

# Associação entre Saúde Bucal e Doença Arterial Coronária Aterosclerótica em Pacientes Submetidos a Cineangiogramia: Estudo Transversal Controlado

Silvia Maria Zanella<sup>1</sup>, Lucas Vieira de Souza<sup>2</sup>, Bruna Helena Suzigan<sup>3</sup>, Eduardo Saba-Chujfi<sup>4</sup>, Juarez Neuhaus Barbisan<sup>5</sup>

## RESUMO

**Introdução:** Doenças cardiovasculares e periodontais são condições inflamatórias comuns na população. Na aterosclerose, a condição inflamatória tem papel contínuo no desenvolvimento, desestabilização e ruptura da placa do ateroma. Existe evidência científica controversa em relação à associação entre periodontite crônica e doença arterial coronária (DAC). O objetivo do estudo foi verificar a associação entre periodontite crônica e DAC em nosso meio. **Métodos:** Estudo transversal controlado, com amostra de 206 pacientes sem DAC prévia e com indicação clínica de cineangiogramia, submetidos a anamnese, exame físico e coleta de sangue para verificação de glicemia, perfil lipídico e proteína C-reativa. A presença de periodontite crônica foi determinada por exame clínico realizado por periodontista, buscando avaliar quantidade de placa bacteriana, cálculos gengivais, sangramento, exsudato e sinais clássicos de inflamação. **Resultados:** A média de idade foi de  $60,3 \pm 10,1$  anos e 60,2% eram do sexo masculino. DAC esteve presente em 126 pacientes (61,2%). Houve associação da presença de DAC com gênero [sexo masculino, *odds ratio* (OR) 2,18;  $P = 0,0075$ ], idade (61-70 anos, OR 5,63;  $P = 0,0007$ ) e escolaridade (ensino superior, OR 2,08;  $P = 0,02$ ). Os biomarcadores inflamatórios não diferiram entre os grupos com e sem DAC. Sinais inflamatórios e placa bacteriana ocorreram em 88% dos pacientes com DAC, índice ligeiramente superior ao observado naqueles sem DAC. Má saúde bucal, representada por perda de dentes, foi mais prevalente nos pacientes com DAC. O número de dentes faltantes

## ABSTRACT

### Association Between Oral Health and Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography: a Controlled Cross-Sectional Study

**Background:** Cardiovascular and periodontal diseases are common inflammatory conditions. In atherosclerosis, inflammation plays a continuous role in the development, destabilization and rupture of atheromas. There is controversial scientific evidence regarding the association between chronic periodontitis and coronary artery disease (CAD). The objective of this study was to assess the association between chronic periodontitis and CAD in our practice. **Methods:** Cross-sectional controlled study including 206 patients without prior CAD and with a clinical indication for coronary angiography, undergoing history, physical examination and blood sample collection to test blood glucose, lipid profile and C-reactive protein. The presence of chronic periodontitis was determined by clinical examination performed by a periodontist, evaluating the amount of bacterial plaque, gingival calculus, bleeding, exudate and classical signs of inflammation. **Results:** Mean age was  $60.3 \pm 10.1$  years and 60.2% were males. CAD was present in 126 patients (61.2%). There was an association of CAD with gender [male gender, odds ratio (OR) 2.18;  $P = 0.0075$ ], age (61-70 years, OR 5.63;  $P = 0.0007$ ) and education (higher education, OR 2.08;  $P = 0.02$ ). Inflammatory biomarkers did not differ between the groups with and

<sup>1</sup> Odontóloga pela Universidade Federal de Pelotas. Especialista e mestranda em Periodontia pelo Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic. Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup> Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>3</sup> Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>4</sup> Odontólogo, mestre e doutor em Periodontia pela Universidade de São Paulo. Professor titular de Periodontia no Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic. Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>5</sup> Médico pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Doutor em Cardiologia Clínica pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – Fundação Universitária de Cardiologia (IC-FUC). Porto Alegre, RS, Brasil.

**Correspondência:** Juarez Neuhaus Barbisan. Av. Princesa Isabel, 370 – Porto Alegre, RS, Brasil – CEP 90620-000  
E-mail: editoracao-pc@cardiologia.org.br

Recebido em: 21/3/2012 • Aceito em: 10/6/2012

foi de  $14 \pm 6,4$  e de  $11,9 \pm 6,7$  ( $P = 0,04$ ) nos pacientes com e sem DAC, respectivamente. **Conclusões:** Há associação entre saúde bucal comprometida e DAC.

**DESCRITORES:** Periodontite. Doenças cardiovasculares. Aterosclerose. Isquemia miocárdica. Saúde bucal.

A doença arterial coronária responde pela maior parte dos óbitos dentre as doenças cardiovasculares, sendo a aterosclerose a principal responsável por seu desenvolvimento. A fisiopatologia envolve causas multifatoriais, como mecanismos de resposta a injúria e atividades imunoinflamatória, lipogênica e infecciosa. Muitos fatores de risco, como história familiar, sexo masculino, idade avançada, obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e tabagismo, já foram relacionados ao desenvolvimento da aterosclerose e suas complicações. Entretanto, parte dos casos de cardiopatia isquêmica não se justifica por esses fatores.<sup>1</sup>

A higiene oral deficiente é a principal causa de periodontite crônica.<sup>2</sup> A frequência reduzida de escovações e a falta de uso de fio dental resultam no acúmulo de placa bacteriana específica ao redor de um ou mais dentes, induzindo uma inflamação gengival. Em um perfil geneticamente suscetível, levam ao desenvolvimento da periodontite crônica, caracterizada pela migração do epitélio de sustentação em direção à superfície radicular, acompanhada de perda de tecidos de sustentação e osso alveolar, que culminam na perda do elemento dentário.<sup>3</sup>

A periodontite crônica é uma infecção causada por bactérias gram-negativas, que encontram nas bolsas periodontais um *habitat* ideal para se desenvolver.<sup>3</sup> A associação entre periodontite crônica e doença cardiovascular pode ser explicada por diferentes mecanismos fisiopatológicos, envolvendo a natureza tanto microbiana como inflamatória,<sup>4</sup> assim como o compartilhamento de fatores de risco já conhecidos.<sup>5</sup>

Nas últimas décadas, o interesse em estabelecer relação entre condições inflamatórias, saúde bucal e cardiopatia isquêmica vem aumentando.<sup>6</sup> Estudos anteriores já determinaram o papel da inflamação e de seus biomarcadores em relação à doença cardiovascular.<sup>7</sup> Nesse contexto, a periodontite crônica, uma das infecções mais prevalentes, emergiu como possível fator de alteração das condições inflamatórias sistêmicas.<sup>8</sup> Isso tem sido verificado, por exemplo, pelo aumento da concentração de proteína C-reativa,<sup>9</sup> importante marcador prognóstico de risco cardiovascular.<sup>7</sup> Entretanto, esses trabalhos não foram conclusivos, tendo em vista a falta

without CAD. Signs of inflammation and bacterial plaque were present in 88% of patients with CAD, slightly higher than the rate found in patients without CAD. Poor oral health, represented by loss of teeth, was more prevalent in patients with CAD. The number of missing teeth was  $14 \pm 6.4$  and  $11.9 \pm 6.7$  ( $P = 0.04$ ) in patients with and without CAD, respectively. **Conclusions:** There is an association between poor oral health and CAD.

**DESCRIPTORS:** Periodontitis. Cardiovascular diseases. Atherosclerosis. Myocardial ischemia. Oral health.

de uniformidade de aferição da periodontite crônica e a presença de outras variáveis confundidoras, como o tabagismo, nesses trabalhos.<sup>10-13</sup> Portanto, a associação entre periodontite crônica e doença arterial coronária permanece inconclusiva.

Em decorrência da importância da doença arterial coronária aterosclerótica e da periodontite crônica na saúde pública, associada à facilidade de avaliação de sinais clínicos da periodontite crônica e do uso de um método reconhecido para avaliação da doença arterial coronária (cineangiocoronariografia), este estudo visa a esclarecer a associação entre saúde oral e presença de lesão coronária.

## MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul e Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic (Porto Alegre, RS).

Realizou-se um estudo transversal controlado, a partir de uma amostra de 216 pacientes, coletada no período de março de 2010 a maio de 2011, no Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul. Indivíduos com indicação médica para a realização de cineangiocoronariografia foram convidados a entrar no estudo, assinando o termo de consentimento informado. A amostra foi composta de pacientes com idade acima de 18 anos. Os critérios de exclusão foram pacientes em uso de medicamentos imunossupressores, portadores de doenças neoplásicas ou autoimunes, história de endocardite infecciosa, gestantes ou lactantes.

Os pacientes foram então avaliados por meio de anamnese e exame físico estruturados, caracterizando aspectos demográficos, antropométricos, história familiar e doenças associadas. A presença de periodontite crônica foi determinada por exame clínico realizado por periodontista, por meio de inspeção visual e tátil, buscando avaliar quantidade de placa bacteriana, cálculos gengivais, sangramento, exsudato e sinais de inflamação. Em sequência foram coletados glicemia, perfil lipídico e proteína C-reativa ultrassensível. Todos os pacientes foram submetidos a exame de cineangiocoronariogra-

fia, realizado por um de dois cardiologistas cegos aos resultados dos exames periodontal e laboratorial, para determinar a presença de aterosclerose coronária, definida de acordo com o *ACC National Cardiovascular Data Registry*.<sup>14</sup>

### Análise estatística

O tamanho amostral deste trabalho foi baseado em estudo anterior.<sup>15</sup> Observou-se prevalência de periodontite crônica em 76% (85/116) dos pacientes com doença arterial coronária e em 53% (20/38) dos pacientes com coronárias normais. Considerando-se nível de significância de 5%, poder de teste de 80% e diferença de 25% na prevalência de periodontite crônica entre indivíduos saudáveis e aqueles com doença arterial coronária, o tamanho da amostra necessário foi de 196 pacientes. Inicialmente todas as variáveis foram estudadas de maneira descritiva, por meio do cálculo de frequências absolutas (n) e relativas (%), e no caso das variáveis contínuas, por meio do cálculo de média, desvio padrão, mediana, e valores de mínimo e máximo. Para estudar a associação das variáveis categóricas com a variável resposta, cada uma delas foi estudada bivariadamente por meio do cálculo do *odds ratio* (OR) e seu respectivo intervalo de confiança, e do teste qui-quadrado (ou exato de Fisher, quando uma das caselas apresentou valor < 5). As diferenças de médias das variáveis contínuas entre os grupos foram avaliadas por meio do teste *t* de Student ou do teste de Mann-Whitney. O nível de significância foi estabelecido em 5% e o *software* utilizado para análise foi o SAS versão 9.2.

### RESULTADOS

Do total de 216 pacientes potencialmente elegíveis para o estudo, 5 pacientes foram retirados pelos critérios de exclusão e 5 indivíduos recusaram-se a participar. Por fim, 206 pacientes foram analisados no trabalho (Figura 1).

A Tabela 1 apresenta as características demográficas e a presença de marcadores inflamatórios e de fatores de risco para aterosclerose para pacientes com e sem doença arterial coronária. Doença arterial coronária foi diagnosticada em 61,2% dos pacientes. A média de idade foi de 60,3 ± 10,1 anos e 60,2% pertenciam ao sexo masculino. Gênero, idade > 50 anos e escolaridade foram associados à presença de doença arterial coronária. A presença de biomarcadores inflamatórios elevados não mostrou essa associação.

A Tabela 2 apresenta a associação das medidas de saúde bucal aferidas e o resultado da cineangiocoronariografia. A presença de placa bacteriana e de sinais inflamatórios não foi associada à doença arterial coronária. A maioria dos pacientes com e sem lesão aterosclerótica apresentava perdas dentárias (95%, 197/206). Observou-se uma média de dentes faltantes de 14 ± 6,4 nos pacientes com lesão aterosclerótica e

de 11,9 ± 6,7 nos pacientes sem lesão aterosclerótica. Verificou-se associação entre o número de dentes faltantes e a detecção angiográfica de doença arterial coronária (P = 0,04).

### DISCUSSÃO

Inicialmente, nosso estudo revelou alta prevalência de sinais clínicos de periodontite crônica. Quando comparado a outro trabalho de uma população do Terceiro Mundo, observou-se um número três vezes maior de perda dentária.<sup>16</sup> Acreditamos que isso decorra das características da amostra, constituída de indivíduos de baixa condição sócio-econômico-cultural e com média de idade elevada. Estudos anteriores já demonstraram alta prevalência de periodontite crônica em pacientes idosos<sup>17</sup> e de baixa renda,<sup>18</sup> embora não haja trabalhos analisando, especificamente, a associação entre nível socioeconômico e periodontite crônica e seu impacto na doença arterial coronária.<sup>6</sup>

A associação entre periodontite crônica e doença arterial coronária é controversa. Enquanto alguns trabalhos não identificaram associação,<sup>10,19-21</sup> outros demonstram o contrário.<sup>12,13,22</sup> Metanálises mais recentes apontam para a existência dessa associação.<sup>11,23,24</sup> Entretanto, os estudos incluídos tinham pequenas amostras ou não tinham critérios diagnósticos de periodontite crônica e doença arterial coronária precisos, dos quais muitos não são validados, e sem controle de fatores de risco, comuns em ambas as situações. Nosso estudo demonstra que há associação entre deficiente saúde bucal, representada por maior número de dentes faltantes, e presença de doença arterial coronária. Em metanálise recente, os estudos demonstraram aumento em 1,24 vez do risco para doença arterial coronária em pacientes com menos de 10 dentes na boca.<sup>15</sup> Um estudo escocês de 2010

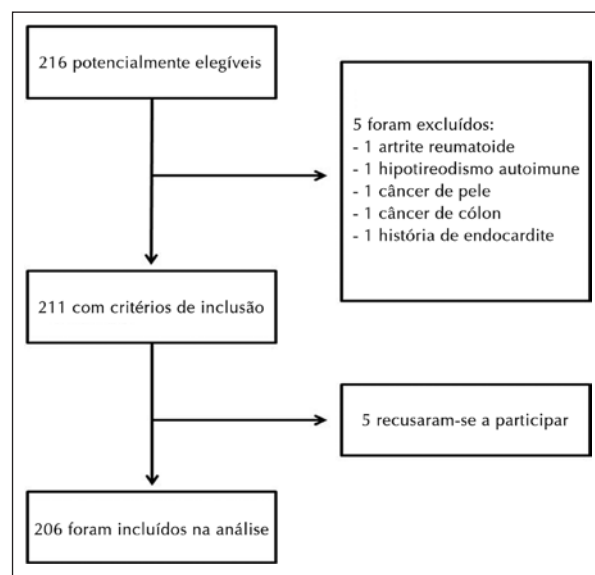


Figura 1 - Fluxograma do estudo.

**TABELA 1**  
**Características demográficas, antropométricas, fatores de risco para doença coronária, marcadores inflamatórios e doenças associadas**

Característica	Sem DAC (n = 80)	Com DAC (n = 126)	P	OR (IC 95%)
Gênero			0,0075	
Masculino	39	85		2,18 (1,23 a 3,87)
Feminino	41	41		1
Idade, anos			0,0007	
≤ 50	24	12		1
51-60	24	48		4 (1,71 a 9,35)
61-70	16	45		5,63 (2,29 a 13,80)
≥ 71	16	21		2,63 (1,01 a 6,79)
Etnia			0,47	
Branca	72	117		1
Não branca	8	9		0,69 (0,26 a 1,88)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28,5 ± 4,8	27,2 ± 4,2	0,09	
Estado civil (união estável)	56	106	0,09	
Nível de educação			0,02	
Sem instrução	4	8		1
Fundamental	45	72		0,80 (0,23 a 2,81)
Médio	25	21		0,42 (0,11 a 1,59)
Superior	6	25		2,08 (0,47 a 9,29)
Sedentarismo			0,10	
Sim	68	95		0,54 (0,26 a 1,13)
Não	12	31		1
Tabagismo			0,63	
Nunca fumou	38	53		1
Tabagista	11	23		1,50 (0,65 a 3,44)
Ex-tabagista	31	50		1,16 (0,63 a 2,13)
Etilismo			0,54	
Nunca bebeu	25	29		1
Parou de beber	12	24		1,72 (0,65 a 3,44)
Eventualmente	41	67		1,41 (0,73 a 2,73)
Frequentemente	2	6		2,59 (0,48 a 13,98)
Hipertensão arterial sistêmica	56	103	0,05	1,92 (0,99 a 3,71)
Diabetes melito	22	39	0,60	1,18 (0,64 a 2,20)
História familiar de doença cardiovascular	67	111	0,38	1,44 (0,64 a 3,20)
História familiar de hipertensão arterial sistêmica	70	106	0,50	0,76 (0,33 a 1,71)
História familiar de diabetes melito	37	48	0,25	0,72 (0,41 a 1,26)
Colesterol total, mg/dl	181 ± 37,6	187,3 ± 58,2	0,93	-
HDL, mg/dl	46 ± 13,4	42,5 ± 11,9	0,07	-
LDL, mg/dl	111,4 ± 32,4	117,1 ± 50,6	0,73	-
Triglicerídeos, mg/dl	118,3 ± 62,2	138,6 ± 86,3	0,07	-
Glicemia, mg/dl	112,2 ± 39,5	123,1 ± 56,1	0,67	-
Proteína C-reativa, mg/dl	0,52 ± 1,02	0,65 ± 1,53	0,99	-
Leucócitos (por mm <sup>3</sup> )	7.454 ± 2.243	7.379 ± 2.052	0,98	-

DAC = doença arterial coronária; HDL = lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein*); IC = intervalo de confiança; IMC = índice de massa corporal; LDL = lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein*); n = número de pacientes; OR = *odds ratio*.

**TABELA 2**  
**Associação de medidas de saúde bucal e resultado da cineangiocoronariografia**

Medida	Resultado da cineangiocoronariografia								
	Sem DAC (n = 80)				Com DAC (n = 126)				P
	n	Média	Desvio padrão	Mediana	n	Média	Desvio padrão	Mediana	
Placa bacteriana	80	0,85	0,19	0,91	126	0,88	0,18	1	0,11
Sinais inflamatórios	80	0,84	0,22	0,94	126	0,88	0,18	0,99	0,12
Número de dentes faltantes	77	11,9	6,7	12	120	14	6,4	15	0,04

DAC = doença arterial coronária; n = número de pacientes.

demonstrou que o simples fato de escovar os dentes duas vezes por dia diminuiu o risco de um evento cardiovascular em 40% e reduziu os níveis séricos de proteína C-reativa, comparativamente a apenas uma escovação diária.<sup>2</sup> A perda de elementos dentários pode representar a história cumulativa da periodontite crônica do indivíduo, podendo indicar o tempo de exposição à doença.<sup>25</sup>

Nosso trabalho descartou pacientes edêntulos totais, mas incluiu pacientes com no mínimo 6 dentes presentes. Em uma cavidade oral com número reduzido de dentes e sinais inflamatórios visíveis, como edema, sangramento e supuração à sondagem das bolsas periodontais, ficou evidente que a provável perda dos dentes pode ter sido por periodontite crônica. O sangramento à sondagem, por exemplo, reflete a atividade da periodontite crônica naquele exato momento pela ulceração do epitélio da bolsa periodontal, que, por sua vez, reflete a liberação de marcadores sistêmicos pela invasão tecidual e pela disseminação de micro-organismos.<sup>25</sup>

Nosso estudo procurou afastar possíveis confundidores nos resultados. O diagnóstico de doença arterial coronária foi estabelecido pelo padrão de referência, que é a cineangiocoronariografia. Contrastando com trabalhos anteriores, nosso estudo afastou a possibilidade de vieses de confusão dos fatores de risco como tabagismo, sedentarismo, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito, pois havia distribuição semelhante entre os grupos com e sem doença arterial coronária. Além disso, não observamos diferença significativa nos níveis séricos de marcadores inflamatórios em relação à presença de doença arterial coronária, embora estudos anteriores já tenham comprovado sua associação.<sup>7</sup>

#### Limitações do estudo

Nosso estudo apresenta limitações. A alta prevalência de periodontite crônica atribuída a uma população utilitária do sistema de saúde público, de baixo nível sócio-econômico-educacional e mais idosa pode ter influenciado a análise da associação entre doença arterial coronária e saúde bucal.

#### CONCLUSÕES

Nosso estudo mostra associação entre saúde bucal comprometida, representada por dentes faltantes, e doença arterial coronária. A perda de dentes é um indicador de periodontite crônica, sugerindo associação desta com doença arterial coronária.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Fundo de Apoio à Pesquisa do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/FUC para Ciência e Cultura (FAPICC) pelo financiamento do presente estudo.

#### CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

#### REFERÊNCIAS

- Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290(7):932-40.
- Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ*. 2010;340:c2451.
- Saba-Chujfi E, Santos-Pereira SA, Saba MEC, Saba AK. Medicina periodontal: uma visão integrada. In: Ottoni J, editor. *Cirurgias plásticas periodontais e periimplantares*. São Paulo: Santos; 2007. p. 241-83.
- Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res*. 2000;79(1):49-57.
- Cabrera C, Hakeberg M, Ahlqwist M, Wedel H, Bjorkelund C, Bengtsson C, et al. Can the relation between tooth loss and chronic disease be explained by socio-economic status? A 24-year follow-up from the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(3):229-36.
- Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol*. 2008;35(8 Suppl):362-79.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1387-97.

8. Mealey BL. Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontol*. 2000; 1999;21:197-209.
9. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1172-9.
10. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA*. 2000; 284(11):1406-10.
11. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2007;154(5):830-7.
12. Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocana-Riola R. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction: a case control study of Spanish adults. *J Periodontol Res*. 2005;40(1):36-42.
13. Nonnenmacher C, Stelzel M, Susin C, Sattler AM, Schaefer JR, Maisch B, et al. Periodontal microbiota in patients with coronary artery disease measured by real-time polymerase chain reaction: a case-control study. *J Periodontol*. 2007;78(9):1724-30.
14. American College of Cardiology. ACC National Cardiovascular Data Registry. Cardiac Catheterization Module v3.02. Data Definitions [Internet]. 2004 [cited 2010 Aug 06] Available from: <http://www.accncdr.com/WebNCDR/NCDRDocuments/datadictdefsonlyv30.pdf>
15. Accarini R, Godoy MF. Periodontal disease as a potential risk factor for acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87(5):592-6.
16. Bokhari SA, Khan AA, Khalil M, Abubakar MM, Mustahsen UR, Azhar M. Oral health status of CHD and non-CHD adults of Lahore, Pakistan. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(1):51-4.
17. Borges-Yanez SA, Irigoyen-Camacho ME, Maupome G. Risk factors and prevalence of periodontitis in community-dwelling elders in Mexico. *J Clin Periodontol*. 2006;33(3):184-94.
18. Borrell LN, Burt BA, Warren RC, Neighbors HW. The role of individual and neighborhood social factors on periodontitis: the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol*. 2006;77(3):444-53.
19. Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res*. 1996;75(9):1631-6.
20. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study. *J Dent Res*. 2002;81(3):186-91.
21. Beck JD, Eke P, Heiss G, Madianos P, Couper D, Lin D, et al. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation*. 2005;112(1):19-24.
22. Geerts SO, Legrand V, Charpentier J, Albert A, Rompen EH. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *J Periodontol*. 2004;75(9): 1274-80.
23. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008; 23(12):2079-86.
24. Khader YS, Albashaireh ZS, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol*. 2004;75(8):1046-53.
25. Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(11):1816-22.