLoS One, 17(8):e0270177.
47. Carrizales-Sepúlveda, EF.; Ordaz-Farías, A.; Vera-Pineda, R.; Flores-Ramírez, R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease (2018). Heart Lung and Circulation, 27 (11): 1327–1334.

48. Guo X, Li X, Liao C, Feng X, He T. Periodontal disease and subsequent risk of cardiovascular outcome and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies (2023). PLoS ONE, 18(9): e0290545.
49. Larvin, H.; Kang, J.; Aggarwal, VR.; Pavitt, S.; Wu, J. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. (2021). Clin Exp Dent Res. 7 (1): 109-122.
50. Fagundes, NCF.; Almeida, APCPSC.; Vilhena, KFB.; Magno, MB.; Maia, LC.; Lima, RR. Periodontitis As A Risk Factor For Stroke: A Systematic Review And Meta-Analysis (2019). Vasc Health Risk Manag, 6 (15):519-532.
51. Leira, Y.; Mascarenhas, P.; Blanco, J.; Sobrino, T.; Mendes, JJ.; Machado, V.; Botelho, J. Network Protein Interaction in the Link between Stroke and Periodontitis Interplay: A Pilot Bioinformatic Analysis (2021). Genes (Basel), 12(5):787.
52. Chen, C.; Zhu, J.; Deng, X.; Yang, Z.; Lin, W.; Ma, Y.; Huang, S.; Chen, L.; Liu, Y.; Zhu, F. Severe periodontitis is associated with the serum levels of hypersensitive C reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 in the patients of acute ischemic stroke (2021). J Clin Neurosci, (88):232-236.

Periodontal Microbiology as a Predictor of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis

*Authors: Vitória Gorck, Filipe Dellapiane, Diego José Gambin,
Fernando Fornari, João Paulo de Carli, Micheline Sandini Trentin*

Abstract: Introduction: Potential mechanisms underpin the connection between chronic periodontitis and cardiovascular diseases. This is attributed to the persistent and prolonged exposure to oral bacteria and their toxins, capable of triggering pathological changes in blood vessel walls, thus acting as a precursor to atherosclerosis in susceptible individuals.

Materials and Methods: The systematic review (SR) was conducted following PRISMA criteria, with the SR protocol registered on the PROSPERO platform under the number CRD42023397160. A search strategy was devised, and literature investigation occurred in June and July of this year. Article selection was carried out based on pre-established inclusion and exclusion criteria. Bias risk and evidence quality were assessed using the NIH Quality Assessment

Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. Additionally, a quantitative analysis through a proportion meta-analysis was performed. **Results:** A meta-analysis of the 07 articles revealed that patients facing cardiac issues have a 31% higher likelihood of manifesting PD OR (95% CI) 0.31 (0.15-0.51; $p < 0.001$), an 8.65 times greater risk of possessing CP OR (95% CI) 8.65 (3.49-24.45; $p < 0.001$), as well as a 38% higher chance of presenting RD OR (95% CI) 0.20 (0.10-0.41; $p < 0.001$) in their flora, compared to those without a history of cardiovascular disease.

Conclusion: Periodontal microorganisms, notably *Porphyromonas gingivalis*, are prevalent in patients with cardiac problems.

Key-words: periodontitis, *Porphyromonas gingivalis*, microbiology, cardiovascular disease

Introduction

Periodontal disease is characterized by the progressive destruction of the soft and hard tissues of the periodontal complex, mediated by an interaction between dysbiotic microbial communities and altered immune responses in the gingival and periodontal tissues. It may involve the dilation of the periodontal vasculature and result in bacteremia, where gram-negative bacteria will lead to the production of lipopolysaccharide (LPS) and pro-inflammatory cytokines (SCHENKEIN, 2013)¹.

The most common microorganism in periodontitis is *Porphyromonas gingivalis*, known for producing enzymes that cause the proteolysis of the CD14 molecule. This molecule acts as a leukocyte receptor for LPS, thereby suppressing the immune system and the response to bacterial antigens (SOCRANSKY, 1998)². In periodontitis, subgingival biofilm bacteria can migrate to the lamina propria due to a lack of tissue resistance, reaching the bloodstream. It is known that *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, and *F. nucleatum* have the ability to invade epithelial, endothelial, and immune cells, such as dendritic cells and monocytes (CEKICI et al., 2015)³.

Evidence from cohort studies has shown that periodontitis is associated with an increased risk of coronary artery disease (CAD) and consequently mortality (STEWART, 2016)⁴. Another study suggests that increased severity of PD presents a proportionally higher risk of CAD by about 24% to 35% (HUMPHREY et al., 2008)⁵. Exploration of the relationship between PD and coronary artery calcification revealed a positive and linear correlation between PD and the presence of coronary artery calcification (PRESSMAN et al., 2013)⁶. Additional potential mechanisms support the association between chronic periodontitis and cardiovascular disease, such as continuous and prolonged exposure to oral cavity bacteria or bacterial toxins, capable of initiating pathological changes in blood vessel walls, thus acting as precursors to atherosclerosis in susceptible hosts (PIZZO et al., 2010)⁷.

Through several aforementioned studies, we contemplate that oral flora bacteria are connected to various systemic diseases, especially cardiovascular diseases. Nevertheless, the literature does not offer prevalence data, which could be crucial in the development and implementation of therapeutic strategies involving

individuals affected by these conditions. Therefore, the aim of this meta-analysis is to present the prevalence of microbiota in periodontal complexes: red, orange, yellow, green, and purple, present in atherosclerotic plaques and periodontium of both healthy patients and individuals with cardiovascular and periodontal compromise.

Methodology

Registration and protocol

This systematic literature review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the following identification number CRD42023397160 and conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement recommendations.

Eligibility criteria

The selection criteria were established using PICO:

Participants – human individuals with periodontal disease.

Intervention or Exposure – prevalence of periodontal pathogens.

Comparison or Control – individuals with healthy periodontium.

Outcome – cardiovascular diseases.

Types of Included Studies – clinical studies involving data collection from human patients.

The exclusion criteria adopted in this search stage are: studies on deciduous teeth, periodontal microbiological studies where the bacteria complexes are not described, reviews, case reports, protocols, brief communications, personal opinions, letters, posters, conference abstracts, and laboratory research, studies not associating microorganisms with systemic heart diseases, studies published in languages other than English, Spanish, and Portuguese, full text not found, unpublished articles, and statistically inadequate analysis for the proposed study.

Information sources and search strategy

Between June 17, 2023, and June 27, 2023, the following databases were searched: PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, and Lilacs. These were explored

by two independent reviewers using MeSH terms and other keywords adapted according to each database. References were managed manually, and duplicate removal was conducted. Subsequently, the references were exported to a specific application for systematic reviews (Rayyan QCRI). This process of reference management and export to the application was performed by a third reviewer in order to expedite the study selection and enable double-blind selection by the two reviewers in this initial phase.

Selection process

The study selection process underwent two phases. The first phase involved using the Rayyan QCRI application (https://rayyan.qcri.org/users/sign_in), resulting in an initial search of 1,425 articles, with 287 duplicates. Subsequently, 1,138 studies were independently and blindly reviewed by the reviewers (V.G. and F.D.) based on their title and abstract. At the end of the individual selection process by the two reviewers, the third reviewer presented the results. A total of 31 studies were mutually included, while 7 studies showed conflicts. Conflicts were resolved through the intervention of the third reviewer (D.J.G.), and thereafter, 24 articles were

selected based on their title and abstract. In the second phase, the same reviewer (V.G.) conducted a thorough reading of the 24 articles, applying eligibility and exclusion criteria. Any uncertainties and disagreements regarding study eligibility were resolved through consensus among the research team and the research coordinator (M.S.T).

The initial electronic search yielded a total of 1,425 articles using each specified keyword, comprising 409 titles from the PubMed database, 302 from the Scopus database, 127 from the Web of Science database, 14 from the Lilacs database, and 172 titles from the Cochrane Library. Following the independent elimination of duplicate articles (n=287), a total of 1,138 titles were screened based on their titles and abstracts, of which 1,107 were excluded for not meeting the predefined inclusion criteria. Consequently, 24 titles were considered for potential inclusion and further comprehensive reading. Among these studies, 17 titles were excluded, leading to the inclusion of 7 studies for the subsequent review.

Data collection process, data items and effect measures

The data extraction from each selected article was independently performed by the reviewer. The extracted variables from each study included: author, year of publication, country, participant characteristics (n, age), and the outcome. The results were tabulated to store the found and selected information

Data analysis

A quantitative analysis was conducted through a meta-analysis of proportions to examine the odds ratio, utilizing the REVMAN software (version 5.4). The Chi-square test was employed to assess heterogeneity, with studies presenting $p < 0.05$ considered indicative of substantial heterogeneity. The significance level was set at 5%. The Forest Plot graph is a visual representation commonly used to present the results of studies or statistical analyses, particularly in meta-analyses. It displays confidence intervals and point estimates of the effects from different studies, enabling a quick assessment of the consistency and magnitude of these effects. Each line on the graph represents an individual study, with the central vertical

line indicating the null value. If a study's confidence interval does not cross this central line, it suggests that the effect is statistically significant.

Risk of bias assessment

The data were assessed using the NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. The 14 questions from the tool were adapted to evaluate the quality of the articles. The reviewer independently extracted the data, and conflicts were resolved by a third reviewer. Scores were assigned according to predefined criteria and calculated. Articles were categorized as high (9-7), moderate (6-4), or low (3-0) based on the scores for each criterion. The risk of bias was classified as high (up to 49% 'yes' responses), moderate (50% to 69% 'yes' responses), or low (70% 'yes' responses).

Results

The 7 articles included in this systematic review were subjected to meta-analysis, utilizing OR (95% CI) as the measure of effect. Each microorganism species underwent a

specific analysis, involving combinations of different articles.

The results of the meta-analysis demonstrated that patients facing cardiac problems have a 31% higher chance of manifesting PG OR (95% CI) 0.31 (0.15-0.51; $p < 0.001$), an 8.65 times greater risk of possessing TF OR (95% CI) 8.65 (3.49-24.45; $p < 0.001$), as well as a 38% higher chance of presenting TD OR (95% CI) 0.20 (0.10-0.41; $p < 0.001$) in their flora, compared to those without a history of cardiovascular disease (**table 1, table 2 and table 3**).

The analysis also revealed that cardiac patients have a 43% higher chance of manifesting CR OR (95% CI) 0.43 (0.07-2.75; $p < 0.001$), a 38% higher risk of presenting PI OR (95% CI) 0.38 (0.21-0.69; $p < 0.001$), as well as a 29% higher chance of possessing PN OR (95% CI) 0.29 (0.14-0.58; $p < 0.001$) and a 17% higher chance of presenting FN OR (95% CI) 0.17 (0.03-0.85; $p < 0.001$), compared to individuals without a history of cardiovascular disease (**table 5, table 6, table 7 and table 8**).

The presence of the bacteria AA in cardiac individuals was not statistically significant. No bacteria from the yellow,

purple, and blue complexes were reported in the articles included in this meta-analysis (**table 4**).

Studies selection and characteristics

Periodontal examinations were conducted to establish the diagnosis. Consequently, all studies identified that diagnosed teeth exhibited periodontal pockets >4 mm, evidence of attachment loss, and also presented gingival bleeding.

The studies implemented periodontal interventions specific to determining the severity of periodontal disease (PD). Additionally, they performed endarterectomy or atherectomy on patients and Polymerase Chain Reaction (PCR) for bacterial 16S rDNA. In another study, aside from cardiovascular tissue specimens, manual removal with a Gracey curette of supragingival and subgingival plaque from all dental elements was conducted for selected patients. For edentulous patients, salivary samples were collected.

Risk of bias assessment

The included articles did not meet all items of the NIH Quality Assessment Tool. Among the 16 articles, 8 items

were fulfilled, meaning that at least 50% of the assessed items were met, thus indicating a moderate risk of bias across the studies. Consequently, the assessment of the certainty of conclusions and the strength of evidence was developed by calculating the number of studies that highlighted the presence of a specific microorganism.

Discussion

The sample of studies analyzed in this article is homogeneous (all employed PCR method to identify periodontal pathogens), and all were cross-sectional studies (Table 3). The findings of this study reveal a relationship between bacteria and cardiovascular diseases. The red complex was the most commonly found, both in periodontal and blood vessel samples analyzed, followed by the orange complex. Among these groups, PG was identified with its intricate mode of action and high pathogenicity, potentially exacerbating heart diseases due to its mechanism intensifying the inflammatory pathway. Therefore, patients facing cardiac problems have a 31% higher probability of manifesting PG, may have an increased risk of 8.65 times to report TF, while

TD may register a 38% increase in this chance, compared to those without a history of cardiovascular disease.

A literature review explained that studies like the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) demonstrated that patients with PD have higher circulating levels of C-reactive protein (CRP). It also showed that patients with PD have higher levels of other inflammatory markers, such as tumor necrosis factor and interleukin-1, 6, and 8. The inflammatory and infectious situation of PD exacerbates the individual's condition (Carrizales-Sepúlveda et al., 2018) 47.

Another recent meta-analysis examined cohort studies to investigate the association between periodontal disease and the risk of cardiovascular outcomes. The analysis revealed stronger associations of PD, which was associated with an increased risk of coronary disease, myocardial infarction, stroke, cardiac death, and overall mortality, suggesting that the link between the two diseases is through an inflammatory pathway (Guo, 2023) 48.

Seven prospective cohort studies, conducted between 1993 and 2002, evaluated periodontal disease and the incidence of cardiovascular disease in the general adult

population without CVD, conducted only in North America and Finland. It suggested that periodontal disease is an independent, albeit weak, risk factor for CAD. If periodontal disease is not causally related to CAD, the data suggest that it may be a risk marker (Humphrey et al., 2008) 23.

A meta-analysis of retrospective and prospective studies concluded that the risk of cardiovascular diseases was significantly higher in the population with periodontal disease compared to the population without periodontal disease. The risk of cardiovascular diseases was higher in men and with severe periodontal disease. Among all types of cardiovascular diseases, the risk of stroke was higher, considering that the predictive lesion, atherosclerosis, has an inflammatory origin (Larvin, et al., 2021) 49.

Risk factors for the exacerbation of periodontal disease resemble those that aggravate cardiovascular disease, such as age, gender, family history, diabetes mellitus. The most cited CVDs are atherosclerosis, stroke, and aortic aneurysm. This systematic review and meta-analysis evaluated the correlation between periodontal bacteria and the presence of cardiovascular diseases in incidence studies, proposing the most current measure of the association

between PD and CVD, suggesting that there is a positive association or a direct relationship between the cause (PD) and the outcome (CVD), in other words, the presence or exposure to this factor is associated with an increase in the likelihood of the event.

It is suggested that exposure to the factor (periodontal bacteria) is associated with a higher chance of the occurrence of the event or condition (cardiovascular diseases). In this context, we can affirm that the presence of periodontal bacteria is a risk factor for cardiovascular diseases. Accepting the initial hypothesis that periodontal bacteria are part of the group of predictors of cardiovascular diseases and are significantly prevalent, especially PG.

There is a possibility that they can assist in the disease process and favor the development of cardiovascular diseases, depending on the patient's health status, with the inflammatory pathway being the most likely mechanism of injury. This study employed a prevalence statistical analysis to investigate the prevalence of periodontal bacteria in human blood vessels. Still, it is essential to highlight that for the presence of periodontal microorganisms to be positive, PD

must be present, whether it is active or latent, chronic, or acute.

These bacteria seem to be transported through transient bacteremias. However, it is noticeable that the possible relationship between periodontal disease and cardiovascular disease arises from inflammatory pathways, not necessarily infectious. The virulence of these pathogens should not be ruled out or ignored, as they can contribute to the exacerbation of the inflammatory process and intensify problems.

Another study identified periodontitis as a source of inflammatory mediators in the bloodstream, which can favor some diseases, considering that this localized inflammatory process in the mouth can extend to systemic inflammation due to the dissemination of pro-inflammatory cytokines and oral cavity bacteria. A condition of pronounced inflammation can increase the risk of stroke in acute and chronic phases, due to inflammatory markers such as CRP and IL-6 that were presented as indicators of an increased risk of stroke (Fagundes et al., 2019) 50.

In an exploratory nature, a protein-protein network interaction study was conducted with documented proteins

associated with stroke and periodontitis. The genes were collected through a full genome association study, and the database used was the Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, used to predict protein-protein networks. It concluded that there is potential interaction between proteins related to stroke and periodontitis, based on the inflammatory response, pro-coagulant/pro-thrombotic state, and atheroma plaque rupture mechanism (Leira et al., 2021) 51.

Another study analyzed whether periodontitis is associated with the pathogenesis of atherosclerotic plaque, with high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as serum biomarkers for plaque stability. To conduct the research, 103 patients with acute ischemic stroke within 7 days of stroke onset were recruited. The patients were analyzed through periodontal exams such as pocket depth and attachment loss. Of the analyzed patients, 65 (63.1%) were diagnosed with severe periodontitis, preferring males, older age, a history of alcohol consumption, higher levels of hs-CRP, and Lp-PLA2. Multivariate logistic regression showed that severe periodontitis was significantly associated with hs-

CRP and Lp-PLA2. Concluding that severe periodontitis is associated with serum levels of hs-CRP and Lp-PLA2 in patients with acute ischemic stroke

Conclusion

Periodontal microorganisms, particularly those present in the red complex, are prevalent in PCR samples from the evaluated studies, with *Porphyromonas gingivalis* being the most commonly identified.

If periodontal disease (PD) exacerbates systemic diseases through inflammatory pathways, it could potentially serve as a preventive or reversal treatment for Cardiovascular Diseases (CVD) and other systemic conditions.

Further randomized clinical studies with larger sample sizes are warranted, encompassing arterial and gingival tissue samples from patients with both PD and CVD. Additionally, quantifying and qualifying the identified microorganisms would enhance the robustness of future meta-analyses.

Considering the outlined objectives and the results obtained in this study, it is possible to conclude satisfactorily

that the initially posed research question was effectively addressed.

Acknowledgements

None

References

1. Schenkein, HA.; Loos, BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases (2013). *J Clin Periodontol.*,14(0 14):51-69.
2. Socransky, SS. Microbial complexes in subgingival plaque (1998). *J of Clinical Periodontology*, 25 (2): 134–144.
3. Cekici A.; Ci AK.; Hasturk h.; Van Dyke TE. Immune and oxidant disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases (2015). *Immunologiya*, 36 (5): 319–328.
4. Stewart, R.; West, M. Increasing Evidence for an Association between Periodontitis and Cardiovascular Disease (2016). *Circulation*, 133(6):549-551.
5. Humphrey, LL.; Fu, R.; Buckley, DI.; Freeman, M.; Helfand, M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis (2008). *J of gen internal med*, 23 (12): 2079–2086.
6. Pressman, G. S.; Qasim, A.; Verma, N.; Miyamae, M.; Arishiro, K.; Notohara, Y.; Crudu, V.; Figueredo VM.; Periodontal Disease Is an Independent Predictor of Intracardiac Calcification (2013). *BioMed Research International*. 2013:1–6.

7. Pizzo, G.; Guiglia, R.; Russo, LL.; Campisi, G. Dentistry and internal medicine: From the focal infection theory to the periodontal medicine concept (2010). *Eur J Intern Med.*, 21(6):496-502.
8. Haraszthy, VI.; Zambon, JJ.; Trevisan, M.; Zeid, M.; Genco, RJ. Identification of Periodontal Pathogens in Atheromatous Plaques (2000). *J of Perio*, 71 (10) 1554–1560.
9. Gaetti-Jardim, E.; Marcelino, SL.; Feitosa, ACR.; Romito, GA.; Avila-Campos, MJ. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries (2009). *J of Medical Microb*, 58 (12): 1568–1575.
10. Nakano, HK.; Nemoto, R.; Nomura, H.; Inaba, H.; Yoshioka, K.; Taniguchi, A. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens (2009). *Oral Microbiology and Immunology*, 24, 64–68.
11. Mastragelopoulos, N.; Haraszthy, VI.; Zambon, JJ.; Zafiropoulos, GG. Nachweis parodontal pathogener Mikroorganismen in atheromatösen Plaques. Vorläufige Ergebnisse [Detection of periodontal pathogenic microorganisms in atheromatous plaque. Preliminary results] (2002). *Chirurg*, 73(6):585-91.
12. Marques da Silva, R.; Caugant, DA.; Lingaas, OS.; Geiran, O.; Tronstad, L.; Olsen, I. Detection of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* but not bacteria of the red complex in aortic aneurysms by multiplex polymerase chain reaction (2005). *J Periodontol*, 76(4):590-4.
13. Chen, YW.; Umeda, M.; Nagasawa, T.; Takeuchi, Y.; Huang, Y.; Inoue, Y.; Iwai, T.; Izumi, Y.; Ishikawa, I. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease (2008). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 35(2):153-8.
14. Ohki, T.; Itabashi, Y.; Kohno, T.; Yoshizawa, A.; Nishikubo, S.; Watanabe, S.; Yamane, G.; Ishihara, K. Detection of periodontal bacteria in thrombi of patients with acute myocardial infarction by polymerase chain reaction (2012). *Am Heart J*, 163(2):164-7.

15. Figueroa, E.; Lindahl, C.; Marín, MJ.; Renvert, S.; Herrera, D.; Ohlsson, O.; Wetterling, T.; Sanz, M. Quantification of periodontal pathogens in vascular, blood, and subgingival samples from patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysms (2014). *J Periodontol*, 85(9):1182-93.
16. Armingohar, Z.; Jørgensen, JJ.; Kristoffersen, AK.; Abesha-Belay, E.; Olsen, I. Bacteria and bacterial DNA in atherosclerotic plaque and aneurysmal wall biopsies from patients with and without periodontitis (2014). *J Oral Microbiol*, 15:(6).
17. Ding, F.;Lyu, Y.; Han, X.; Zhang, H.; Liu, D.; Hei, W.; Liu, Y. Detection of periodontal pathogens in the patients with aortic aneurysm (2014). *Chin Med J*, 127(23):4114-8.
18. Fernandes, CP.; Oliveira, FA.; Silva, PG.; Alves, AP.; Mota, MR.; Montenegro, RC.; Burbano, RM.; Seabra, AD.; Lobo Filho, JG.; Lima, DL.; Soares Filho, AW.; Sousa, FB. Molecular analysis of oral bacteria in dental biofilm and atherosclerotic plaques of patients with vascular disease (2014). *Int J Cardiol*, 174(3):710-2.
- Rangé,
- H.; Labreuche, J.; Louedec, L.; Rondeau, P.; Planesse, C.; Sebbag, U.; Bourdon, E.; Michel, JB.; Bouchard, P.; Meilhac, O. Periodontal bacteria in human carotid atherothrombosis as a potential trigger for neutrophil activation (2014). *Atherosclerosis*, 236(2):448-55.
19. Szulc, M.; Kustrzycki, W.; Janczak, D.; Michalowska, D.; Baczynska, D.; Radwan-Oczko, M. Presence of Periodontopathic Bacteria DNA in Atheromatous Plaques from Coronary and Carotid Arteries (2015). *Biomed Res Int*, 2015: 825397.
20. Gode, S.; Sarp, TZ.; Saribas, S.; Ergin, S.; Kasnak, G.; Dinc, HO.; Caliskan, R.; Akkus, S.; Tokman, HB.; Kocak, BT.; Demirci, M.; Gareayaghi, N.; Kirmusaoglu, S.; Tokman, H.; Kocazeybek, B. The Prevalence of Periodontal Pathogenic Bacteria in Atherosclerotic Cardiovascular Disease (2020). *Clin Lab*, 1;66(5).
21. Salhi, L.; Sakalihasan, N.; Okroglic, AG.; Labropoulos, N.; Seidel, L.; Albert, A.; Teughels, W.; Defraigne, JO.; Lambert, F. Further evidence on the relationship between abdominal aortic aneurysm and

periodontitis: A cross-sectional study (2020). J Periodontol, ;91(11):1453-1464.

22. Piñon-Esteban, P.; Núñez, L.; Moure, R.; Marrón-Liñares, GM.; Flores-Rios, X.; Aldama-Lopez, G.; Salgado-Fernandez, J.; Calviño-Santos, R.; Rebollal-Leal, F.; Pan-Lizcano, R.; Vazquez-Gonzalez, N.; Bou, G.; Tomás, M.; Hermida-Prieto, M.; Vazquez-Rodriguez, JM. Presence of bacterial DNA in thrombotic material of patients with myocardial infarction (2020). Sci Rep, 1;10(1):16299.

23. Carrizales-Sepúlveda, EF.; Ordaz-Farías, A.; Vera-Pineda, R.; Flores-Ramírez, R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease (2018). Heart Lung and Circulation, 27 (11): 1327–1334.

24. Guo X, Li X, Liao C, Feng X, He T. Periodontal disease and subsequent risk of cardiovascular outcome and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies (2023). PLoS ONE, 18(9): e0290545.

25. Larvin, H.; Kang, J.; Aggarwal, VR.; Pavitt, S.; Wu, J. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. (2021). Clin Exp Dent Res. 7 (1): 109-122.

26. Fagundes, NCF.; Almeida, APCPSC.; Vilhena, KFB.; Magno, MB.; Maia, LC.; Lima, RR. Periodontitis As A Risk Factor For Stroke: A Systematic Review And Meta-Analysis (2019). Vasc Health Risk Manag, 6 (15):519-532.

27. Leira, Y.; Mascarenhas, P.; Blanco, J.; Sobrino, T.; Mendes, JJ.; Machado, V.; Botelho, J. Network Protein Interaction in the Link between Stroke and Periodontitis Interplay: A Pilot Bioinformatic Analysis (2021). Genes (Basel), 12(5):787.

28. Chen, C.; Zhu, J.; Deng, X.; Yang, Z.; Lin, W.; Ma, Y.; Huang, S.; Chen, L.; Liu, Y.; Zhu, F. Severe periodontitis is associated with the serum levels of hypersensitive C reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2 in the patients of acute ischemic stroke (2021). J Clin Neurosci, (88):232-236.

Table 1. Prevalence of the bacterium *P. gingivalis*

P. GINGIVALIS

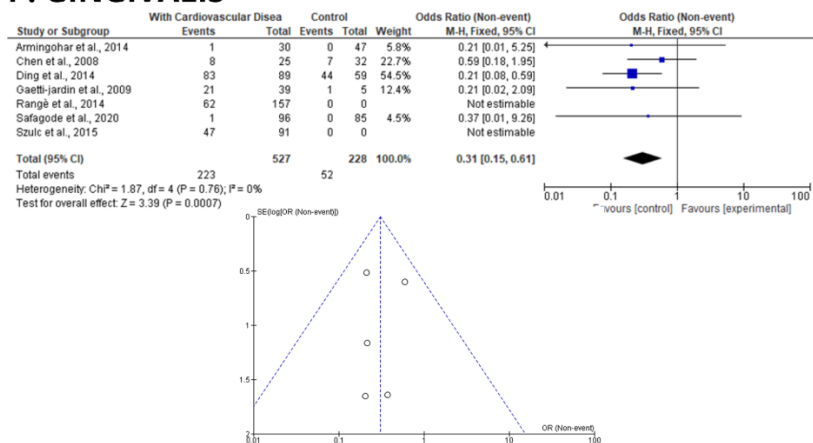


Table 2. Prevalence of the bacterium *T. denticola*

T. DENTICOLA

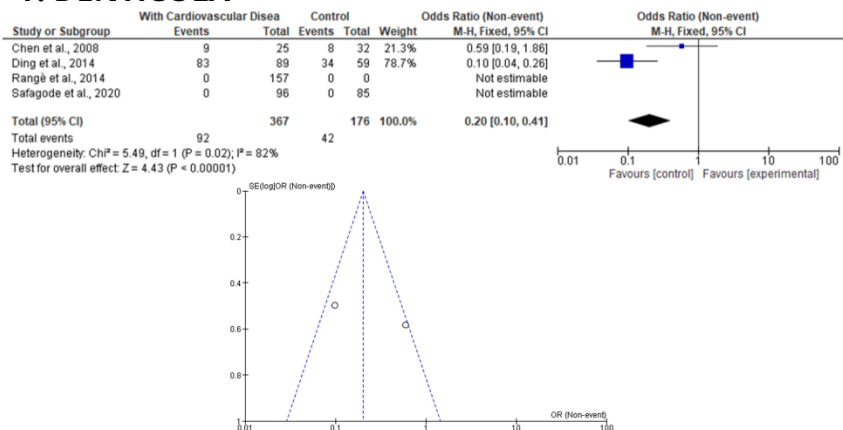


Table 3. Prevalence of the bacterium *T. forsythia*

T. FORSYTHIA

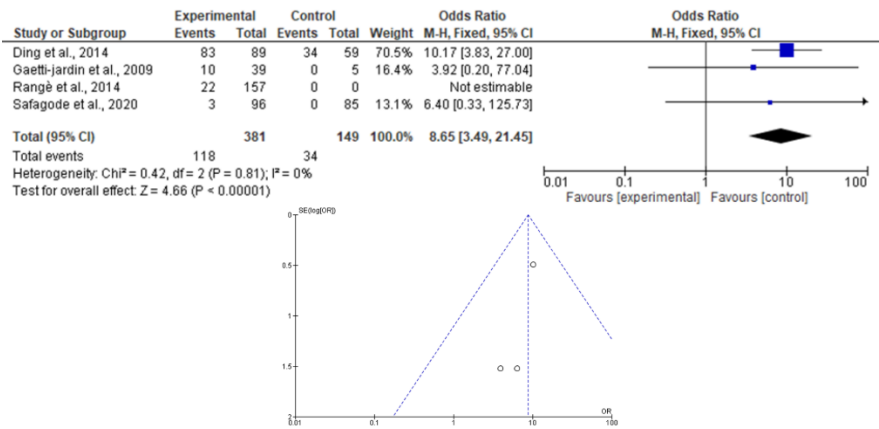


Table 4. Prevalence of the bacterium *A.actinomycetencomitans*

A. ACTINOMYCETENCOMITANS

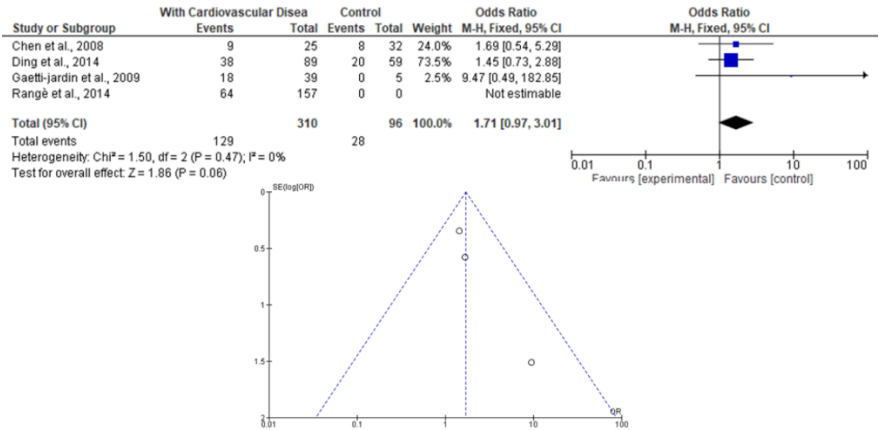


Table 5. Prevalence of the bacterium *P. intermedia*

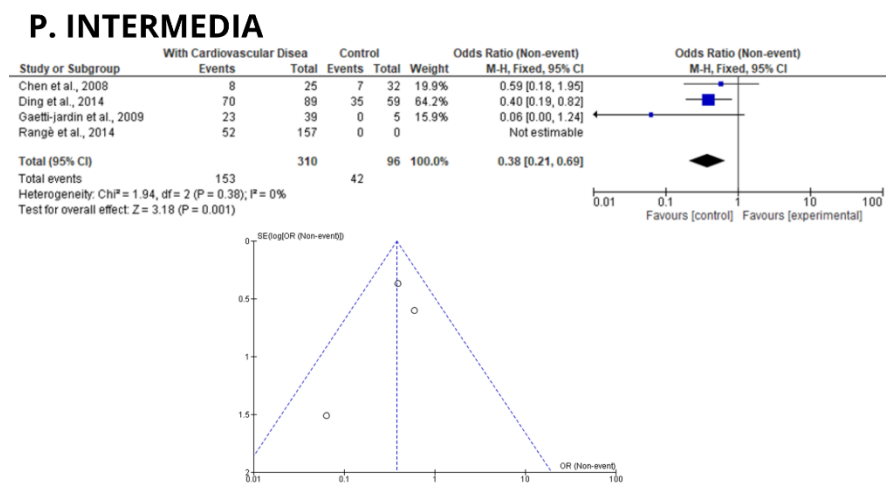


Table 6. Prevalence of the bacterium *P. nigrescens*

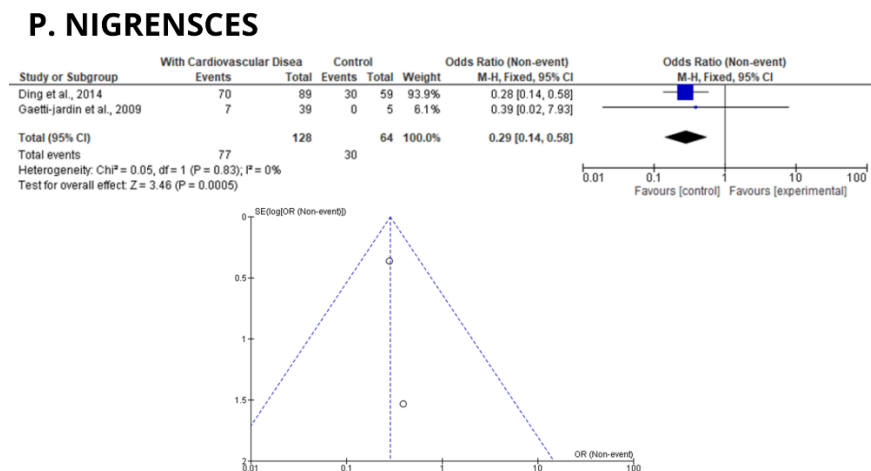


Table 7. Prevalence of the bacterium *C. rectus*

C. RECTUS

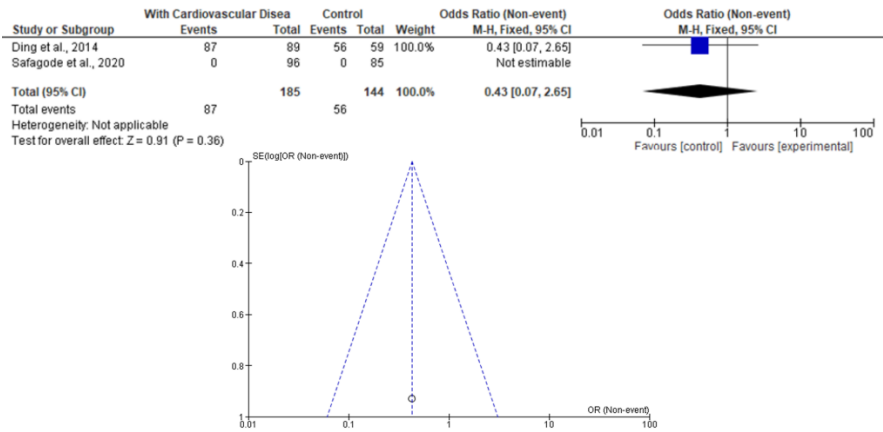


Table 8. Prevalence of the bacterium *F. nucleatum*

F. NUCLEATUM

