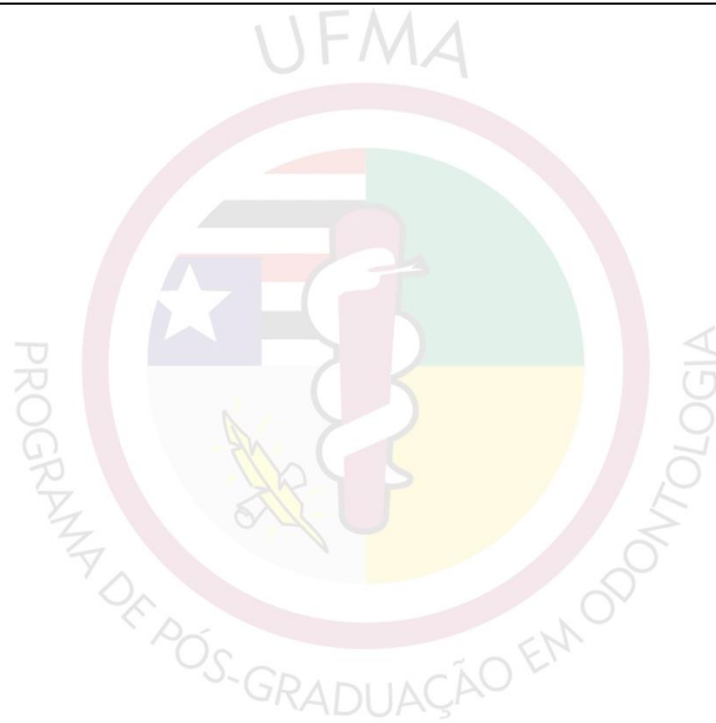




UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA



**SINCRONICIDADE ENTRE
PERIODONTITE INICIAL E
ALTERAÇÕES VASCULARES
INCIPIENTES AO FINAL DA SEGUNDA
DÉCADA DE VIDA**



SÃO LUÍS
2021

CAYARA MATTOS COSTA

**SINCRONICIDADE ENTRE PERIODONTITE INICIAL E ALTERAÇÕES
VASCULARES INCIPIENTES AO FINAL DA SEGUNDA DÉCADA DE VIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Cecilia Claudia Costa
Ribeiro

SÃO LUÍS

2021

Costa, Cayara Mattos

Sincronicidade entre periodontite inicial e alterações vasculares incipientes ao final da segunda década de vida / Cayara Mattos Costa. – São Luís, 2021.

67f.

Orientadora: Cecília Cláudia Costa Ribeiro

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Federal do Maranhão, UFMA, 2021.

1. Adolescentes; Periodontite; Pressão Sanguínea; Modelagem com Equações Estruturais. I. Sincronicidade entre periodontite inicial e alterações vasculares incipientes ao final da segunda década de vida.

CDU

CAYARA MATTOS COSTA

**SINCRONICIDADE ENTRE PERIODONTITE INICIAL E ALTERAÇÕES
VASCULARES INCIPIENTES AO FINAL DA SEGUNDA DÉCADA DE VIDA**

A Comissão julgadora da Defesa do Trabalho Final de Mestrado em Odontologia,
em sessão pública realizada no dia 01/12/2021, considerou a candidata

APROVADO

REPROVADO

- 1) Examinador: Profa. Dra. Adriana de Fátima Vasconcelos Pereira
- 2) Examinador: Prof. Dr. Gustavo Giacomelli Nascimento
- 3) Examinador: Prof. Dr.
- 4) Examinador: Prof. Dr.
- 5) Presidente (Orientador): Profa. Dra. Cecilia Claudia Costa Ribeiro

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Graça Mattos e Aranaí Rabelo, por todo o amor, carinho, apoio e incentivo à minha qualificação profissional. Obrigada por todo amor e por sempre me impulsionarem para frente!

Ao meu noivo, Vinícius Guedes, por me apoiar em todos os meus projetos e por todo o suporte e parceria de sempre. Sem o seu apoio, eu não conseguiria chegar até aqui. Obrigada por sempre acreditar em mim e me ajudar a não desistir.

À minha orientadora, professora Cecilia Ribeiro, por todos os conhecimentos desde a Iniciação Científica e por me fazer apaixonar pela pesquisa. Obrigada por todo o carinho em me ensinar, por sempre acreditar no meu potencial e por todas as lições aprendidas!

A todos os professores e amigos que o Programa de Pós-Graduação em Odontologia e a Universidade Federal do Maranhão me deram, sou grata a cada um de vocês. Muito obrigada!

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados sociodemográficos, fumo, consumo de álcool e obesidade da população estudada. São Luís, Brasil.....	40
Tabela 2 - Dados clínicos periodontais para o estágio com periodontite e sem periodontite em adolescentes. São Luís, Brasil (n=2515)	42
Tabela 3 - Cargas fatoriais e valores de p dos indicadores das variáveis latentes <i>Situação Socioeconômica, Fenótipo de Risco Vascular e Periodontite Inicial</i>	43
Tabela 4 - Coeficientes padronizados e p-valor para a Sincronicidade de efeitos diretos da Doença Periodontal e Doença Cardiovascular em adolescentes (n=2515)	44
Tabela 5 - Coeficiente padronizado, erro padrão e valor de p para os efeitos diretos da análise de sensibilidade das associações entre o estágio da Periodontite (classificada segundo o <i>Workshop</i> de 2017) nos desfechos <i>Fenótipo de Risco Vascular</i> em adolescentes. São Luís, Brasil (n=2515).....	46

LISTA DE SIGLAS

CFI	Índice de Ajuste Comparativo
CP	Coefficiente Padronizado
DNT	Doenças Não-Transmissíveis
DCV	Doença Cardiovascular
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Doença Periodontal
ERO	Espécies reativas de oxigênio
IPV	Índice de Placa Visível
MECA	Maiores Eventos Cardíacos Adversos
MEE	Modelagem com Equações Estruturais
mm	Milímetros
NIC	Nível de Inserção Clínica
PCS	Profundidade Clínica de Sondagem
RMSEA	Raiz Média dos Quadrados dos Erros de Aproximação
RPS	Ribeirão-Preto, Pelotas, São Luís
SS	Sangramento à Sondagem
TLI	Índice de Tucker-Lewis
VOP	Velocidade de Onda de Pulso Carotideo-femoral

RESUMO

A Doença Periodontal (DP) e a Doença Cardiovascular (DCV) têm sido associadas na vida adulta. As duas doenças são crônicas e têm um longo período de latência, apresentando uma cadeia de eventos progressivos até o colapso dos órgãos-alvo, conhecida como *continuum* periodontal e *continuum* cardiovascular. A hipótese deste trabalho é que os eventos precoces dos *continuum* da DP e da DCV já estariam em curso e de forma síncrona em adolescentes, ligados pelo padrão fractal das alterações vasculares, sendo observável uma relação entre alterações periodontais iniciais e alterações vasculares incipientes. Assim, o objetivo desse trabalho foi analisar a associação entre *Periodontite Inicial* e *Fenótipo de Risco Vascular* ao final da segunda década de vida, usando Modelagem com Equações Estruturais. Trata-se de estudo de base populacional, utilizando dados da coorte de nascimento RPS na cidade de São Luís, Maranhão, e com análise transversal do seguimento aos 18-19 anos (n=2515). O modelo teórico explorou como desfechos a *Periodontite Inicial* e o *Fenótipo de Risco Vascular*, bem como as variáveis explicativas: situação socioeconômica, fumo, risco de dependência do álcool e obesidade no modelo 1; e adicionando ajuste para sexo no modelo 2. O *Fenótipo de Risco Vascular* foi uma variável latente que representou a variância compartilhada entre: velocidade de onda de pulso carótido-femoral, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. A *Periodontite Inicial* foi uma variável latente deduzida da variância compartilhada entre: índice de placa visível, sangramento à sondagem, profundidade clínica de sondagem ≥ 4 milímetros (mm) e nível de inserção clínica ≥ 4 mm. O *Fenótipo de Risco Vascular* e a *Periodontite Inicial* foram associados nos modelos brutos (Coeficiente Padronizado – CP: 0,115; p-valor<0,001) e no modelo 1 (CP= 0,067; p=0,026); entretanto, a associação foi perdida quando o modelo foi ajustado para sexo (CP=0,006; p=0,796). A maior situação socioeconômica reduziu os valores da *Periodontite Inicial* (CP= -0,155; p<0,001) e do *Fenótipo de Risco Vascular* (CP= -0,057; p=0,006); a obesidade aumentou os valores da *Periodontite Inicial* (CP= 0,112; p<0,001) e do *Fenótipo de Risco Vascular* (CP= 0,310; p<0,001); e o fumo aumentou os valores da *Periodontite Inicial* (CP= 0,207; p=0,026). O colapso periodontal inicial e as alterações vasculares incipientes são explicados por causas comuns e parecem ocorrer como eventos síncronos em jovens, influenciados por dimorfismos sexuais. Assim, os esforços para reduzir a carga de doenças crônicas, como a Doença Periodontal e a Doença Cardiovascular, devem começar em fases precoces e serem direcionados ao controle de fatores de risco comuns.

Palavras-chave: Adolescentes; Periodontite; Pressão Sanguínea; Modelagem com Equações Estruturais.

ABSTRACT

Periodontal disease (PD) and cardiovascular disease (CVD) have been associated in a bidirectional way in adulthood. However, both diseases are chronic and have a long period of latency, presenting a chain of progressive events until target organ failure, known as the periodontal continuum and the cardiovascular continuum. We hypothesized that the early events of the PD and CVD continuum would already be ongoing and synchronously in adolescents linked by the fractal pattern of vascular changes, and a relationship between early periodontal changes and incipient vascular changes is observable. Thus, we aimed to analyze the association between *Initial Periodontitis* and *Vascular Risk Phenotype* at the end of the second decade of life, using structural equation modeling. This is a population-based study, using data from the RPS birth cohort in the city of São Luis, Maranhao, and with cross-sectional analysis of follow-up at 18-19 years (n=2515). The theoretical model explored *Initial Periodontitis* and *Vascular Risk Phenotype* as outcomes, as well as the explanatory variables: socioeconomic status, smoking, risk of alcohol dependence, and obesity in model 1; and, adding adjustment for sex in model 2. The *Vascular Risk Phenotype* was a latent variable representing the shared variance between carotid-femoral pulse wave velocity, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure. *Initial Periodontitis* a latent variable deduced from the shared variance between visible plaque index, bleeding on probing, clinical probing depth ≥ 4 millimeters (mm), and clinical attachment level ≥ 4 mm. The *Vascular Risk Phenotype* and *Initial Periodontitis* were associated in the crude models (Standardized Coefficient - SC: 0.115; p-value<0.001) and in model 1 (SC=0.067; p=0.026); however, the association was lost when the model was adjusted for sex (SC=0.006; p=0.796). Higher socioeconomic status reduced the values of *Initial Periodontitis* (SC=-0.155; p<0.001) and *Vascular Risk Phenotype* (SC=-0.057; p=0.006); obesity increased the values of *Initial Periodontitis* (SC=0.112; p<0.001) and *Vascular Risk Phenotype* (SC=0.310; p<0.001); and smoking increased the values of *Initial Periodontitis* (SC=0.207; p=0.026). Initial periodontal collapse and incipient vascular abnormalities are explained by common causes and seem to occur as synchronous events in young people, affected by sexual dimorphisms. Thus, efforts to reduce the burden of chronic diseases, as Periodontal Disease and Cardiovascular Disease, should begin at early stages and be directed at controlling common risk factors.

Keywords: Adolescents; Periodontitis; Blood pressure; Structural Equation Modeling.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 Epidemiologia do Ciclo Vital.....	13
2.2 Doenças Não-Transmissíveis	13
2.3 Os <i>Continuums</i> Periodontal e Cardiovascular.....	14
2.4 Relação DP e DCV.....	15
2.5 Sincronicidade em Saúde	16
3. CAPÍTULO I.....	18
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
REFERÊNCIAS.....	49
ANEXO A – APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA	57
ANEXO B – NORMAS DA REVISTA EUROPEAN HEART JOURNAL.....	58

1. INTRODUÇÃO

A adolescência é uma fase compreendida entre a infância e a vida adulta, entre 10 e 19 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014); é também um período sensível do desenvolvimento humano, na qual ocorrem mudanças de forma mais rápida (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017) e na qual os padrões estabelecidos serão possivelmente levados à vida adulta (SAWYER et al., 2012), o que pode influenciar o desenvolvimento e a progressão de Doenças Não-Transmissíveis (DNT) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

As DNT, também conhecidas como crônicas, são doenças de progressão lenta e de longa duração. São as maiores causas de morte em todo o mundo, sendo a Doença Cardiovascular (DCV) a principal (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). A Doença Periodontal (DP) é também uma DNT e a sexta doença crônica mais prevalente no mundo (SANZ et al., 2020). E, embora a DP não esteja implicada diretamente à mortalidade, está associada à DCV (SANZ et al., 2020), sendo capaz de predizer o risco da doença décadas antes (YU et al., 2015).

Precedendo a instalação da perda de inserção e do colapso dos tecidos de suporte do dente, há um longo período de latência da DP, numa cadeia de eventos progressivos envolvendo a produção descontrolada de espécies reativas de oxigênio (ERO) e disfunção endotelial e vascular, iniciando o *continuum* periodontal (RIBEIRO et al., 2021). Da mesma forma, o *continuum* cardiovascular possui um período de indução de décadas até que sejam observados os maiores eventos cardíacos adversos (MECA) no adulto, com fenômenos sequenciais iniciados por disfunção endotelial, remodelação vascular e inflamação (DZAU et al., 2006).

Por outro lado, situações de vulnerabilidade socioeconômica expõem o indivíduo a fatores de risco ligados às DNT, como: fumo, álcool e obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). O fumo e o álcool são dois dos quatro grandes fatores de risco para todas as DNT (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017) e possuem papéis importantes no início e na progressão da DP (CHAPPLE et al., 2017; GAY et al., 2018) e da DCV (RIBEIRO et al., 2021; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Ainda, a obesidade emerge como um fator de risco metabólico comum à DP (NASCIMENTO et al., 2015; KHAN et al., 2018) e à DCV (DZAU et al., 2006), já que o fácil acesso a uma alimentação não-saudável aumenta o risco de obesidade em crianças (BUDREVICIUTE et al., 2020). Assim, tendo em vista que a DP e a DCV compartilham fatores de risco comuns, estes podem ser capazes de explicar, pelo

menos em partes, a associação entre as duas doenças (LOCKHART et al., 2012; RIBEIRO et al., 2021).

Como a DP e a DCV são doenças multidimensionais, utilizar variáveis latentes possibilita reduzir o erro de aferição (RIBEIRO et al., 2021). Assim, em estudos anteriores, estimou-se duas variáveis latentes construídas para capturar sinais precoces das doenças cardiovascular (AMARAL et al., 2020) e periodontal (RIBEIRO et al., 2021) em adolescentes. O *Fenótipo de Risco Vascular* foi representado pela variância compartilhada da velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOP), pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica (AMARAL et al., 2020); e a *Periodontite Inicial* foi composta por: sangramento à sondagem, nível de inserção clínica e profundidade clínica de sondagem (RIBEIRO et al., 2021). Os dois estudos encontraram, de forma isolada, a DP e a DCV presentes em adolescentes, mostrando que os *continuums* periodontal e cardiovascular já estão presentes nessa população.

Sob a ótica da Sincronicidade em Saúde, que está relacionada à coincidência de dois ou mais eventos que parecem se relacionar, mas que não possuem uma relação causal (JUNG, 1960), bem como à uma estrutura fractal, onde as partes se assemelham ao todo em forma e função (NELSON; WEST; GOLDBERG, 1990), a DCV tem sido associada a uma disfunção microvascular no periodonto (MATHENY et al., 1993; LIRA-JUNIOR et al., 2014; FAN et al., 2021).

Assim, considerando a DP e a DCV como *continuums* que podem ter seu início disparado por fatores de risco comuns já presentes em adolescentes, hipotetiza-se que os eventos precoces da DP e da DCV já estariam em curso e de forma síncrona em adolescentes, ligados pelo padrão fractal das alterações vasculares, sendo observável uma relação entre alterações periodontais iniciais e as alterações vasculares incipientes. O objetivo deste trabalho foi investigar as associações entre as variáveis latentes *Fenótipo de Risco Vascular* e *Periodontite Inicial* em adolescentes, usando Modelagem com Equações Estruturais (MEE).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia do Ciclo Vital

A Epidemiologia do Ciclo Vital analisa processos biológicos, comportamentais e psicossociais que acontecem ao longo da vida, bem como o risco para doenças, que podem ocorrer em fases iniciais desse ciclo, como a adolescência (KUH et al., 2003). Essa área da ciência tem como alvo o teste de modelos teóricos que ligam exposições em diversas etapas da vida a desfechos de saúde posteriores (BEM-SHLOMO; KUH, 2002).

Para que se compreenda a epidemia de DNT, a abordagem da Epidemiologia do Ciclo Vital é fundamental, na medida em que reconhece a influência do tempo nas relações do processo saúde-doença. As DNT geralmente possuem um período longo de latência, que é o período entre a instalação da doença e seu diagnóstico. E, assim, é sugerido que, em decorrência do período de tempo entre a exposição, o início do curso da doença e seu diagnóstico, as exposições ocorridas em fases precoces do ciclo vital estão envolvidas nesse processo muito antes das próprias manifestações clínicas (LYNCH; SMITH, 2005).

Assim, emerge o conceito de “período sensível”, que se refere a épocas em que a exposição possui um efeito mais forte para desencadear doença quando comparado a outros períodos (KUH et al., 2003). Nesse sentido, a adolescência é considerada um período sensível, sendo uma fase que apresenta mudanças rápidas e formativas do desenvolvimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017) e na qual os padrões estabelecidos serão possivelmente levados à vida adulta (SAWYER et al., 2012), podendo influenciar o desenvolvimento de DNT (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

2.2 Doenças Não-Transmissíveis

As DNT, ou crônicas, são doenças de progressão lenta e de longa duração (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017) que podem se iniciar em idades precoces e percorrer até a vida adulta (BUDREVICIUTE et al., 2020). Elas são as maiores causas de morte em todo o mundo, estando a DCV como a principal entre elas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). A DP é também uma DNT e a sexta doença crônica mais prevalente no mundo, e é também associada a um aumento no risco de DCV (SANZ et al., 2020) e capaz, inclusive, de prever o risco da doença no futuro (YU et al., 2015).

Todas as DNT estão ligadas a uma menor situação socioeconômica, a qual expõe o indivíduo a fatores de risco comportamentais como: fumo, álcool, dieta não-saudável e inatividade física (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017), que se iniciam cedo na vida

do indivíduo e podem perdurar ao longo do ciclo vital (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017; BUDREVICIUTE et al., 2020).

2.3 Os *Continuums* Periodontal e Cardiovascular

A DP é uma DNT com alta prevalência mundial (SANZ et al., 2020) e associada a outras DNT, como diabetes, DCV (SANZ et al., 2020; LOCKHART et al., 2012) e obesidade (NASCIMENTO et al., 2015). É uma doença inflamatória que atinge os tecidos de suporte dentais como uma resposta inflamatória ao menor acúmulo de biofilme (LOCKHART et al., 2012; NASCIMENTO et al., 2015), mantendo um estado inflamatório crônico sistêmico no organismo (RIBEIRO et al., 2021). A DP pode manifestar seus primeiros sinais clínicos em crianças, por meio da gengivite, e permanecer por tempo prolongado; entretanto, quando não tratada, pode perdurar durante a adolescência e a vida adulta, progredindo à periodontite. Essa sequência é denominada *continuum* periodontal (BOTERO et al., 2015).

Um estudo utilizou uma variável latente chamada *Periodontite Inicial*, composta por: sangramento à sondagem, nível de inserção clínica e profundidade clínica de sondagem, para investigar sinais da DP em adolescentes; foi encontrado que esse *continuum* já está presente nessa população, bem como que está associado a fatores de risco, como fumo e vulnerabilidade social (RIBEIRO et al., 2021).

Já o *continuum* cardiovascular afeta o coração e os vasos sanguíneos e pode culminar em morte. Ainda, possui uma sequência de eventos progressivos ao longo da vida, que vão desde o nível molecular a níveis clínicos da doença, e pode ser iniciado por fatores de risco relacionados ao estresse oxidativo. Essas alterações incluem disfunção endotelial, remodelação vascular e processo inflamatório (DZAU et al., 2006).

A exposição a fatores de risco pode se iniciar na infância e na adolescência (BUDREVICIUTE et al., 2020). A adolescência, em especial, é uma importante fase na qual os padrões estabelecidos serão possivelmente levados à vida adulta (SAWYER et al., 2012). E já existem evidências de que os eventos do *continuum* cardiovascular se iniciam precocemente na vida de um indivíduo e se prolongam ao longo de décadas (DZAU et al., 2006; DANIELS et al., 2019; PERAK et al., 2020).

Em estudo anterior, estimou-se o *Fenótipo de Risco Vascular*, uma variável latente representada pela variância compartilhada da VOP, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. Essa variável expressou o risco de doença vascular ao final da segunda década de vida em um estudo de coorte (AMARAL et al., 2020), corroborando com duas revisões

sistemáticas que mostraram que adolescentes já possuíam pelo menos um fator de risco para a DCV (MCCRINDLE et al., 2010) e que a pressão arterial da infância está relacionada à pressão arterial da vida adulta (CHEN; WANG, 2008).

Levando-se em consideração que a ocorrência da DCV aumenta com a idade (RODGERS et al., 2019), bem como que o início da doença é disparado por fatores de risco (DZAU et al., 2006), isolados ou não, e que estes podem se iniciar na infância ou adolescência e são levados à fase adulta (BUDREVICIUTE et al., 2020), intervenções voltadas a esses fatores de risco podem ser fundamentais para impedir o início do *continuum* cardiovascular em idades jovens (DZAU et al., 2006).

2.4 Relação DP e DCV

A DP e a DCV possuem grandes períodos de latência antes de instalarem seus sinais clínicos maiores, como a perda de inserção do dente e MACE (RIBEIRO et al., 2021; DZAU et al., 2006). A DP tem sido associada à mortalidade e à DCV (HANSEN et al., 2016; SANZ et al., 2020), de forma que a maior gravidade da DP é associada também a aumento do risco de infarto (HERRERA et al., 2020). Assim, a DP tem sido proposta como fator causal de DCV (HANSEN et al., 2016; HERRERA et al., 2020).

Revisões sistemáticas confirmam que existe uma associação entre a DP e o aumento do risco de DCV (DIETRICH et al., 2013; ZENG et al., 2016), entretanto o mecanismo explicativo para essa associação ainda não é totalmente esclarecido. É proposto que os aspectos infeccioso e inflamatório da DP podem influenciar a progressão da DCV (SANZ et al., 2020). Por outro lado, ainda há outro mecanismo plausível, mas menos estudado: o que sugere que causas comuns influenciam a relação entre a DP e a DCV (RIBEIRO et al., 2021).

Uma relação causal entre DP e DCV tem sido estudada. Acredita-se que a DP possa ter influência direta e indireta sobre o curso da DCV. É proposto que a bacteremia da DP possa influenciar diretamente no curso da DCV, induzindo a formação de placas ateroscleróticas; ou indiretamente, por uma inflamação sistêmica de baixo grau, aumentando marcadores inflamatórios, que induzem a produção de ERO, resultando em disfunção endotelial e influenciando a progressão da DCV (HERRERA et al., 2020; RIBEIRO et al., 2021).

Entretanto, quando se verifica que o tratamento da DP não reduz o risco da DCV, os fatores de risco comuns emergem como mecanismo plausível de ligação entre a DP e a DCV (RIBEIRO et al., 2021), já que a DP e a DCV compartilham fatores de risco comuns, como: vulnerabilidade social, fumo (LOCKHART et al., 2012; RIBEIRO et al., 2021), obesidade

(LOCKHART et al., 2012) e risco de dependência do álcool (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017; GAY et al., 2018).

A vulnerabilidade social é ligada a todas as DNT e aos seus fatores de risco comuns (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). Menores níveis socioeconômicos são associados a menores níveis de higiene oral e a maiores índices de DP (CARMO et al., 2018). E a mesma relação proporcional é vista em relação à DCV (SCHULTZ et al., 2018).

O fumo é reconhecidamente um dos quatro grandes fatores de risco para todas as DNT (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017) e possui papel importante no início e na progressão da DP (CHAPPLE et al., 2017) e da DCV (RIBEIRO et al., 2021), influenciando a resposta imuno-inflamatória do organismo, de forma a aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo e dano endotelial (GENCO; BORGNAKKE, 2013; PAPATHANASIOU et al., 2014).

O risco de dependência do álcool é um importante fator associado à morte prematura (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010; DAY; RUDD, 2019). Além disso, é associado à perda dentária (PINTO-FILHO et al., 2018), à gravidade da DP (WANG et al., 2016) e ao aumento do risco cardiovascular (DAY; RUDD, 2019).

A obesidade também emerge como outro fator de risco comum à DP (SUVAN et al., 2011; NASCIMENTO et al., 2015; KHAN et al., 2018) e à DCV (DZAU et al., 2006). Durante a infância, o fácil acesso a uma alimentação não-saudável, principalmente nas escolas, aumenta o risco de sobrepeso e obesidade (BUDREVICIUTE et al., 2020). O mecanismo explicativo mais sugerido para essas associações refere-se a uma inflamação sistêmica de baixo grau mantida pelas adipocinas, por meio de uma disfunção endotelial e aumento de citocinas pró-inflamatórias (NASCIMENTO et al., 2015; DZAU et al., 2006).

2.5 Sincronicidade em Saúde

A geometria fractal representa processos biológicos dinâmicos diversos, de forma que suas características são de estruturas hierárquicas que possuem vários níveis, representadas por sistemas dentro de sistemas, como, por exemplo, componentes subcelulares, celulares, tecidos e órgãos (IEVA et al., 2014).

A Sincronicidade em Saúde está relacionada à coincidência de dois ou mais eventos que parecem se relacionar, mas que não possuem uma relação causal (JUNG, 1960), bem como a uma estrutura fractal, onde as partes se assemelham ao todo em forma e função (NELSON; WEST; GOLDBERG, 1990). E essa estrutura fractal já foi encontrada em órgãos como cérebro

(KISELEV; HAHN; AUER, 2003), pulmão (NELSON; WEST; GOLDBERG, 1990) e no sistema cardiovascular (KRENZ; LINEHAN; DAWSON, 1992; ZAMIR, 2001; JAYALALITHA; SHANTHOSHINI; UTHAYAKUMAR, 2008).

Nesse sentido, diante de MECA, o sistema vascular parece assumir um padrão fractal (ZAMIR, 2001; JAYALALITHA; SHANTHOSHINI; UTHAYAKUMAR, 2008) e tem sido associado a um periodonto debilitado, de forma que estudos têm apontado a DP relacionada a uma disfunção microvascular (MATHENY et al., 1993; LIRA-JUNIOR et al., 2014; FAN et al., 2021). Assim, a doença aterosclerótica se assemelharia à DP enquanto os MECA se assemelhariam à perda dentária.

3. CAPÍTULO I

Sincronicidade entre periodontite inicial e alterações vasculares incipientes ao final da segunda década de vida

(A ser submetido à revista European Heart Journal)

Resumo:

Objetivo: Hipotetizamos que o colapso periodontal inicial e as alterações vasculares incipientes formam um *continuum* em adolescentes e que elas ocorrem em sincronicidade. Exploramos a associação entre *Periodontite Inicial* e *Fenótipo de Risco Vascular* ao final da segunda década de vida, ajustando para fatores de risco comuns. Métodos: Estudo de base populacional de uma coorte de nascimento, seguimento aos 18-19 anos, São Luís (n=2515). Modelo teórico explorou a relação entre *Periodontite Inicial* e o *Fenótipo de Risco Vascular* por meio de Modelagem com Equações Estruturais, considerando ajuste para situação socioeconômica, fumo, álcool e obesidade no modelo 1 e adicionando ajuste para sexo no modelo 2. O *Fenótipo de Risco Vascular* foi uma variável latente representando a variância compartilhada de: velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral, pressão arterial sistólica e diastólica. A *Periodontite Inicial* foi composta de: índice de placa visível, sangramento à sondagem, profundidade clínica de sondagem ≥ 4 milímetros (mm) e nível de inserção clínica ≥ 4 mm. Resultados: O *Fenótipo de Risco Vascular* e a *Periodontite Inicial* foram associados nos modelos brutos (Coeficiente Padronizado – CP: 0,115; p-valor $<0,001$) e no modelo 1 (CP= 0,067; p=0,026), mas a associação foi perdida quando o modelo foi ajustado para sexo (CP= 0,006; p=0,796). No modelo 2, a maior situação socioeconômica reduziu os valores da *Periodontite Inicial* (CP= -0,155; p $<0,001$) e do *Fenótipo de Risco Vascular* (CP= -0,057; p=0,006); a obesidade aumentou os valores da *Periodontite Inicial* (CP= 0,112; p $<0,001$) e do *Fenótipo de Risco Vascular* (CP= 0,310; p $<0,001$); o fumo aumentou os valores da *Periodontite Inicial* (CP= 0,207; p=0,026). Conclusão: O colapso periodontal inicial e as alterações vasculares incipientes ocorreram como eventos síncronos, influenciados por dimorfismos sexuais. Os esforços para reduzir a carga de doenças crônicas, como a Doença Periodontal e a Doença Cardiovascular, devem começar em fases precoces e serem direcionados ao controle de fatores de risco comuns.

Palavras-chave: Adolescentes; Periodontite; Pressão Sanguínea; Modelagem com Equações Estruturais.

Introdução

A Doença Periodontal e a Doença Cardiovascular são doenças não-transmissíveis que compartilham fatores de risco comportamentais e metabólicos como: fumo, dieta, risco de dependência do álcool e obesidade¹ e possuem a vulnerabilidade social como um determinante comum²⁻⁵. Por uma perspectiva temporal, a Doença Periodontal parece predizer em décadas a ocorrência de maiores eventos cardíacos adversos (MECA)⁶⁻¹⁰, fazendo com que o processo infecto-inflamatório induzido pela Doença Periodontal seja posto como uma causa a esses eventos¹¹⁻¹⁴. Entretanto, contrário a uma natureza causal, o tratamento da Doença Periodontal em adultos não parece exercer influência sobre eventos cardiovasculares futuros¹⁵.

A maioria dos estudos que explora a relação entre a Doença Periodontal e a Doença Cardiovascular tem proposto uma relação de causa, onde a primeira causaria a segunda^{6-8,10,13,16}. Entretanto, essa suposição negligencia a existência de uma sincronicidade entre as duas doenças, de forma que as deteriorações periodontal e vascular podem ocorrer simultaneamente.

Sincronicidade em saúde compreende uma estrutura fractal na qual as partes se assemelham ao todo; e, no corpo humano, pode ser encontrada no pulmão¹⁷, no cérebro¹⁸⁻²¹ e nas artérias²². Diante de MECA, o sistema vascular, que parece assumir um padrão fractal^{23,24}, tem sido associado a um periodonto debilitado. Assim, alguns pesquisadores afirmaram que a Doença Periodontal engloba uma disfunção microvascular²⁵⁻³². As duas doenças são *continuums*, podendo progredir ao longo da vida, desde uma deterioração estrutural a maiores eventos ocorrendo na vida adulta³³⁻³⁸. Nesse sentido, a Doença Periodontal lembraria uma doença aterosclerótica enquanto a perda dentária seria equivalente a MECA.

Os *continuums* das doenças Periodontal e Cardiovascular compartilham fatores de risco comuns. Assim, nós hipotetizamos que o colapso periodontal inicial e as alterações vasculares incipientes ocorrem simultaneamente em adolescentes. Se a nossa hipótese for sustentada, poderá ser observada entre indivíduos jovens, enquanto elas ocorreriam em

sincronicidade como um padrão fractal vindo de alterações vasculares. Em estudos prévios, nós estimamos o *Fenótipo de Risco Vascular*, uma variável latente representada pela variância compartilhada da velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOP), pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. Essa variável expressou o risco de doença vascular ao final da segunda década de vida em um estudo de coorte³³. Nós também encontramos que uma variável latente chamada *Periodontite Inicial*, composta da variância compartilhada de: sangramento à sondagem (SS), profundidade clínica de sondagem (PCS) e nível de inserção clínica (NIC) esteve associada a uma carga de inflamação sistêmica³⁷. Essas duas variáveis latentes capturaram sinais precoces de deteriorações vasculares e periodontais, respectivamente. Por isso, elas podem ser usadas como um passo inicial para desvendar a relação entre a Doença Periodontal e a Doença Cardiovascular.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi investigar a associação entre a *Periodontite Inicial* e o *Fenótipo de Risco Vascular* entre adolescentes brasileiros, usando Modelagem com Equações Estruturais (MEE).

Métodos

Desenho do Estudo e Considerações Éticas

Este estudo usou dados de uma amostra de base populacional, examinando 2515 adolescentes brasileiros entre 18 e 19 anos, nascidos em 1997/1998 na cidade de São Luís, Maranhão³⁹. O estudo teve desenho transversal, aninhado à coorte de nascimento Ribeirão Preto, Pelotas, São Luís, usando dados do segundo seguimento.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão aprovou o estudo, sob protocolo 1302489. O consentimento escrito foi obtido de todos os participantes da pesquisa e dos seus representantes legais. O estudo foi conduzido segundo a Declaração de

Helsinki de 1975 e segundo as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*.

Coleta de Dados

No segundo seguimento da coorte, realizado em 2016, foi aplicado um questionário ao adolescente para coletar informações acerca de: sexo, fumo (consumo atual de cigarro), escolaridade do chefe da família, escolaridade do adolescente, classe econômica (aferida por meio do Critério de Classificação Econômica do Brasil 2016) e renda familiar.

O risco de dependência do álcool foi avaliado usando o questionário *Alcohol Use Disorder Identification*, composto por questões que avaliaram consumo recente de álcool, sintomas de dependência e problemas relacionados ao consumo da substância⁴⁰. O risco de dependência do álcool foi uma variável categorizada em 1 (baixo risco, escore de 0 a 7) e 2 (alto risco, escore >7)⁴¹. Além disso, outros dados também foram medidos do adolescente: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, VOP, peso e altura.

As pressões arteriais sistólica e diastólica foram obtidas usando um oscilômetro digital (OMRON HEM-7421-INT, Omron Healthcare Inc., Kyoto, Japan) e definidas como a média dos valores de três medidas com um minuto de intervalo. A VOP foi medida em duplicada, com o paciente deitado em posição supinada por 10 minutos, usando o sistema automatizado SphymoCor AtCor Medical (AtCor Medical, Sydney, Australia). A VOP foi a razão entre a distância entre dois transdutores e o intervalo de tempo entre as duas ondas³³.

O peso e altura foram medidos pelo *BodScanCosmed* Medidor de Composição Corporal (Bod Pod; Cosmed USA Inc., Concord, CA, USA) e pelo antropômetro ALTUREXATA (Altutexata Inc., Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil), respectivamente. O índice de massa corporal foi calculado por meio das medidas de peso e altura do adolescente e

categorizado em: $<25\text{kg/m}^2$ (eutrófico), $\geq 25\text{kg/m}^2$ e $<30\text{kg/m}^2$ (sobrepeso), e $\geq 30\text{kg/m}^2$ (obeso)⁴².

A avaliação clínica periodontal foi realizada por seis examinadores calibrados (índice Kappa para profundidade de sondagem: intraexaminador=0,88 e inter examinador=0,74). Os seguintes parâmetros clínicos periodontais foram obtidos no exame: SS, sendo a presença ou ausência de sangramento após a sondagem periodontal; PCS, a distância em milímetros (mm) da margem gengival ao fundo do sulco gengival ou da bolsa periodontal; e NIC, distância em mm da junção cimento-esmalte ao fundo do sulco ou da bolsa periodontal. Todos os dentes, à exceção dos terceiros molares, foram avaliados com uma sonda periodontal milimetrada Williams (Hu-Friedy, Chicago, IL, USA) em seis sítios de cada dente. O Índice de Placa Visível (IPV) foi avaliado em quatro superfícies dentais⁴³.

Variáveis Latentes

Variáveis latentes são construtos que medem fenômenos de difícil aferição, por meio da combinação de indicadores e da variância compartilhada destes, reduzindo erro de aferição⁴⁴.

Para este estudo, as variáveis latentes utilizadas foram as seguintes:

Situação Socioeconômica, representada pela variância compartilhada de: classe econômica, renda familiar, escolaridade do chefe da família e escolaridade do adolescente. A variável foi utilizada em estudo prévio com a mesma amostra³⁹.

Fenótipo de Risco Vascular, representado pela variância compartilhada de: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e VOP. A variável foi utilizada em estudo prévio com 653 adolescentes da coorte RPS³³.

Periodontite Inicial, deduzida da correção entre: IPV $\geq 15\%$, SS $\geq 30\%$, PCS (número de dentes afetados com PCS $\geq 4\text{mm}$) e NIC (número de dentes afetados com NIC $\geq 4\text{mm}$). Essa

variável também foi usada em estudo prévio, por meio de uma base populacional representativa de adolescente de São Luís (n=405)³⁷.

Modelo Teórico Proposto

Um modelo teórico foi proposto para analisar a associação entre a *Periodontite Inicial* e o *Fenótipo de Risco Vascular*. Assumimos que a *Periodontite Inicial* teria um efeito direto no *Fenótipo de Risco Vascular*. Ainda, a *Periodontite Inicial* teria um efeito no *Fenótipo de Risco Vascular* desencadeado por causas comuns (fumo, dependência do álcool, obesidade). O conjunto de ajustes mínimos suficientes (situação socioeconômica, fumo, risco de dependência de álcool, obesidade e sexo) para estimar caminhos diretos da *Periodontite Inicial* no *Fenótipo de Risco Vascular* está descrito na figura 1.

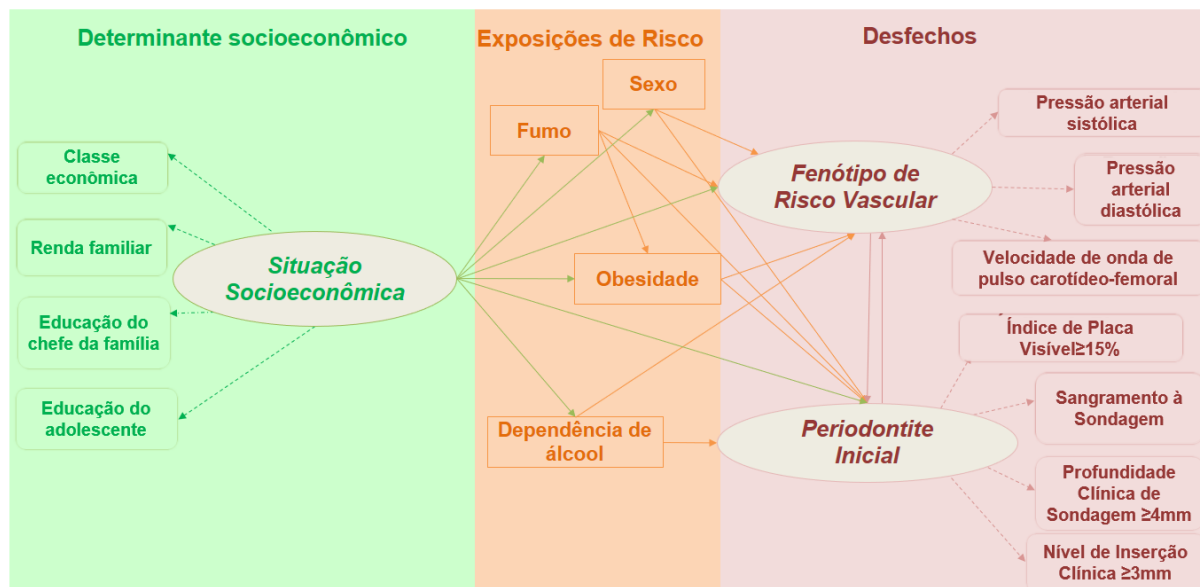


Figura 1. Modelo teórico para estimar efeito da *Periodontite Inicial* no *Fenótipo de Risco Vascular*.

Análise estatística

O modelo teórico proposto foi testado por meio de MEE, que permite a identificação e a interpretação de caminhos diretos e indiretos entre múltiplas exposições e desfechos, bem como a construção de variáveis latentes e a redução de erros de aferição⁴⁴.

As variáveis latentes *Situação Socioeconômica*, *Periodontite Inicial* e *Fenótipo de Risco Vascular* foram submetidas à análise fatorial confirmatória, onde cargas fatoriais $>0,40$ foram consideradas satisfatórias para refletir a variável latente. Utilizamos os seguintes índices de ajuste do modelo: valor de $p < 0,05$; limite superior do intervalo de confiança de 90% e inferior de $< 0,08$ para a Raiz Média dos Quadrados dos Erros de Aproximação (RMSEA $< 0,05$); Índice de Ajuste Comparativo (CFI $> 0,90$), Índice de Tucker-Lewis (TLI $> 0,90$).

Em MEE, adotamos os mesmos índices de ajuste de modelo usados na análise fatorial confirmatória. Utilizou-se o estimador de mínimos quadrados ponderados robustos ajustados pela média e variância para controlar a variância residual.

O modelo bruto incluiu as variáveis latentes *Periodontite Inicial* e *Fenótipo de Risco Vascular*. O modelo 1 foi ajustado para as variáveis *Situação Socioeconômica*, fumo, dependência de álcool e obesidade. No modelo 2, o sexo (1-masculino, 2-feminino) também foi incluído.

Caminhos diretos e indiretos entre as variáveis latentes foram estimados, com a associação considerada significativa quando o valor de $p < 0,05$. Todas as análises foram feitas utilizando o *software* Mplus® 7.0 (StatModel, Los Angeles, CA, USA).

Para testar a consistência dos achados, também realizamos uma análise de sensibilidade, considerando a classificação atual da Periodontite, sugerida em 2017 pelo *World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions*, no tocante à classificação dos estágios da Periodontite. Inicialmente, nós realizamos a definição do caso da periodontite, quando: 1. NIC interdental foi detectado em 2 ou mais dentes não adjacentes; ou 2. NIC ≥ 3 mm vestibular, lingual ou palatino com PCS > 3 mm foi detectado em

2 ou mais dentes. Em seguida, o estágio da Periodontite foi definido: estágio I foi considerado quando NIC interdental foi entre 1 e 2mm; estágio II quando NIC interdental foi entre 3mm e 4mm; e estágio III, quando o NIC interdental foi ≥ 5 mm¹⁴.

Resultados

Nós observamos que 68,07% dos adolescentes tinham concluído o ensino médio; 42,49% tinham renda familiar entre 1 e 2 salários mínimos; 44,37% estavam na classe econômica C; 53,24% dos chefes da família tinham completado o ensino médio. Dos adolescentes, 3,54% fumavam, 19,44% tinham alto risco para dependência de álcool e 24,29% tinham sobrepeso/obesidade. A média das pressões arteriais sistólica e diastólica foram, respectivamente, 113,18mmHg e 70,69mmHg e a média da VOP foi 5,50 (tabela 1). A média do número de dentes afetados com $NIC \geq 4$ mm e $PCS \geq 4$ mm foi de, respectivamente, 13,98 e 1,17. $IPV \geq 15\%$ foi observado em 56,94% dos adolescentes, enquanto $SS \geq 30\%$ foi observado em 14,06%. O estágio II da Periodontite foi detectado em 21,95% dos adolescentes e o estágio III em 10,97% (tabela 2).

Todas as variáveis latentes resultaram em cargas fatoriais convergentes. Todos os indicadores do *Fenótipo de Risco Vascular* tiveram carga fatorial próxima de ou maior que 0,5 e $p < 0,001$, enquanto os indicadores da *Periodontite Inicial* tiveram carga fatorial acima de 0,6 e $p < 0,001$ (tabela 3).

No modelo bruto, a *Periodontite Inicial* foi diretamente associada ao *Fenótipo de Risco Vascular* (coeficiente padronizado – CP=0,115; $p < 0,001$). No modelo 1, a *Periodontite Inicial* permaneceu diretamente associada ao *Fenótipo de Risco Vascular* (CP=0,067; $p = 0,026$). Além disso, outros efeitos diretos foram observados: a maior *Situação Socioeconômica* foi associada a menores valores da *Periodontite Inicial* (CP=-0,147; $p < 0,001$); o fumo foi diretamente associado à *Periodontite Inicial* (CP=0,207; $p < 0,022$); a obesidade foi diretamente

associada à *Periodontite Inicial* (CP= 0,112; p=0,001) e ao *Fenótipo de Risco Vascular* (CP=0,363; p<0,001). No modelo 2, a associação entre *Periodontite Inicial* e o *Fenótipo de Risco Vascular* não foi observada (CP=-0,006; p=0,796). Os outros efeitos diretos observados no modelo 1 permaneceram significantes (p<0,05) (tabela 4).

Os modelos finais tiveram ajuste satisfatório para todos os índices utilizados: RMSEA (p>0,05), intervalo de confiança de 90% do RMSEA (0,030-0,039), CFI (0,97) e TLI (0,95).

De forma similar, na análise de sensibilidade, o estágio da Periodontite foi diretamente associado ao *Fenótipo de Risco Vascular* no modelo bruto (CP=0,098; p<0,001) e modelo 1 (CP=0,074; p=0,012), mas no modelo 2 a associação não foi observada (p>0,05) (tabela 5).

Discussão

Os achados deste estudo revelaram uma correlação entre o colapso periodontal inicial e as alterações vasculares incipientes ao final da segunda década de vida. Os dados indicam que sinais precoces dessas duas condições podem coexistir em adolescentes, como eventos síncronos que partilham fatores de risco comuns e cuja associação pode ser influenciada por diferenças de sexo. Resultados similares foram encontrados na análise de sensibilidade, usando a classificação dos estágios da Periodontite¹⁴. Como os achados foram encontrados ainda na segunda década de vida, eles podem explicar o motivo de as doenças periodontais estarem associadas à hipertensão na vida adulta¹⁴ e podem prever o risco futuro de doenças cardiovasculares^{7,9,45}. Utilizar um conjunto de fatores de risco clássicos para a Doença Periodontal e para a Doença Cardiovascular ao final da segunda década de vida mostrou que a obesidade fortemente aumentou ambos, o *Fenótipo de Risco Vascular* e a *Periodontite Inicial*. Da mesma forma, o fumo aumentou valores da *Periodontite Inicial*, mas não exerceu efeito no *Fenótipo de Risco Vascular*. Como um determinante mais distal, a *Situação Socioeconômica* reduziu os valores do *Fenótipo de Risco Vascular* e da *Periodontite Inicial*.

Alterações periodontais e cardiovasculares são fenômenos complexos e multidimensionais, sendo difícil medi-los por indicadores isolados. Por isso, assumimos a *Periodontite Inicial* e o *Fenótipo de Risco Vascular* como variáveis latentes, representando a variância compartilhada de um conjunto de seus indicadores, resultando em uma estimativa livre de erros de aferição. A variável latente *Periodontite Inicial* representou as seguintes dimensões da Doença Periodontal: IPV, SS, PCS e NIC, sem assumir uma definição de caso da periodontite baseado em um ponto de corte arbitrário³⁷. Da mesma forma, a variável latente *Fenótipo de Risco Vascular*, derivada da combinação de: pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e VOP, dispensa um ponto de corte na avaliação de risco de populações e reflete mudanças vasculares em adolescentes ligadas à Doença Cardiovascular futura³³. Ainda, ao se usar essas variáveis latentes juntas com MEE, reduzimos a probabilidade de erro tipo II na associação entre a *Periodontite Inicial* e o *Fenótipo de Risco Vascular*⁴⁴.

Como explicações plausíveis para a associação entre a *Periodontite Inicial* e o *Fenótipo de Risco Vascular*, a obesidade emergiu como o mais forte fator associado ao início da Doença Periodontal e às alterações vasculares incipientes ao final da segunda década de vida. Em adolescentes, a obesidade tem sido associada à Doença Periodontal, ao aumento da pressão sanguínea e a um aumento da rigidez arterial^{46,47}. Ainda, o tecido adiposo é envolvido na regulação de marcadores da inflamatórios⁴⁸ e a inflamação sistêmica tem sido apontada como um mecanismo subjacente à associação entre a Doença Periodontal e a Doença Cardiovascular^{1,12,37,49}.

Além disso, o fumo foi associado à *Periodontite Inicial*, embora não tenha sido associado ao *Fenótipo de Risco Vascular*. O fumo é um fator de risco bem estabelecido para a Doença Periodontal⁵⁰ e um reconhecido fator para a Doença Cardiovascular^{1,51}. O hábito de fumar tem uma considerável influência prejudicial cumulativa na capacidade de reparo do Ácido Desoxirribonucleico(DNA)⁵². A iniciação do processo de envelhecimento e o aumento

de lesões de DNA relacionadas à idade caracteriza um ciclo vicioso⁵³, provavelmente aumentado pelo tabagismo de uma maneira específica nos tecidos. Ainda, os efeitos térmicos do fumo podem ter um potencial de afetar a resposta microvascular do periodonto, através de vasoconstrição periférica gengival, o que pode mascarar sinais clínicos de inflamação⁵⁴. Já em relação à Doença Cardiovascular, o efeito do fumo altera propriedades do fluxo sanguíneo e a rigidez arterial⁵⁵, tendo, assim, um efeito dose-dependente⁵⁶ e cumulativo^{57,58}, sendo provável que o efeito seja observado mais tarde neste *continuum*. É possível que a superficialidade dos microvasos da cavidade oral permita visualizar de forma mais rápida os efeitos danosos do fumo em relação aos vasos maiores do sistema cardiovascular.

Distalmente, a maior *Situação Socioeconômica* foi associada a menores valores da *Periodontite Inicial* e do *Fenótipo de Risco Vascular*. Esses resultados reforçam o papel de determinantes sociais nos *continuums* das doenças Periodontal e Cardiovascular, observados em sincronismo ao final da segunda década de vida. Além disso, esses achados corroboram com estudos anteriores que mostraram a menor situação socioeconômica como um determinante para a Doença Periodontal³ e para o risco cardiovascular^{2,33}. Fatores materiais, comportamentos de saúde e fatores psicossociais, como analfabetismo em saúde, preocupações financeiras, falta de seguros de saúde, menor prestação de cuidados de saúde e não aderência a terapias, desempenham um papel essencial na explicação de tais associações^{2,33,59,60}.

Os achados deste estudo relacionados ao efeito da *Periodontite Inicial* no *Fenótipo de Risco Vascular* destacam que a presença do colapso periodontal inicial junto a alterações vasculares incipientes entre adolescentes pode ser influenciada por diferenças de sexo. Homens são aparentemente mais propícios a terem colapso periodontal e alterações vasculares incipientes, confirmando a importância do dimorfismo sexual na prevalência de ambas as patologias⁶¹⁻⁶³. O início da hipertensão arterial e da Doença Periodontal ocorrem mais cedo em homens do que em mulheres em diversas populações⁶¹⁻⁶³ e os níveis de estradiol têm sido

sugeridos como um possível mecanismo associado à resistência feminina ao desenvolvimento dessas duas doenças⁶⁴⁻⁶⁶. O estradiol protege a vasculatura pelo aumento da geração do vasodilatador Oxido Nítrico no endotélio e inibe a produção de ânion superóxido mediada por receptores AngII via NAD(P)H oxidase^{64,65}. Na patogênese da Doença Periodontal, as variações dos esteroides sexuais aparentemente afetam a composição do microbioma subgingival, alterando a qualidade, quantidade e permeabilidade dos vasos sanguíneos gengivais, bem como parecem estimular a proliferação de fibroblastos⁶⁷. Mulheres no período pós-menopausa com níveis suficientes de estrogênio tinham uma frequência maior de placa supragengival, porém sem aumento da inflamação gengival⁶⁸.

Ainda, o estresse oxidativo e a disfunção vascular parecem ser os mecanismos fisiopatológicos compartilhados pela Doença Periodontal e pela aterosclerose^{34,69,70}. Assim, os potenciais mecanismos que levam a mudanças em vasos periféricos podem estar associados de forma síncrona à *Periodontite Inicial* e ao *Fenótipo de Risco Vascular*, mas sem uma ligação causal.

Baseado nos achados deste estudo, pode-se especular se existe uma relação causal entre a Doença Periodontal e a Doença Cardiovascular ou se essa relação pode ser melhor vista como dois eventos síncronos que partilham fatores de risco e disfunção vascular. Enquanto a maioria dos estudos tenta provar a primeira teoria, a segunda parece mais plausível. Além disso, a maioria dos estudos olha para uma associação entre a deterioração periodontal e um MECA. Este é o primeiro estudo a avaliar os eventos precoces dos *continuums* de Doença Periodontal e Cardiovascular e a mostrar que a *Periodontite Inicial* e o *Fenótipo de Risco Vascular* coocorrem ao final da segunda década de vida.

Alternativamente, alguns autores afirmam que a natureza infecciosa da Doença Periodontal pode aumentar o risco vascular, na medida em que essa doença pode contribuir para um estado inflamatório sistêmico de baixo grau^{1,71}, inclusive em adolescentes³⁷. A produção de

espécies reativas de oxigênio na Doença Periodontal^{70,72} resulta em disfunção endotelial^{71,73}. Entretanto, acreditamos que essa seja a hipótese menos provável, uma vez que neste estudo analisamos o colapso periodontal inicial no final da segunda década de vida.

Finalmente, não podemos ignorar que outros fatores não controlados por este estudo podem explicar a relação direta entre a *Periodontite Inicial* e o *Fenótipo de Risco Vascular*, como a inatividade física e uma dieta não saudável. Além do fumo e do risco de dependência do álcool, a atividade física insuficiente e uma dieta não saudável são os quatro principais fatores de risco comportamentais modificáveis para a Doença Cardiovascular⁷⁴. Ao mesmo tempo, evidências emergentes apontam para uma dieta não saudável^{39,75-77} e atividade física insuficiente⁷⁸ associadas à Doença Periodontal. Mesmo que estes dois fatores de risco modificáveis não tenham sido considerados em nossas análises, deveriam ser uma parte importante das estratégias preventivas para Doença Periodontal e doenças cardiovasculares.

Este estudo teve o caráter transversal entre as limitações, com a *Periodontite Inicial* e o *Fenótipo de Risco Vascular* medidos simultaneamente. Sem alegar causalidade, o objetivo do estudo foi dar atenção aos *continuums* de Doença Periodontal e Cardiovascular causadas pela coocorrência de fatores comuns, incluindo fatores metabólicos e comportamentais. Entre as forças, destaca-se a amostra de base populacional com 2515 adolescentes e o uso de MEE. Esta abordagem permitiu explorar uma rede complexa, estimando caminhos diretos e indiretos e conectar fatores sociodemográficos, comportamentais e metabólicos com a *Periodontite Inicial* e o *Fenótipo de Risco Vascular* como variáveis latentes, reduzindo o erro de aferição destas condições em adolescentes e sem a necessidade de utilização de pontos de corte arbitrários.

Os achados sugerem que o colapso periodontal inicial e as alterações vasculares incipientes são eventos síncronos disparados por fatores de risco comuns, incluindo sexo, fatores socioeconômicos, comportamentais e metabólicos. Assim, esforços visando à redução

da carga de doenças crônicas, como as doenças periodontais e cardiovasculares, devem começar precocemente na vida e serem direcionados aos fatores de risco comuns.

Referências

1. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2012;125(20):2520–44.
2. Galobardes B, Smith GD, Lynch JW. Systematic Review of the Influence of Childhood Socioeconomic Circumstances on Risk for Cardiovascular Disease in Adulthood. *Ann Epidemiol*. 2006;16:91–104.
3. Schuch HS, Peres KG, Singh A, Peres MA, Do LG. Socioeconomic position during life and periodontitis in adulthood: a systematic review. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2016;45(3):201–8.
4. Williams J, Allen L, Wickramasinghe K, Mikkelsen B, Roberts N, Townsend N. A systematic review of associations between non-communicable diseases and socioeconomic status within low- and lower-middle-income countries. *J Glob Health*. 2018;8(2):020409.
5. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. *World Heal Organ*. 2011;1–176.
6. Bengtsson VW, Persson GR, Berglund JS, Renvert S. Periodontitis related to cardiovascular events and mortality: a long-time longitudinal study. *Clin Oral Investig*. 2021 Jan;25(6):4085–4095.
7. Hansen GM, Egeberg A, Holmstrup P, Hansen PR. Relation of Periodontitis to Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality (from a Danish Nationwide Cohort Study).

- Am J Cardiol. 2016;118(4):489–93.
8. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95(5):559–69.
 9. Leng W-D, Zeng X-T, Kwong JSW, Hua X-P. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2015 Dec;201:469–72.
 10. Tiensripojarn N, Lertpimonchai A, Tavedhikul K, Udomsak A, Vathesatogkit P, Sritara P, et al. Periodontitis is associated with cardiovascular diseases: A 13-year study. *J Clin Periodontol.* 2021;48(3):348–56.
 11. Reyes L, Herrera D, Kozarov E, Roldán S, Progulske-Fox A. Periodontal bacterial invasion and infection: Contribution to atherosclerotic pathology. *J Clin Periodontol.* 2013;40(SUPPL. 14).
 12. Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol 2000.* 2020 Jun;83(1):90–106.
 13. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40(SUPPL. 14).
 14. Tonetti MS, Van Dyke TE. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* 2013;40(SUPPL. 14):S24–9.
 15. Liu W, Cao Y, Dong L, Zhu Y, Wu Y, Lv Z, et al. Periodontal therapy for primary or secondary prevention of cardiovascular disease in people with periodontitis. Vol. 12, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2019. p. CD009197.

16. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DRJ, Sacco RL, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation*. 2005 Feb;111(5):576–82.
17. Nelson TR, West BJ, Goldberger AL. The fractal lung: Universal and species-related scaling patterns. *Experientia*. 1990;46:251–4.
18. Ieva A Di, Grizzi F, Jelinek H, Pellionisz AJ, Losa GA. Fractals in the Neurosciences , Part I : General Principles and Basic Neurosciences. *Neurosci*. 2014;20(4):403–17.
19. Ieva A Di, Esteban FJ, Grizzi F, Klonowski W, Martín-landrove M. Fractals in the neurosciences, Part II: CLinical Applications and Future perspectives. *Neurosci*. 2015;21(1):30–43.
20. Kiselev VG, Hahn KR, Auer DP. Is the brain cortex a fractal? *Neuroimage*. 2003;20:1765–74.
21. Marzi C, Giannelli M, Tessa C, Mascalchi M, Diciotti S. Toward a more reliable characterization of fractal properties of the cerebral cortex of healthy subjects during the lifespan. *Sci Rep*. 2020;1–12.
22. Krenz GS, Linehan JH, Dawson CA. A fractal continuum model of the pulmonary arterial tree. *J Appl Physiol*. 1992;72(6):2225–37.
23. Jayalalitha G, Shanthoshini Deviha V, Uthayakumar R. Fractal model for blood flow in cardiovascular system. *Comput Biol Med*. 2008;38(6):684–93.
24. Zamir M. Fractal dimensions and multifractality in vascular branching. *J Theor Biol*. 2001 Sep;212(2):183–90.
25. Bergström J. Vascular reaction in plaque-induced gingivitis: A quantitative approach. *J Periodontal Res*. 1992;27(6):604–8.
26. Bonakdar MPS, Barber PM, Newman HN. The Vasculature in Chronic Adult

- Periodontitis: A Qualitative and Quantitative Study. *J Periodontol.* 1997;68(1):50–8.
27. Chapple CC, Kumar RK, Hunter N. Vascular remodelling in chronic inflammatory periodontal disease. *J Oral Pathol Med.* 2000;29:500–6.
 28. Fan R, Gou H, Wang X, Li L, Xu Y, Svensson P, et al. Microcirculation and somatosensory profiling of patients with periodontitis: a preliminary case control report. *Clin Oral Investig.* 2021 Mar;25(3):1223–33.
 29. Lira-Junior R, Figueredo CM, Bouskela E, Fischer RG. Severe chronic periodontitis is associated with endothelial and microvascular dysfunctions: a pilot study. *J Periodontol.* 2014 Dec;85(12):1648–57.
 30. Matheny JL, Abrams H, Johnson DT, Roth GI. Microcirculatory dynamics in experimental human gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1993;20(8):578–83.
 31. Pinchback JS, Taylor BA, Gibbins JR, Hunter N. Microvascular angiopathy in advanced periodontal disease. *J Pathol.* 1996 Jun;179(2):204–9.
 32. Zoellner H, Chapple CC, Hunter N. Microvasculature in Gingivitis and Chronic Periodontitis : Disruption of Vascular Networks With Protracted Inflammation. *Microsc Res Tech.* 2002;56:15–31.
 33. Amaral MS, Ribeiro CCC, Alves MTSDBE, Ribeiro MJS, Nascimento JXPT, Simões VMF, et al. Modeling Pathways from the Perinatal Factors to the Vascular Risk Phenotype at the End of the Second Decade of Life: Birth Cohort, Brazil. *Hypertension.* 2020;359–65.
 34. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation.* 2006;114(25):2871–91.
 35. Kurgan S, Kantarci A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory

- changes during progression of gingivitis to periodontitis. *Periodontol* 2000. 2018;76:51–67.
36. Nomura Y, Morozumi T, Nakagawa T, Sugaya T, Kawanami M, Suzuki F, et al. Site-level progression of periodontal disease during a follow-up period. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188670.
 37. Ribeiro CCC., Carmo CDS., Benatti BB., Casarin RVC., Alves CMC., Nascimento GG., et al. Systemic circulating inflammatory burden and periodontitis in adolescents. *Clin Oral Investig*. 2021;25(10):5855–65.
 38. Teles R, Moss K, Preisser JS, Genco R, Giannobile W V, Corby P, et al. Patterns of periodontal disease progression based on linear mixed models of clinical attachment loss. *J Clin Periodontol*. 2018;45(1):15–25.
 39. Moreira ARO, Batista RFL, Ladeira LLC, Thomaz EBAF, Alves CMC, Saraiva MC, et al. Higher sugar intake is associated with periodontal disease in adolescents. *Clin Oral Investig*. 2020;25(3):983–91.
 40. Moretti-Pires RO, Corradi-Webster CM. Adaptação e validação do Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) para população ribeirinha do interior da Amazônia, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2011;27(3):497–509.
 41. Reisdorfer E, Büchele F, Pires ROM, Boing AF. Prevalência e fatores associados a transtornos devido ao uso de álcool em adultos: Estudo populacional no sul do Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(3):582–94.
 42. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva; 2004.
 43. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*. 1975;25(4):229–35.
 44. Kline R. Principles and practice of structural equation modeling. 2011;

45. Yu Y-H, Chasman DI, Buring JE, Rose L, Ridker PM. Cardiovascular Risks Associated with Incident and Prevalent Periodontal Disease. *J Clin Periodontol* [Internet]. 2015;42(1):21–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
46. Khan S, Barrington G, Bettioli S, Barnett T, Crocombe L. Is overweight/obesity a risk factor for periodontitis in young adults and adolescents?: a systematic review. *Obes Rev*. 2018;19(6):852–83.
47. Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkestein EJ, Van Der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens*. 2005;23(10):1839–46.
48. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1786–807.
49. Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Hear Lung Circ*. 2018;27(11):1327–34.
50. Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. *Am J Prev Med* [Internet]. 2018;54(6):831–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2018.02.014>
51. Mayne SL, Widome R, Carroll AJ, Schreiner PJ, Gordon-Larsen P, Jacobs DR, et al. Longitudinal associations of smoke-free policies and incident cardiovascular disease: CARDIA study. *Circulation*. 2018;138(6):557–66.
52. Buch S, Diergaard B, Nukui T, Day R, Siegfried J, Romkes M, et al. Genetic variability in DNA repair and cell cycle control pathway genes and risk of smoking-related lung cancer. *Mol Carcinog*. 2012;51(Suppl 1 (Suppl 1)):E11-20.

53. Chen Y, Geng A, Zhang W, Qian Z, Wan X, Jiang Y, et al. Fight to the bitter end: DNA repair and aging. *Ageing Res Rev.* 2020;64:101154.
54. Holde GE, Jönsson B, Oscarson N, Müller HP. To what extent does smoking affect gingival bleeding response to supragingival plaque? Site-specific analyses in a population-based study. *J Periodontal Res.* 2020;55(2):277–86.
55. Rahman M, Laher I. Structural and Functional Alteration of Blood Vessels Caused by Cigarette Smoking: An Overview of Molecular Mechanisms. *Curr Vasc Pharmacol.* 2007;5(4):276–92.
56. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993;88(5):2149–55.
57. Lee YH, Shin MH, Kweon SS, Choi JS, Rhee JA, Ahn HR, et al. Cumulative smoking exposure, duration of smoking cessation, and peripheral arterial disease in middle-aged and older Korean men. *BMC Public Health.* 2011;11:94.
58. Lubin JH, Couper D, Lutsey PL, Woodward M, Yatsuya H, Huxley RR. Risk of cardiovascular disease from cumulative cigarette use and the impact of smoking intensity. *Epidemiology.* 2016;27(3):395–404.
59. Kamphuis C, Turrell G, Giskes K, Mackenbach J, Van-Lenthe F. . Socioeconomic inequalities in cardiovascular mortality and the role of childhood socioeconomic conditions and adulthood risk factors: a prospective cohort study with 17-years of follow up. *BMC Public Health.* 2012;5(12):1045.
60. Naylor-Wardle J, Rowland B, Kunadian V. Socioeconomic status and cardiovascular health in the COVID-19 pandemic. *Heart.* 2021;107:358–65.
61. Choi HM, Kim HC, Kang DR. Sex differences in hypertension prevalence and control:

- Analysis of the 2010-2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Spracklen CN, editor. PLoS One. 2017 May;12(5):e0178334.
62. Dasgupta K, O'loughlin J, Chen ; Shunfu, Karp I, Paradis G, Tremblay J, et al. Emergence of Sex Differences in Prevalence of High Systolic Blood Pressure Analysis of a Longitudinal Adolescent Cohort. *Circulation*. 2006;114(24):2663–70.
 63. Shiau HJ, Reynolds MA. Sex Differences in Destructive Periodontal Disease: A Systematic Review. *J Periodontol*. 2010 Oct;81(10):1379–89.
 64. Arnold AP, Cassis LA, Eghbali M, Reue K, Sandberg K. Sex Hormones and Sex Chromosomes Cause Sex Differences in the Development of Cardiovascular Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 May;37(5):746–56.
 65. Reckelhoff JF. Sex Steroids, Cardiovascular Disease, and Hypertension Unanswered Questions and Some Speculations. *Hypertension*. 2005;45(2):170–4.
 66. Shiau HJ, Reynolds MA. Sex Differences in Destructive Periodontal Disease: Exploring the Biologic Basis. *J Periodontol*. 2010 Nov;81(11):1505–17.
 67. Mariotti A, Mawhinney M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Periodontol 2000*. 2013;61:69–88.
 68. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ. Influence of Estrogen and Osteopenia / Osteoporosis on Clinical Periodontitis in Postmenopausal Women. 1999;(August):823–8.
 69. Mendes RT, Fernandes D. Endothelial dysfunction and periodontitis: The role of inflammatory serum biomarkers. *Dent Hypotheses*. 2016;7(1):4–11.
 70. Sczeganik FSC, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol 2000*. 2020 Oct;84(1):45–68.
 71. Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal

- Disease Is Associated With Brachial Artery Endothelial Dysfunction and Systemic Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003 Jul;23(7):1245–9.
72. Waddington RJ, Moseley R, Embery G. Reactive oxygen species: A potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis.* 2000;6(3):138–51.
73. Moura MF, Navarro TP, Silva TA, Cota LOM, Soares Dutra Oliveira AM, Costa FO. Periodontitis and Endothelial Dysfunction: Periodontal Clinical Parameters and Levels of Salivary Markers Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α , Matrix Metalloproteinase-2, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 Complex, and Nitric Oxide. *J Periodontol.* 2017;88(8):778–87.
74. WHO. Noncommunicable diseases: the slow-motion disaster. Geneva WHO, [Internet]. 2017;105. Available from: <http://www.who.int/publications/10-year-review/chapter-ncd.pdf?ua=1>
75. Carmo CDS, Ribeiro MRC, Teixeira JXP, Alves CMC, Franco MM, França AKTC, et al. Added sugar consumption and chronic oral disease burden among adolescents in Brazil. *J Dent Res.* 2018;97(5):508–14.
76. Lula ECO, Ribeiro CCC, Hugo FN, Alves CMC, Silva AAM. Added sugars and periodontal disease in young adults: An analysis of NHANES III data. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(4):1182–7.
77. Menezes CC, Ribeiro CCC, Alves CMC, Thomaz EBAF, Franco MM, Batista RFL, et al. Soft drink consumption and periodontal status in pregnant women. *J Periodontol.* 2019;90(2):159–66.
78. Ferreira RDO, Correâ MG, Magno MB, Almeida SC, Ponte APC, Fagundes NCF, et al. Physical activity reduces the prevalence of periodontal disease: Systematic review and meta systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2019;10:1–13.

Tabela 1 - Dados sociodemográficos, fumo, consumo de álcool e obesidade da população estudada. São Luís, Brasil.

Variáveis	N	%
Renda familiar (salário-mínimo)		
<1	795	31,61
1 a 2	1080	42,94
3 a 4	339	13,48
≥5	285	11,33
Perdidos*	16	0,64
Escolaridade do adolescente		
Ensino Fundamental	83	3,30
Ensino Médio	1758	69,90
Faculdade	672	26,72
Perdidos*	2	0,08
Escolaridade do chefe da família		
Nunca estudou/Não sabe	287	11,41
Ensino Fundamental	564	22,43
Ensino Médio	1339	53,24
Faculdade	325	12,92
Classe econômica		
D/E	450	17,89
C	1116	44,37
B	566	22,5
A	94	3,74
Perdidos*	289	11,49
Fumo		
Sim	89	3,54
Não	2414	93,92
Perdidos*	12	0,48
Risco de dependência do álcool		
Baixo risco	2026	80,56
Alto risco	489	19,44

Obesidade		
Eutrófico	1904	75,71
Sobrepeso	459	18,25
Obeso	152	6,04
Total	2515	100

*Valores ignorados ou não informados

Tabela 2 - Dados clínicos periodontais para os estágios com periodontite e sem periodontite em adolescentes. São Luís, Brasil (n=2515)

	Sem Periodontite			Estágio II			Estágio III		
	n=1554 (61,75%)			n=552 (21,95%)			n=276 (10,97%)		
	n	%	Média	n	%	média	n	%	média
SS	-	-	12,8	-	-	19,1	-	-	27,1
<30%	1419	91,55	-	456	82,16	-	171	61,96	-
≥30%	131	8,45	-	99	17,84	-	105	38,04	-
PCS	-	-	1,88	-	-	2,12	-	-	2,35
NIC	-	-	1,88	-	-	2,11	-	-	2,25

SS: Sangramento à sondagem; PCS: Profundidade clínica de sondagem; NIC: Nível de inserção clínica. Perdidos (n=134, 5,33%)

Tabela 3 - Cargas fatoriais e valores de p dos indicadores das variáveis latentes *Situação Socioeconômica, Fenótipo de Risco Vascular e Periodontite Inicial*

Variável Latente	Carga fatorial	p
<i>Situação Socioeconômica</i>		
Renda familiar	0,509	<0,001
Classe econômica	0,884	<0,001
Escolaridade do chefe da família	0,698	<0,001
Escolaridade do adolescente	0,529	<0,001
<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>		
Pressão arterial sistólica	0,782	<0,001
Pressão arterial diastólica	0,803	<0,001
Velocidade de onda de pulso carótido-femoral	0,495	<0,001
<i>Periodontite Inicial</i>		
Índice de placa visível	0,605	<0,001
Profundidade clínica de sondagem	0,639	<0,001
Nível de inserção clínica	0,745	<0,001
Sangramento à sondagem	0,659	<0,001

Tabela 4 - Coeficientes padronizados e p-valor para a Sincronicidade de efeitos diretos da Doença Periodontal e Doença Cardiovascular em adolescentes (n=2515)

Variáveis		Modelo Bruto		Modelo 1		Modelo 2	
Exposição	Desfecho	CP	P	CP	p	CP	p
<i>Periodontite Inicial</i>	<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>	0,115	<0,001	0,067	0,042	-0,006	0,797
	Fumo	-	-	0,005	0,887	0,011	0,829
<i>Situação Socioeconômica</i>	Obesidade	-	-	0,036	0,241	0,033	0,271
	<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>	-	-	-0,049	0,072	-0,057	0,006
	<i>Periodontite Inicial</i>	-	-	-0,148	<0,001	-0,155	<0,001
	Álcool	-	-	0,044	0,191	0,049	0,143
	Obesidade	-	-	-0,016	0,873	-0,016	0,872
Fumo	<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>	-	-	0,008	0,938	0,023	0,752
	<i>Periodontite Inicial</i>	-	-	0,207	0,023	0,208	0,022
Obesidade	<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>	-	-	0,363	<0,001	0,310	<0,001
	<i>Periodontite Inicial</i>	-	-	0,112	0,001	0,112	<0,001
	<i>Periodontite Inicial</i>	-	-	-0,112	0,125	-0,112	0,126

Dependência de	<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>	-	-	0,070	0,313	0,059	0,310
álcool	Obesidade	-	-	0,037	0,642	0,036	0,642
Sexo	<i>Periodontite Inicial</i>	-	-	-	-	-0,162	<0,001
	<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>	-	-	-	-	-0,437	<0,001

CP: Coeficiente padronizado; Modelo 1: ajustado para situação socioeconômica, fumo, obesidade e dependência de álcool;

Modelo 2: ajustado para as variáveis do modelo 1 mais sexo.

Tabela 5 - Coeficiente padronizado, erro padrão e valor de p para os efeitos diretos da análise de sensibilidade da associação entre o estágio da Periodontite (classificada segundo o *Workshop* de 2017) no desfecho *Fenótipo de Risco Vascular* em adolescentes. São Luís, Brasil (n=2515).

Variáveis		Modelo Bruto		Modelo 1		Modelo 2	
Exposição	Desfecho	CP	<i>p</i> -valor	CP	<i>p</i> -valor	CP	<i>p</i> -valor
<i>Doença Periodontal</i>	<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>	0,098	<0,001	0,074	0,012	0,008	0,764
	Fumo	-	-	0,006	0,903	0,011	0,818
	Obesidade	-	-	0,036	0,240	0,034	0,269
<i>Situação Socioeconômica</i>	<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>	-	-	-0,049	0,067	-0,068	0,004
	<i>Doença Periodontal</i>	-	-	-0,125	<0,001	-0,130	<0,001
	Risco de dependência do álcool	-	-	0,044	0,185	0,049	0,139
	Obesidade	-	-	-0,016	0,872	-0,016	0,872
Fumo	<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>	-	-	0,018	0,832	0,022	0,789
	<i>Doença Periodontal</i>	-	-	0,048	0,619	0,049	0,616
	<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>	-	-	0,367	<0,001	0,355	<0,001
Obesidade	<i>Doença Periodontal</i>	-	-	0,049	0,147	0,049	0,150
	<i>Doença Periodontal</i>	-	-	-0,002	0,975	-0,002	0,616

Risco de	<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>	-	-	0,063	0,361	0,064	0,323
dependência do	Obesidade	-	-	-0,002	0,642	0,036	0,647
álcool							
	<i>Doença Periodontal</i>	-	-	-	-	-0,142	<0,001
Sexo	<i>Fenótipo de Risco Vascular</i>	-	-	-	-	-0,461	<0,001

CP: Coeficiente padronizado. Índices de ajuste do Modelo 1: RMSEA (0,037); Intervale de Confiança de 90% RMSEA (0,031 – 0,043); CFI (0,97); TLI (0,95). Índices de ajuste do Modelo 2: RMSEA (0,070); Intervale de Confiança de 90% RMSEA (0,065 – 0,075); CFI (0,91); TLI (0,89).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sincronicidade em Saúde ainda é um tema pouco explorado, mas que merece atenção dos pesquisadores em saúde, de forma que pode ser uma ferramenta auxiliar na elucidação de mecanismos subjacentes às associações entre várias doenças, como, por exemplo, a DCV e a DP. As doenças cardiovascular e periodontal são *continuums*, que progridem de forma sequencial, desde alterações microestruturais até desfechos adversos maiores, podendo os seus eventos ser representados por uma estrutura fractal, na qual a parte assemelha-se ao todo.

A DP e a DCV têm sido associadas, mas essa associação ainda não é completamente elucidada. A maioria dos estudos buscam uma explicação causal, porém, quando o tratamento da DP não diminui o risco à DCV, emergem outros mecanismos como o de causas comuns permeando a relação entre as doenças. Os principais fatores de risco comuns ligados à DP e à DCV são: fumo, dependência de álcool, obesidade e vulnerabilidade social.

O presente estudo de base populacional mostrou que esses fatores de risco comuns já se mostram presentes em adolescentes e que eles são capazes de disparar o início dessas doenças na população estudada. Ainda, este estudo foi pioneiro ao analisar a relação entre DCV e DP sob a óptica da Sincronicidade em Saúde, mostrando que os primeiros sinais da DCV e da DP já estão presentes em adolescentes e que são eventos síncronos disparados por fatores de risco comuns.

Dessa forma, a fim de intervir precocemente na carga de doenças crônicas que atinge as populações, é fundamental que se direcionem esforços visando ao controle de fatores de risco comuns ainda em idades jovens, como adolescentes, já que esses fatores costumam ser estabelecidos nessa fase da vida, são levados à vida adulta e são capazes de disparar *continuums* de doenças crônicas, como a DP e a DCV.

REFERÊNCIAS

- AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int Dent J**, v. 25, n. 4, p. 229–235, 1975.
- AMAR, S. et al. Periodontal Disease Is Associated With Brachial Artery Endothelial Dysfunction and Systemic Inflammation. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 23, n. 7, p. 1245–1249, jul. 2003.
- AMARAL, M.S. et al. Modeling Pathways From the Perinatal Factors to the Vascular Risk Phenotype at the End of the Second Decade of Life: Birth Cohort, Brazil. **Hypertension**, vol. 76; p.1-7, 2020.
- ARNOLD, A. P. et al. Sex Hormones and Sex Chromosomes Cause Sex Differences in the Development of Cardiovascular Diseases. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 37, n. 5, p. 746–756, maio 2017.
- BASTOS, M. F. et al. Hypertension may affect tooth-supporting alveolar bone quality: a study in rats. **J Periodontol**, v. 81, n. 7, p. 1075–1083, jul. 2010.
- BENGTSSON, V. W. et al. Periodontitis related to cardiovascular events and mortality: a long-time longitudinal study. **Clin Oral Investig**, jan. 2021.
- BEM-SHLOMO, Y; KUH D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. **Int J Epidemiol.**, v. 31, n.2, p. 285-93, 2002
- BERGSTRÖM, J. Vascular reaction in plaque-induced gingivitis: A quantitative approach. **J Periodontol Res**, v. 27, n. 6, p. 604–608, 1992.
- BONAKDAR, M. P. S.; BARBER, P. M.; NEWMAN, H. N. The Vasculature in Chronic Adult Periodontitis: A Qualitative and Quantitative Study. **J Periodontol**, v. 68, n. 1, p. 50–58, 1997.
- BONATO, C. F. et al. Hypertension favors the inflammatory process in rats with experimentally induced periodontitis. **J Periodontol Res**, v. 47, n. 6, p. 783–792, dez. 2012.
- BOTERO, J.E. et al. Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. **Periodontol 2000**, vol.67, n.1, p.34-57, 2015.
- BUCH, S. et al. Genetic variability in DNA repair and cell cycle control pathway genes and risk of smoking-related lung cancer. **Mol Carcinog**, v. 51, n. Suppl 1 (Suppl 1), p. E11-20, 2012.
- BUDREVICIUTE, A. et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. **Front Public Health**, vol.8, p.574111, 2020.
- CARMO, C. D. S. et al. Added sugar consumption and chronic oral disease burden among adolescents in Brazil. **J Dent Res**, v. 97, n. 5, p. 508–514, 2018.
- CARRIZALES-SEPÚLVEDA, E. F. et al. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. **Heart Lung Circ**, v. 27, n. 11, p. 1327–1334, 2018.

- CASTELLI, W. A. et al. Effect of renovascular hypertension on the morphology of oral blood vessels. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 46, n. 4, p. 576–582, 1978.
- CELERMAJER, D. S. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. **Circulation**, v. 88, n. 5, p. 2149–2155, 1993.
- CHAPPLE, C. C.; KUMAR, R. K.; HUNTER, N. Vascular remodelling in chronic inflammatory periodontal disease. **J Oral Pathol Med.**, v. 29, p. 500–506, 2000.
- CHAPPLE, I.L.C. et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. **J Clin Periodontol**, vol.44 (Supplementar), n.18, p. S39-S51, 2017.
- CHEN, X.; WANG, Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: A systematic review and meta-regression analysis. **Circulation**, vol.117, n.25, p.3171-3180, 2008.
- CHOI, H. M.; KIM, H. C.; KANG, D. R. Sex differences in hypertension prevalence and control: Analysis of the 2010-2014 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. **Plos One**, v. 12, n. 5, p. e0178334, maio 2017.
- DANIELS, S.R. et al. Promoting Cardiovascular Health in Early Childhood and Transitions in Childhood through Adolescence: A Workshop Report. **J Pediatr**, vol. 209, vol.1, p.240-251, 2019.
- DASGUPTA, K. et al. Emergence of Sex Differences in Prevalence of High Systolic Blood Pressure Analysis of a Longitudinal Adolescent Cohort. v. 114, p. 2663–2670, 2006.
- DAY, E; RUDD, J.H.F. Alcohol use disorders and the heart. **Addiction**, vol.114, n.9, p.1670-1678, 2019.
- DESVARIEUX, M. et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). **Circulation**, v. 111, n. 5, p. 576–582, fev. 2005.
- DIETRICH, T. et al. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. **J Periodontol**, vol.84, n.4 (Supplementar), p. S70-84, 2013.
- DZAU, V.J. et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes. Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). **Circulation**, vol. 114, p.2850-2870, 2006.
- FAN, R. et al. Microcirculation and somatosensory profiling of patients with periodontitis: a preliminary case control report. **Clin Oral Investig**, v. 25, n. 3, p. 1223–1233, mar. 2021.
- FERREIRA, R. D. O. et al. Physical activity reduces the prevalence of periodontal disease: Systematic review and meta systematic review and meta-analysis. **Front Physiol**, v. 10, p. 1–13, 2019.

FUSTER, J. J. et al. Obesity-induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. **Circ Res**, v. 118, n. 11, p. 1786–1807, 2016.

GALOBARDES, B.; SMITH, G. D.; LYNCH, J. W. Systematic Review of the Influence of Childhood Socioeconomic Circumstances on Risk for Cardiovascular Disease in Adulthood. **Ann Epidemiol**, v. 16, p. 91–104, 2006.

GAY, I.C; TRAN, D.T.; PAQUETTE, D.W. Alcohol intake and periodontitis in adults aged ≥ 30 years: NHANES 2009–2012. **J Periodontol**, vol.89, n.6, p.625-634, 2018.

GENCO, R.J.; BORGNAKKE, W.S. Risk factors for periodontal disease. **Periodontol 2000**, vol 62, n.1, p.59-94, 2013.

HANSEN, G.M. et al. Relation of Periodontitis to Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality (from a Danish Nationwide Cohort Study). **Am J Cardiol**, vol.118, n.4, p.489-93, 2016.

HERRERA, D. et al. Periodontal diseases and association with atherosclerotic disease. **Periodontol 2000**, vol.83, n.1, p.66-89, 2020.

HOLDE, G.E et al. To what extent does smoking affect gingival bleeding response to supragingival plaque? Site-specific analyses in a population- based study. **Periodont Res**, vol. 55, n.2, p.277-286, 2020.

IEVA, A. DI et al. Fractals in the neurosciences, Part II: CLinical Applications and future perspectives. **Neuroscientist**, vol.21, n.1, p.30-43, 2015.

IEVA, A. et al. Fractals in the Neurosciences, Part I: General Principles and Basic Neurosciences. **Neuroscientist**, vol.20, n.4, p.403-417, 2014.

JANKET, S. J. et al. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 95, n. 5, p. 559–569, 2003.

JAYALALITHA, G.; SHANTHOSHINI DEVIHA, V.; UTHAYAKUMAR, R. Fractal model for blood flow in cardiovascular system. **Comput Biol Med**, v. 38, n. 6, p. 684–693, 2008.

JUNG, C.G. **Synchronicity**: An acausal connecting principle (R. F. C. Hull, Trans). Princeton: Princeton University Press. 1960.

KAMPHUIS, C. et al. Socioeconomic inequalities in cardiovascular mortality and the role of childhood socioeconomic conditions and adulthood risk factors: a prospective cohort study with 17-years of follow up. **BMC Public Health**, v. 5, n. 12, p. 1045, 2012.

KHAN, S. et al. Is overweight/obesity a risk factor for periodontitis in young adults and adolescents?: a systematic review. **Obes Rev**, vol.19, n.6, p.852-883, 2018.

KISELEV, V. G.; HAHN, K. R.; AUER, D. P. Is the brain cortex a fractal? **Neuroimage**, v. 20, p. 1765–1774, 2003.

KLIN, R. **Principles and practice of structural equation modeling**. 2011.

- KRENZ, G. S.; LINEHAN, J. H.; DAWSON, C. A. A fractal continuum model of the pulmonary arterial tree. **J App Physiol**, v. 72, n. 6, p. 2225–2237, 1992.
- KUH, D. et al. Life course epidemiology. **J Epidemiol Community Health**, v. 57, n. 10, p.778-83, 2003.
- KURGAN, S.; KANTARCI, A. Molecular basis for immunohistochemical and inflammatory changes during progression of gingivitis to periodontitis. **Periodontol 2000**, v. 76, p. 51–67, 2018.
- LEE, Y. H. et al. Cumulative smoking exposure, duration of smoking cessation, and peripheral arterial disease in middle-aged and older Korean men. **BMC Public Health**, v. 11, 2011.
- LEITE, C. L. A. et al. Experimental-induced periodontitis is exacerbated in spontaneously hypertensive rats. **Clin Exp Hypertens**, v. 6, p. 523–531, ago. 2005.
- LEITE, F. R. M. et al. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. **Am J Prev Med**, v. 54, n. 6, p. 831–841, 2018.
- LENG, W.D. et al. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. **Int J Cardiol**, v. 201, p. 469–472, dez. 2015.
- LIRA-JUNIOR, R. et al. Severe chronic periodontitis is associated with endothelial and microvascular dysfunctions: a pilot study. **J Periodontol**, v. 85, n. 12, p. 1648–1657, dez. 2014.
- LIU, W. et al. Periodontal therapy for primary or secondary prevention of cardiovascular disease in people with periodontitis. **Cochrane Database Syst Rev**, vol.12, n.12, p. CD009197, 2019.
- LOCKHART, P. B. et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: Does the evidence support an independent association?: A scientific statement from the American heart association. **Circulation**, v. 125, n. 20, p. 2520–2544, 2012.
- LUBIN, J. H. et al. Risk of cardiovascular disease from cumulative cigarette use and the impact of smoking intensity. **Epidemiology**, v. 27, n. 3, p. 395–404, 2016.
- LULA, E. C. O. et al. Added sugars and periodontal disease in young adults: An analysis of NHANES III data. **Am J Clin Nutr**, v. 100, n. 4, p. 1182–1187, 2014.
- LYNCH, J; SMITH, GD. A life course approach to chronic disease epidemiology. **Annu Ver Public Health**, v. 26, p. 1-35, 2005.
- MARIOTTI, A.; MAWHINNEY, M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. **Periodontol 2000**, v. 61, p. 69–88, 2013.
- MARTIN-CABEZAS, R. et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. **Am Heart J**, v. 180, p. 98–112, 2016.
- MARZI, C. et al. Toward a more reliable characterization of fractal properties of the cerebral cortex of healthy subjects during the lifespan. **Sci Rep**, p. 1–12, 2020.

- MATHENY, J. L. et al. Microcirculatory dynamics in experimental human gingivitis. **J Clin Periodontol**, v. 20, n. 8, p. 578–583, 1993.
- MAYNE, S. L. et al. Longitudinal associations of smoke-free policies and incident cardiovascular disease: CARDIA study. **Circulation**, v. 138, n. 6, p. 557–566, 2018.
- MCCRINDLE, B.W., et al. Population trends toward increasing cardiovascular risk factors in Canadian adolescents. **J Pediatr**, vol.157, n.5, p.837-43, 2010.
- MENDES, R. T.; FERNANDES, D. Endothelial dysfunction and periodontitis: The role of inflammatory serum biomarkers. **Dental Hypotheses**, v. 7, n. 1, p. 4–11, 2016.
- MENEZES, C. C. et al. Soft drink consumption and periodontal status in pregnant women. **J Periodontol**, v. 90, n. 2, p. 159–166, 2019.
- MOREIRA, A. R. O. et al. Higher sugar intake is associated with periodontal disease in adolescents. **Clin Oral Investig**, 2020.
- MORETTI-PIRES, R. O.; CORRADI-WEBSTER, C. M. Adaptação e validação do Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) para população ribeirinha do interior da Amazônia, Brasil. **Cad Saude Publica**, v. 27, n. 3, p. 497–509, 2011.
- MOURA, M. F. et al. Periodontitis and Endothelial Dysfunction: Periodontal Clinical Parameters and Levels of Salivary Markers Interleukin-1 β , Tumor Necrosis Factor- α , Matrix Metalloproteinase-2, Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-2 Complex, and Nitric Oxide. **J Periodontol**, v. 88, n. 8, p. 778–787, 2017.
- NASCIMENTO, G.G. et al. Is weight gain associated with the incidence of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. **J Clin Periodontol**, vol.42, n.6, p.495-505, 2015.
- NAYLOR-WARDLE, J.; ROWLAND, B.; KUNADIAN, V. Socioeconomic status and cardiovascular health in the COVID-19 pandemic. **Heart**, v. 107, p. 358–365, 2021.
- NELSON, T. R.; WEST, B. J.; GOLDBERGER, A. L. The fractal lung: Universal and species-related scaling patterns. **Experientia**, v. 46, p. 251–254, 1990.
- NOMURA, Y. et al. Site-level progression of periodontal disease during a follow-up period. **Plos One**, v. 12, n. 12, p. e0188670, 2017.
- PAPATHANASIOU, G. et al. Effects of Smoking on Cardiovascular Function: The Role of Nicotine and Carbon Monoxide. **J Helath Sci**, vol 8, n.2, p.272-288, 2014.
- PERAK, A.M. et al. Associations of Late Adolescent or Young Adult Cardiovascular Health With Premature Cardiovascular Disease and Mortality. **J Am Coll Cardiol**, vol.76, n.23, p.2695-2707, 2020.
- PERLSTEIN, M. I.; BISSADA, N. F. Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 43, n. 5, p. 707–719, maio 1977.
- PINCHBACK, J. S. et al. Microvascular angiopathy in advanced periodontal disease. **J Pathol**, v. 179, n. 2, p. 204–209, jun. 1996.

- PINTO-FILHO, J.M. Association between alcohol dependence and both periodontal disease and tooth loss: a cross-sectional study. **Environ Sci Pollut Res Int**, vol.25, n.29, p.29089-29095, 2018.
- RECKELHOFF, J. F. Sex Steroids, Cardiovascular Disease, and Hypertension Unanswered Questions and Some Speculations. **Hypertension**, vol.45, n.2, p.170-4, 2005.
- REINHARDT, R. A. et al. Influence of Estrogen and Osteopenia / Osteoporosis on Clinical Periodontitis in Postmenopausal Women. **J Periodontol**, vol.70, n.8,p. 823–828, 1999.
- REISDORFER, E. et al. Prevalência e fatores associados a transtornos devido ao uso de álcool em adultos: Estudo populacional no sul do Brasil. **Rev Bras Epidemiol**, v. 15, n. 3, p. 582–594, 2012.
- REYES, L. et al. Periodontal bacterial invasion and infection: Contribution to atherosclerotic pathology. **J Clin Periodontol**, v. 40, n. SUPPL. 14, 2013.
- RHAMAN, M.M; LAHER, I. Structural and Functional Alteration of Blood Vessels Caused by Cigarette Smoking: An Overview of Molecular Mechanisms. **Curr Vasc Pharmacol**, vol.5, p.276-292, 2007.
- RIBEIRO, C.C.C. et al. Systemic circulating inflammatory burden and periodontitis in adolescents. **Clin Oral Investig**, vol.25, n.10, p.5855-5865, 2021.
- RODGERS, J. L. et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. **J Cardiovasc Dev Dis**, vol.6, n.2, p.1-19, 2019.
- SANZ, M. et al. Periodontitis and cardiovascular diseases. Consensus report. **J Clin Periodontol**, vol.47, n.3, p.268-288, 2020.
- SAWYER, S.S. et al. Adolescence: a foundation for future health. **Lancet**, vol.379, p.1630-40, 2012.
- SCHENKEIN, H. A. et al. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. **Periodontol 2000**, v. 83, n. 1, p. 90–106, jun. 2020.
- SCHENKEIN, H. A.; LOOS, B. G. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. **J Clin Periodontol**, v. 40, n. SUPPL. 14, 2013.
- SCHUCH, H. S. et al. Socioeconomic position during life and periodontitis in adulthood: a systematic review. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 45, n. 3, p. 201–208, 2016.
- SCHULTZ, W.M. et al. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions. **Circulation**, vol.137, n.20, p.2166-2178, 2018.
- SCZEPANIK, F. S. C. et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. **Periodontol 2000**, v. 84, n. 1, p. 45–68, out. 2020.
- SHIAU, H. J.; REYNOLDS, M. A. Sex Differences in Destructive Periodontal Disease: A Systematic Review. **J Periodontol**, v. 81, n. 10, p. 1379–1389, out. 2010a.
- SHIAU, H. J.; REYNOLDS, M. A. Sex Differences in Destructive Periodontal Disease:

Exploring the Biologic Basis. **J Periodontol**, v. 81, n. 11, p. 1505–1517, nov. 2010b.

STAHL, S. S.; FOX, L. M. Histologic changes of the oral mucosa associated with certain chronic disease. **Oral Sur Oral Med Oral Pathol**, v. 6, n. 2, p. 339–344, 1953.

SUVAN, J. et al. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. **Obe Rev**, vol.15, n.5, p. e381-404, 2011.

TELES, R. et al. Patterns of periodontal disease progression based on linear mixed models of clinical attachment loss. **J Clin Periodontol**, p. 45, 2018.

TIENSRIPOJAMARN, N. et al. Periodontitis is associated with cardiovascular diseases: A 13-year study. **J Clin Periodontol**, v. 48, n. 3, p. 348–356, 2021.

TONETTI, M. S.; GREENWELL, H.; KORNMAN, K. S. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. **J Periodontol**, v. 89, n. January, p. S159--S172, 2018.

TONETTI, M. S.; VAN DYKE, T. E. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: Consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. **J Clin Periodontol**, v. 40, n. SUPPL. 14, p. S24–S29, 2013.

TSIOUFIS, C. et al. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. **Atherosclerosis**, v. 219, n. 1, p. 1–9, nov. 2011.

WADDINGTON, R. J.; MOSELEY, R.; EMBERY, G. Reactive oxygen species: A potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. **Oral Dis**, v. 6, n. 3, p. 138–151, 2000.

WANG, J. et al. Alcohol consumption and risk of periodontitis: a meta-analysis. **J Clin Periodontol**, vol.43, n.7, p.572-83, 2016.

WILLIAMS, J. et al. A systematic review of associations between non-communicable diseases and socioeconomic status within low- and lower-middle-income countries. **J Glob Health**, v. 8, n. 2, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status reports on noncommunicable diseases 2010**. Geneva: WHO, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health for the worlds's adolescents: a second chance in the second decade**. Geneva: WHO, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable diseases: the slow-motion disaster**. Geneva: WHO, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation**. Geneva: 2000.

YU, Y.H. et al. Cardiovascular risks associated with incidente and prevalent periodontal disease. **J Clin Periodontol**, vol. 42, n.1, p.21-28, 2015.

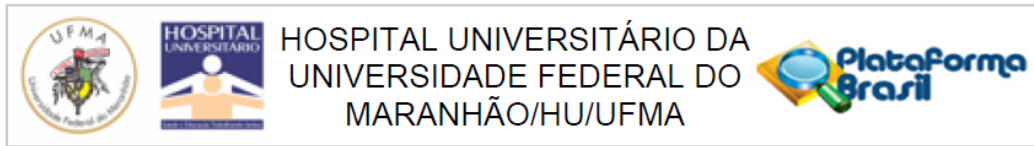
ZAMIR, M. Fractal dimensions and multifractality in vascular branching. **J Theor Biol**, v. 212, n. 2, p. 183–190, set. 2001.

ZEBEKAKIS, P. E. et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. **J Hypertens**, v. 23, n. 10, p. 1839–1846, 2005.

ZHENG, X.T. et al. Periodontal disease and carotid atherosclerosis: A meta-analysis of 17,330 participants. **Int J Cardiol**, vol.203, p.1044-51, 2016.

ZOELLNER, H.; CHAPPLE, C.C.; HUNTER, N. Microvasculature in gingivitis and chronic periodontitis: disruption of vascular networks with protracted inflammation. **Micros Res Tech**, vol.56, p.15-31, 2002.

ANEXO A – APROVAÇÃO DA PESQUISA PELO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Determinantes ao longo do ciclo vital da obesidade, precursores de doenças crônicas, capital humano e saúde mental - Uma contribuição das coortes de nascimento de São Luís para o SUS

Pesquisador: ANTÔNIO AUGUSTO MOURA DA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49096315.2.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Departamento de Ciência e Tecnologia

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.302.489

ANEXO B – NORMAS DA REVISTA EUROPEAN HEART JOURNAL

1. Scope of the Journal

The *European Heart Journal* (EHJ) is an international, peer-reviewed journal, engaged in publishing the highest quality material, both clinical and scientific, on all aspects of Cardiovascular Medicine. It is an official Journal of the European Society of Cardiology (ESC) and is published 48 times a year. It includes articles related to research findings, technical evaluations, and clinical reviews. It also provides a forum for the exchange of information on all aspects of Cardiovascular Medicine, including educational issues.

1.1 Publication Ethics and Malpractice Statement

European Heart Journal and Oxford University Press are members of the Committee on Publication Ethics (COPE). This journal follows the guidance provided in COPE's Core Practices. The journal also subscribes to the International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly work in Medical Journals. The journal expects all parties involved in the publication of content in *European Heart Journal* (the publisher, editors, authors, and reviewers) to follow these guidelines on best practice and publication ethics. The Editors are further supported by the ESC Journal Family Ethics Committee.

2. Preparation of manuscripts

2.1 Article categories

Manuscript Type	General Information	Parameters	Figures	Tables	Misc.
Clinical Research Article	Innovative game-changing original clinical studies that significantly advance the field in the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. (case studies and reports not accepted).	<5000 words (excl. references, figure legends and tables) Up to 40 authors Graphical abstract*	✓	✓	Only up to 30 references will be published; if more references are submitted, the reference list will be published online only.
Meta-analysis	Innovative meta-analyses, in particular in controversial areas, which significantly advance the field in the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular diseases	<5000 words (excl. references, figure legends and tables) Up to 40 authors	✓	✓	Only up to 30 references will be published; if more references are submitted, the reference list will be published online only.
Translational Research article	Preclinical studies with relevant clinical implications, that are translatable to human disease. A Translational Perspective (up to 100 words) describing the value of the work in clinical operations is also required.	<5000 words (excl. references, figure legends and tables) Up to 40 authors	✓	✓	Only up to 30 references will be published; if more references are submitted, the reference list will be published online only.
State of the Art Review	Scholarly, comprehensive clinical and translational reviews of a timely topic of high relevance to the cardiovascular community, aiming to summarize and critically evaluate research in the field. Typically by invitation only, but proposals from known authorities will be considered.	<5000 words (excl. references, figure legends and tables) Graphical abstract* Up to 40 authors	✓	✓	Only up to 50 references will be published; if more references are submitted, the reference list will be published online only.
Editorial	By invitation only.	<1500 words max 15 references one figure or table Graphical abstract* Up to 3 authors	✓	✓	-
Viewpoint	Brief opinion pieces authored by leading experts in the field, covering a wide range of provocative topics, typically challenging current dogma or discussing a controversial issue, thus stimulating discussion.	<1500 words max 15 references one figure or table Graphical abstract* Up to 3 authors	✓	✓	-

Debate Article	These articles reproduce the format utilized in the ESC annual meeting. One statement is proposed on a hot and controversial topic and the authors write in favour (pro) or against (contra) the proposed statement. The debates are preceded by an introduction written by a member of the Editorial Board.	<5000 words (excl. references, figure legends and tables)	✓	✓	Only up to 50 references will be published; if more references are submitted, the reference list will be published online only.
Special article	Typically, these include position and consensus documents proposed by working groups, associations and task forces, and other papers not covered by the other article categories.	<5000 words (excl. references, figure legends and tables) Graphical abstract*	✓	✓	Only up to 50 references will be published; if more references are submitted, the reference list will be published online only.
Discussion Forum	An opportunity for readers to submit in-depth letters on Clinical Research articles published in EHJ in the last 6 months. We encourage our readers to discuss all other articles via Twitter (or other social media platforms). Contributions should strike a constructive, professional and polite tone. No original data should be presented.	<500 words (excl. references) One figure or table (if informative) Up to 5 references (incl. the reference of the discussed paper). Up to 3 authors	✓	✓	Authors of the discussed paper will be invited to reply to the discussion forum article if it is accepted for publication.
Cardiovascular Flashlight	Striking and illustrative clinical images depicted by electrocardiograms, echocardiograms, tomography images, X-rays, or pathology specimens. See 'Further guidance' below.	<250 words (excl. references) Up to 3 authors	✓	✗	Images in this category may be published on the cover of the Journal.
Case Reports	The Journal does not accept case reports. However, case reports can be submitted to European Heart Journal - Case Reports – an Open Access journal that publishes high quality, educationally valuable case reports, images, and quality improvement projects in all aspects of cardiology. See the Instructions to Authors of this journal for more information.	N/A	N/A	N/A	N/A
CardioPulse	By invitation only	<1000 Max 10 references Up to 4 authors Up to 1 figure, image or video	✓	✗	These papers are invite only. EHJ welcomes suggestions for CardioPulse content. Please email cardiopulse.ehj@unicatt.it

Graphical abstracts:

For Clinical Research and Translational Research article categories, the European Heart Journal strongly encourages all authors to submit a graphical abstract as part of the article, in addition to the text abstract. More information can be found under Manuscript Preparation. Graphical abstracts serve to enhance the impact and engagement of your article and may appear on the front cover of the EHJ.

For Clinical Research and Translational Research article categories, the *European Heart Journal* strongly encourages all authors to submit a graphical abstract as part of the article, in addition to the text abstract. More information can be found under Manuscript Preparation. Graphical abstracts serve to enhance the impact and engagement of your article and may appear on the front cover of the EHJ.

Authors of Clinical Research and Translational Research articles are advised to provide a structured Graphical abstract. This includes the following parts:

Key question(s) – up to 40 words

Key findings(s) – up to 40 words

Take-home message(s) – up to 40 words

Graphical abstract

Authors of State of the Art Reviews and Editorials are advised to provide the Graphical Abstract only

EHJ has created a template, which can be downloaded from the Structured Graphical Abstracts Template. The completed structured graphical abstract should be submitted at first submission or revise stage.

Further guidance for Cardiovascular Flashlights:

Images should be submitted as one figure, with separate designated panels, as required

While the image may consist of individual panels, its outer perimeter should exhibit a 1:1 aspect ratio

The clinical message contained in the picture should be amplified in a 250-word description (no references), which will be included with the image

The image should be submitted with the names of no more than four authors

With your submission, authors are required to provide a short abstract (ca 30 words) for administrative reasons and a short title

Authors are encouraged to include videos (formats: avi or mp4) with the submission, which can be published in the article. If a video is submitted, a still image must also be provided for the printed article

It is the Journal's editorial policy not to accept case studies or reports

2.2 Authorship

All individuals listed as authors should qualify for authorship and should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. Authors included in the manuscript should meet all of the following conditions: 1) substantial contributions to the conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) final approval of the version to be published. Any other contributors to the work who do not qualify for authorship should be listed in an acknowledgement section. For further information about authorship, please refer to the ICMJE guidelines.

Conflict of interest: All authors must declare any potential conflicts of interest. The Journal requires;

An International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) disclosure of potential conflicts of interest (COI) form to be submitted for each author. All completed ICMJE forms must be received when a revised manuscript is submitted. Each form must have the author's surname in the document name. Forms must be submitted even if there is no conflict of interest. It is the responsibility of the corresponding author to ensure that all authors adhere to this policy.

A Conflict of Interest statement to be included under the "Disclosure" header in the submitted manuscript. This paragraph should contain all information in the summary section of the completed ICMJE form (this can be copy and pasted directly), plus any information from the 'Comments' section of the form that is not incorporated into the summary. If no conflict exists, please state that 'The Author(s) declare(s) that there is no conflict of interest'.

A detailed definition of conflicts of interests can be found here.

Author Responsibility Information: The corresponding author is responsible for completing the Author Responsibility Information which can be found in the "Additional Information" section of the submission process in the EHJ Editorial Manager online submission system. This information must be completed by the corresponding author and it stipulates the roles and responsibilities of each individual author who contributes to the submission. This information is required for submission.

Registration of clinical trials: All clinical trials, in particular those involving pharmaceuticals, devices, or aspects relating to nutrition, should be registered prospectively in publicly accessible databases (Clinical Trials and Clinical Trials Register), and the paper should include registration numbers and the name of the register. EHJ requires clinical trials to be reported according to CONSORT guidelines.

Animal experimentation: EHJ aims at detailed and high quality reporting of animal experiments and suggests authors follow the ARRIVE guidelines when preparing their manuscript. Authors may be required to provide evidence that they obtained ethical and /or legal approval prior to conducting the research.

Author Queries: Authors may send queries concerning the submission process, review process, and journal procedures to eurheartj@zh.ch. After the manuscript has been prepared in accordance with the Instructions to Authors, please go to the online submission system. First-time users must click "Register" on the navigation menu at the top of the screen. The system will send an automatic e-mail with the user name and password. Detailed guidelines for authors and reviewers are available at the submission site.

2.3 Manuscript Preparation

Word Count: All submitted manuscripts must not exceed 5000 words (or for Viewpoints 1500 words, Editorials 1500 words and Discussion Forum contributions 500 words), excluding tables, figure legends, and references. The number of tables and figures should be appropriate to the manuscript content and should not be excessive in number.

Style and spelling: Oxford English spelling should be used. Authors whose first language is not English are requested to have their manuscripts checked carefully before submission. This will greatly help expedite the review process by helping to ensure that the academic content of the paper is fully understood by journal editors and reviewers. There are many specialist language editing companies that offer editing services and you can use any of these. Authors are liable for all costs associated with such services.

Abbreviations: Standard SI units of measurement should only be used.

Sections of the manuscript: Clinical and Basic Science papers should be divided into the following sections: (1) Title page, (2) Abstract and Keywords, (3) Translational Perspective (translational aspects; applicable only for Basic Science papers), (4) Introduction, (5) Methods, (6) Results, (7) Discussion, (8) Acknowledgements, (9) References, (10) Figure legends, (11) Appendices, (12) Text tables, (13) Figures, and (14) Supplementary files (if any).

General format: Prepare the manuscript text using a Word processing package (save in .doc format). Submission of PDF text files is not permitted. Manuscripts should be double-spaced, including text, tables, legends, and references. Each page should be consecutively numbered and all pages must contain line numbers that restart at each page. Please avoid footnotes; use instead, and as sparingly as possible, parentheses within brackets. Enter text in the style and order of the journal. Type references in the correct order and style of the journal (see Reference Format below). Type unjustified, without hyphenation, except for compound words, and type headings in the style of the journal. Use the TAB key once for paragraph indents. Where possible, use Times New Roman for the text font and Symbol for the Greek and special characters. Use the word processing formatting features to indicate Bold, Italic, Greek, Maths, Superscript, and Subscript characters. Clearly identify unusual symbols and Greek letters. Differentiate between the letter "O" and zero, and the letter "I" and the number 1. Mark the approximate position of each figure and table. Check the final copy of your paper carefully since any spelling errors may be retained in a typeset version.

Title page: The title page should include the following: (1) the title, (2) the name(s) of authors, (3) the institution(s) where the work was performed, (4) the position, institution, and location of all authors, (5) the telephone number, fax number, and e-mail address of the corresponding author, (6) the institutional affiliations of the authors (including corporate appointments) should be acknowledged in a footnote.

Abstract: All abstracts must be restricted in length to 250 words and should also be submitted as a separate file (for administrative purposes only). The abstract should be formatted with the following headings: (1) Aims, (2) Methods and Results, (3) Conclusion, (4) Keywords. A maximum of six keywords may be submitted.

Translational Perspective (for Basic Science papers only): A clinical summary of ca 100 words to provide the reader with a brief take-home message on relevant translational aspects for clinical applications. In the event of publication, this summary will appear below the abstract in both the online and print versions of the journal. It will also be included in the electronic Table of Contents sent to readers.

Tables: Tables should be typed with double spacing, but minimizing redundant space, and each table should be uploaded as a separate file. Wherever possible, tables should be submitted in portrait - as opposed to landscape - layout. Each table should be numbered in sequence using Arabic numerals. Tables should also have a title above and an explanatory footnote below.

Figures: Figures should be limited to the number necessary for clarity and must not duplicate data given in tables or in the text. Standard submissions should have no more than 8 total figures and tables. Any number exceeding this should be designated as supplementary online-only material. They must be suitable for high quality reproduction and should be submitted in the desired final printed size so that reduction can be avoided. Figures should be no larger than 125 (height) x 180 (width) mm (5 x 7 inches) and should be submitted under the respective header ("Figure") and in files separates from that of the main manuscript.

Graphical Abstract: Authors of Clinical Research Articles, State of the Art Reviews, Viewpoints, Special Articles and Editorials are required to submit a graphical abstract as part of the article in addition to the text abstract. The graphical abstract should be submitted with the initial submission of the article. Graphical abstracts serve to enhance the impact and engagement of your article and may appear on the front cover of the EHJ. The graphical abstract should clearly summarize the focus and findings of the article and will be published at the beginning of the contribution. This can be one of the key images/figures/graphs of the article. The graphical abstract should be

submitted for peer review as a separate file under the respective header. The file should be clearly named, e.g. graphical_abstract.tiff. Guidance on appropriate file formats and resolution for graphics can be found here. Graphical abstracts must be submitted in landscape format.

'*One-sentence Summary*': short non-technical summary stating the novelty of the article in simple language. Please use the third person, not first person (i.e. do not use 'I' or 'we').

Electronic submission of figures: Figures should be saved in TIFF format at a resolution of at least 300 pixels per inch at the final printed size for colour figures and photographs, and 1200 pixels per inch for black and white line drawings. While some formats can be converted into TIFFs by the publisher, conversion may alter the tones, resolution and contrast of the image. Digital colour art should be submitted in CMYK rather than RGB format, since the printing process requires colours to be separated into CMYK, and this conversion can alter the colour intensity and brightness. Please keep in mind that colours can appear differently on different screens and printers.

Photographs: Photographs should be of sufficiently high quality, i.e. JPG or TIFF formats with a minimum file size of 1 MB, and 300 dpi. Please ensure that the photographs are of high quality with respect to detail, contrast, and low noise, to enable them to withstand loss of contrast and detail inherent in the printing process.

EHI does not charge for colour figures

Line drawings: Please provide these as clear, sharp illustrations, suitable for reproduction as submitted. All labeling should be on the original. Faint and grey shading or stippling will be lost upon reproduction and should be avoided. If a figure has various shadings, please ensure that it is easy to differentiate between them, using standard shadings (see the hard copy of the journal for examples). There should be sufficient white space between lines and dots to ensure the areas will not fill in and look grey. If stippling is used, this should be made up of clear black dots with visible white space between them. Ensure that the size of the lettering is in proportion with the overall dimensions of the drawing. Ideally, the drawings should be submitted in the desired final printed size to avoid reduction. If submitting line drawings, which require reduction, please check that the lettering will be clearly legible after the drawing has been reduced to the size at which it will be printed. After reduction, letters should not be smaller than 2 mm in height.

Videos: Videos can now be published in the online article with a still image of the video appearing in the print version. Authors should submit videos in mp4 or avi format. Still images to be used in the article must be provided and should represent as best as possible the main subject of the video. Video files should be clearly named as video 1, video 2 etc, and still images should be named 'video 1 still image'. Any supplementary videos not published in the article should be uploaded as supplementary data (see Supplementary Data).

Figure and video legends: These should be on a separate, numbered manuscript sheet grouped under the heading "Legends" on a separate sheet of the manuscript after the References. Define all symbols and abbreviations used in the figure. Common abbreviations and others in the preceding text should not be redefined in the legend.

Acknowledgements: Substantive contributions of individuals should be noted in an Acknowledgements section and entered before the Conflict of Interest (COI) statement.

Declaration of Helsinki: The authors should state that their study complies with the Declaration of Helsinki, that the locally appointed ethics committee has approved the research protocol and that informed consent has been obtained from the subjects (or their legally authorized representative).

Meta-Analysis/Systematic Review - Additional Instructions: If your research is a systematic review or meta-analysis, the Editors recommend that it be registered on the PROSPERO platform. For meta-analyses, please provide in a separate table - either in the manuscript or supplementary appendix - a summary of the included studies with the following information:

Study Name (with reference to bibliography)

Publication Year

Study Design

Sample Size

Inclusion Criteria

Exclusion Criteria

Follow-up period

Primary Outcomes

Secondary Outcomes

The link to the public trial registry, if applicable.

2.4 Reference format

References should be identified in the text by Arabic numerals and numbered in the order cited. All references should be compiled at the end of the article in a Vancouver-like style (i.e. author-number system), although complete information should be given for each reference, including the title of the article, abbreviated journal title, and page numbers. The most significant change from the Vancouver style is that all authors should be listed, i.e. "et al" should not be used.

Personal communications, manuscripts in preparation, and other unpublished data should not be cited in the reference list but may be mentioned in parentheses in the text. Authors should obtain permission from the source

to cite unpublished data. Titles of journals should be abbreviated in accordance with Medline. If a journal is not listed in Medline, its name should be written out in full.

Article citation example:

Schroeder S, Baumbach A, Mahrholdt H. The impact of untreated coronary dissections on the acute and long-term outcome after intravascular ultrasound guided PTCA. *Eur Heart J* 2000;21:137-145.

Book citation example:

Nichols WW, Rourke MF. *Aging, High Blood Pressure and Disease in Human*. 3rd ed. London/Melbourne: Lea and Febiger; 1990.p91–101.

Chapter citation example:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger; 1990. p398-420.

Webpage citation example:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. *eJIFCC* 14. <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> (28 May 2004)

Where the date in parenthesis refers to the access date.

Conference Proceedings Example:

Koza JR 23-O derivatives of OMT: highly active against *H. influenzae*. In: *Programs and Abstracts of the Forty-third Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, 2003*. Abstract F-1187, p.242. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.

Lecture Series Example:

Koza JR The craft and career of writing (lecture, Northwestern University, Evanston, IL, April 26, 2000).

Unpublished Material:

Citation: Personal communication: (J. Bloggs, personal communication).

2.5 Statistics

The application of adequate statistical methods is a prerequisite for publication in the EHJ (for a basic statement see 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals', *Ann Intern Med* 1997 126: 36-47). The rationale of the EHJ regarding the statistical methods applied is 'Be as simple as possible, but as sophisticated as needed'. For example, clinical trials with their formalized framework must meet more specific statistical standards than pathophysiological studies. Please follow this link for a summary of relevant points (and pitfalls) regarding study design, analysis and reporting. For studies with a sophisticated design, the collaboration of a professional statistician is recommended.

2.6 Permissions information

If illustrations or figures are to be duplicated from previously published work, written permission must be obtained from both the publisher and the author, and a credit line indicating the source must be added in the relevant Figure Legend. If text material (250 to 300 words) is to be reproduced from published sources, written permission is required from both publisher and author. For shorter quotations, it is sufficient to add a bibliographic credit. Letters containing reprint permission for the reproduction of either text or illustrations must be included in the manuscript upload. Please indicate if it was not possible to obtain permissions.

If all illustrations and figures in the manuscript are original, have not been previously published and therefore do not require permission to reproduce, please include the following statement in the file uploaded for Permissions Information: "The authors do hereby declare that all illustrations and figures in the manuscript are entirely original and do not require reprint permission."

2.7 Supplementary data

Supporting material that is not essential for inclusion in the main text of the manuscript, but would benefit the reader, can be made available as online-only content. The material should not be essential to understanding the conclusions of the paper, but should contain data that is additional or complementary and directly relevant to the article content. Such information might include more detailed methods, extended data sets/data analysis, list of investigators, or additional figures.

All supplementary data must be provided in suitable electronic formats (more information). All material to be considered as Supplementary data must be submitted at the same time as the main manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been accepted for publication. Please ensure that the material intended as Supplementary data is clearly indicated as such upon submission and is referred to in the main manuscript, where necessary.

2.8 Sources of funding

Details of all funding sources for the work in question should be given in a separate section entitled 'Funding'. This should appear before the 'Acknowledgements' section.

The following rules should be followed:

The sentence should begin: 'This work was supported by ...'

The full official funding agency name should be given, i.e. 'the National Cancer Institute at the National Institutes of Health' or simply 'National Institutes of Health' not 'NCI' (one of the 27 sub-institutions) or 'NCI at NIH' (full RIN-approved list of UK funding agencies)

Grant numbers should be complete and accurate and provided in brackets as follows: '[grant number ABX CDXXXXXX]'

Multiple grant numbers should be separated by a comma as follows: '[grant numbers ABX CDXXXXXX, EFX GHXXXXXX]'

Agencies should be separated by a semi-colon (plus 'and' before the last funding agency)

Where individuals must be specified for certain sources of funding, the following text should be added after the relevant agency or grant number 'to [author initials]'

An example is given here: 'This work was supported by the National Institutes of Health [P50 CA098252 and CA118790 to R.B.S.R.] and the Alcohol & Education Research Council [HFY GR667789]. Oxford Journals will deposit all NIH-funded articles in PubMed Central. Authors must ensure that manuscripts are clearly indicated as NIH-funded using the guidelines above.

Crossref Funding Data Registry: In order to meet your funding requirements, authors are required to name their funding sources, or state if there are none, during the submission process. For further information on this process or to find out more about CHORUS, visit the CHORUS initiative.

2.9 Availability of Data and Materials

Where ethically feasible, the *European Heart Journal* strongly encourages authors to make all data and software code on which the conclusions of the paper rely available to readers. Authors are required to include a Data Availability Statement in their article.

We suggest that data be presented in the main manuscript or additional supporting files, or deposited in a public repository whenever possible. Information on general repositories for all data types, and a list of recommended repositories by subject area, is available on the Research Data Policy page.

Data Availability Statement

The inclusion of a Data Availability Statement is a requirement for articles published in the *European Heart Journal*. Data Availability Statements provide a standardised format for readers to understand the availability of data underlying the research results described in the article. The statement may refer to original data generated in the course of the study or to third-party data analysed in the article. The statement should describe and provide means of access, where possible, by linking to the data or providing the required unique identifier.

More information and example Data Availability statements.

Data Citation

The *European Heart Journal* supports the Force 11 Data Citation Principles and requires that all publicly available datasets be fully referenced in the reference list with an accession number or unique identifier such as a digital object identifier (DOI). Data citations should include the minimum information recommended by DataCite: [dataset]* Authors, Year, Title, Publisher (repository or archive name), Identifier

*The inclusion of the [dataset] tag at the beginning of the citation helps us to correctly identify and tag the citation. This tag will be removed from the citation published in the reference list.

2.10 Reporting Demographic Information for Study Participants

The *EHR* adopts the definitions of sex and gender proposed by the *Institute of Medicine Report, the United States National Institutes of Health* and the *Canadian Institutes of Heart Research*.

De-identified information on demographics (e.g. age, sex, race/ethnicity, and/or socioeconomic indicators) should be described where available. This information should be placed in the methods and/or results section of the main article and/or supplement. Authors are required to explain demographic variables that have been collected and are not included.

Lack of compliance will not prevent the publication of the manuscript, but it will be disclosed similarly to conflict of interest disclosures.

Sex stratified data should be uniformly provided (in the work when relevant, in the Appendix or Cloud when not), and codified in the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) disclosure form.

Further information can be found in the *Sex and Gender Equity in Research* (SAGER) guidelines.

3. Review of manuscripts

3.1 Standard Review Process

All manuscripts submitted to the *EHR* will be assessed by the Editorial Board. Some manuscripts will be returned to authors at this stage if they are deemed more appropriate for another journal, if the paper fails to meet submission requirements, or if they are deemed to have insufficient priority. Submissions that advance in the publication process will undergo appropriate peer review, and all papers provisionally accepted for publication will undergo a detailed statistical review.

3.2 Fast Track Review Process

Please note: Fast Track petitions are only considered for original research contributions.

To petition for fast track review status, corresponding authors must send their manuscript by e-mail to: fasttrack.eurheartj@zhh.ch, ensuring that the manuscript adheres to the EHJ's Instructions to Authors. An accompanying cover letter should detail why the authors deem the manuscript suitable for fast track review. All files accompanying the petition should be attached individually (no ZIP file). The Editorial Board will decide as to whether the manuscript is suitable for fast track or regular review. When petitioning for fast track review, corresponding authors *should not* enter their manuscripts simultaneously as regular submissions.

The Editorial Office will communicate within 48 hours whether or not the fast track review process has been approved. Alternately, the submission may be considered in a standard review process. Please note that fast track review does not in any way guarantee acceptance of the manuscript.

The EHJ Editorial Office will notify the corresponding authors if their manuscript has been selected for Fast Track review. At this time they must then submit the manuscript in its entirety in the Editorial Manager system and notify the EHJ Editorial Office immediately after submission (eurheartj@zhh.ch). The article type will then be converted into a Fast Track and reviewers will be invited. For manuscripts entering fast track review, the initial Editorial decision will be made within 5 consecutive days. If provisionally accepted, a revised manuscript must be returned to the EHJ Editorial Office as stipulated in the relevant decision letter. If the manuscript is accepted for publication, it should be published online 10 days after acceptance and in print as soon as possible, provided galley proofs are returned to the publisher within 48 hours. The corresponding authors will receive a 'Welcome to Oxford Journals' email, which will notify them of the DOI of their paper and contain a link to the online license to publish, which must be completed before the paper can be published.

3.3 Appealing a Decision

If you have reason to believe that the review process or final decision has not been fair or well-informed, you may submit an appeal via email to the Editorial Office (eurheartj@zhh.ch). The appeal should be provided in a word document as an attachment to the email and should not exceed 2 pages.

Appeals can be submitted within 1 month of the final decision on the manuscript. Appeals received after this date will not be considered. Please note that the Journal does not consider appeals for manuscripts that were rejected without peer review.

The appeal should include:

Author name

Manuscript title

Manuscript ID

An explanation regarding why you feel that the decision was unfair or not merited.

Specific comments in relation to the reviewer reports

Email and contact details

The appeal will be considered carefully by the Editor-in-Chief and Editorial Board at *European Heart Journal*. The Journal will endeavour to respond as quickly as possible. Please note that we will consider one appeal per manuscript.

4. Other manuscript processing

4.1 Manuscript transfer within the ESC Journal Family

Oxford University Press (OUP) and the European Society of Cardiology (ESC) have introduced a means for transfer of manuscripts among the ESC family journals. Authors submitting to the EHJ will be given the opportunity to indicate whether or not their manuscript could be considered for transfer to a specialty journal if the EHJ is unable to consider their manuscript further.

If authors agree during the upload process to have their manuscript transferred, and the manuscript is henceforth approved for transfer, there will be no need for re-submission and any reviewer comments will be transferred, resulting in a reduced time to a decision. Please follow this link for more information.

5. Manuscript Acceptance

5.1 Copyright Information

It is a condition of publication in the EHJ that authors grant an exclusive licence to the ESC. This ensures that requests from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and thus ensures that the article is disseminated as widely as possible. As part of the licence agreement, authors may use their own material in other publications, provided the EHJ is acknowledged as the original place of publication, and Oxford University Press (OUP) is notified in writing in advance. Upon receipt of accepted manuscripts at OUP, authors will be invited to complete an online licence to publish form.

Please note that by submitting an article for publication, OUP will retain the email address of the corresponding author for the purpose of further communication regarding the article. In the event of a change of personal information, OUP must be informed immediately. Upon acceptance for publication, OUP will contact the corresponding author directly. Please note that OUP does not retain copies of rejected articles. Please add eurheartj.oup@kwglocal.com to your safe senders list to avoid key emails about the publication of your article potentially going into your spam folder.

5.2 Proofs

Page proofs will be submitted to the corresponding author electronically. These should be checked thoroughly for any changes or typographic errors.

It is the publisher's intent to review and correct the proofs and publish the accepted work as soon as possible. To achieve this, it is mandatory that all corrections are returned to OUP within 3 days. Subsequent additional corrections will not be possible, hence please ensure that all amendments are marked up comprehensively in the proofs.

5.3 Publication embargos

If authors have embargos on papers, for example, if they are presenting their research results at a subsequent conference, publication can be delayed accordingly. Authors should include a note in the cover letter at submission, and also when returning proofs, about the embargo and the exact date and time the paper can be published.

The European Society of Cardiology may promote and make available to certain parties the finalised version of an article shortly prior to publication in the journal.

5.4 Media Activity

In the event of manuscript acceptance, the authors may elect to issue a press release. In this case, please contact the publisher, OUP (wordmason@mac.com) or the ESC (press@escardio.org), copying the EHJ Editorial Office (eurheartj@zh.ch) in all correspondence.

5.5 Open access option for authors

EHJ offers the option of publishing under either a standard licence or an open access licence. Please note that some funders require open access publication as a condition of funding. If you are unsure whether you are required to publish open access, please do clarify any such requirements with your funder or institution.

Should you wish to publish your article open access, you should select your choice of open access licence in our online system after your article has been accepted for publication. You will need to pay an open access charge to publish under an open access licence.

Details of the open access licences and open access charges.

OUP has a growing number of Read and Publish agreements with institutions and consortia which provide funding for open access publishing. This means authors from participating institutions can publish open access, and the institution may pay the charge. Find out if your institution is participating.

Third-Party Content in Open Access papers

If you will be publishing your paper under an Open Access licence but it contains material for which you do not have Open Access re-use permissions, please state this clearly by supplying the following credit line alongside the material:

Title of content

Author, Original publication, year of original publication, by permission of [rights holder]

This image/content is not covered by the terms of the Creative Commons licence of this publication. For permission to reuse, please contact the rights holder.

5.6 Preprint policy

Authors of original research and review articles, excluding ESC Guidelines, retain the right to make an Author's Original Version (pre-print) available through various channels, and this does not prevent submission to the Journal provided that the following conditions are met:

During submission, authors must acknowledge pre-print server deposition and provide any associated accession numbers or DOIs; Versions of a manuscript that have been altered as a result of the peer review process may not be deposited; The pre-print version cannot itself have been indexed in MEDLINE or PubMed;

Upon publication, authors are responsible for updating the archived pre-print with a DOI and link to the published version of the article. Should the paper be accepted and published in the Journal, the authors are required to update the status of any preprint, including your published paper's DOI, as described on our Author Self-Archiving policy page. The Journal DOI should be considered as the one representing this published work in all credits, citation, and attribution. Sharing of data from manuscripts that are under review or accepted but not yet published is expressly forbidden, unless permission is received from the Journal Editorial Office.

For further information see our Online Licensing, Copyright and Permissions policies.

5.7 Self-archiving and post-print policy

Authors of all article types, excluding ESC Guidelines, may enter their Accepted Manuscript (post-print) in PubMedCentral, other subject repositories, or institutional repositories so long as it is clearly stipulated that public availability be delayed by 12 months after the first online publication. For further details on this policy, please visit: Author Self-archiving Policy.

5.8 Online access and offprints

Details of free online access will be sent to the corresponding author, who may then circulate them to co-authors. Offprints can be claimed using the Oxford Journals Author Services site, and the corresponding author will receive a link when the paper enters production. Late orders submitted after the journal is in press are subject to increased prices.