

**DOENÇA PERIODONTAL EM PACIENTES CARDIOPATAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**PERIODONTAL DISEASE IN CARDIAC PATIENTS: A LITERATURE REVIEW**

**Ana Carolina Olmo Magalhães**

Discente do curso de odontologia- Faculdade Alfa Unipac de Teófilo Otoni/MG,  
Brasil. E-mail: olmocarolana.16@gmail.com

**Ananda Alves Santana**

Discente do curso de odontologia- Faculdade Alfa Unipac de Teófilo Otoni/MG,  
Brasil. E-mail: anandaalves015@gmail.com

**Beatriz Lauer Pena Figueiró**

Discente do curso de odontologia- Faculdade Alfa Unipac de Teófilo Otoni/MG,  
Brasil. E-mail: lauar1502@gmail.com

**Murilo Rocha Rodrigues**

Graduado em Odontologia pela Universidade Federal de Juiz de Fora, campus  
GV. Especialista em Implantodontia pelo Instituto Advances- São José dos  
Campos. Mestre em Odontologia Restauradora pelo Instituto de ciências e  
tecnologia de São José dos Campos-UNESP.  
E-mail: murilorrodrigues@outlook.com

**Resumo**

A periodontite, uma doença inflamatória crônica oral, demonstrou estar associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Múltiplas teorias foram propostas para explicar essa associação, incluindo a ação direta de microorganismos periodontais, fenômenos imunológicos e mecanismos genéticos compartilhados. A inflamação desempenha um papel significativo em ambas as condições, contribuindo para a progressão da aterosclerose e para a instabilidade das placas ateroscleróticas. Embora o tratamento da doença periodontal possa ajudar na prevenção das doenças cardiovasculares, são necessários mais estudos para entender completamente essa relação complexa e para orientar estratégias de prevenção e tratamento eficazes. A colaboração interdisciplinar entre profissionais de saúde bucal e cardiologistas é fundamental para abordar essas condições comórbidas e reduzir seu impacto na saúde pública.

**Palavras-chave:** Periodontite; Doenças Cardiovasculares; Inflamação; Saúde Bucal.

## Abstract

Periodontitis, a chronic inflammatory oral disease, has been shown to be associated with the development of cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. Multiple theories have been proposed to explain this association, including the direct action of periodontal microorganisms, immunological phenomena, and shared genetic mechanisms. Inflammation plays a significant role in both conditions, contributing to the progression of atherosclerosis and the instability of atherosclerotic plaques. Although treatment of periodontal disease may help prevent cardiovascular diseases, further studies are needed to fully understand this complex relationship and to guide effective prevention and treatment strategies. Interdisciplinary collaboration between oral health professionals and cardiologists is essential to address these comorbid conditions and reduce their impact on public health.

**Keywords:** Periodontitis, Cardiovascular Diseases, Inflammation; Oral Health.

## 1. Introdução

A inter-relação entre saúde bucal e condições sistêmicas têm sido amplamente debatida na comunidade científica. As infecções bucais, especialmente as doenças periodontais, destacam-se como importantes contribuintes para o agravamento e surgimento de outras enfermidades devido à sua natureza infecciosa e inflamatória persistente (ARREGOCES et. al, 2014).

As doenças cardiovasculares são particularmente associadas a pacientes com periodontite. As doenças periodontais englobam processos inflamatórios de origem bacteriana e infecciosa, afetando tanto o periodonto de proteção quanto o periodonto de inserção. Elas podem estar ligadas a fatores sistêmicos e/ou locais, sendo caracterizadas por inflamação gengival e perda óssea (ARREGOCES et. al, 2014).

O aumento do número de bactérias na cavidade oral provoca uma resposta inflamatória e uma grande produção de mediadores inflamatórios como as interleucinas (IL) e fator de necrose tumoral (TNF), assim como a proteína C-reativa (PCR). Produzida no fígado, a PCR é encontrada principalmente na fase aguda de determinadas doenças e pode ser considerada um marcador para as doenças cardiovasculares, ainda que inespecífico (SOUZA et. al, 2006).

As doenças cardiovasculares (DCVs) representam uma das principais razões para óbito em escala global. Elas se manifestam primariamente como infarto do miocárdio e derrames cerebrais, com uma incidência mais elevada observada em pessoas com idades compreendidas entre 50 e 70 anos (MANSUR, 2011; RIBEIRO, 2012).

A aterosclerose, considerada uma das causas primárias das doenças cardiovasculares, possui aspectos inflamatórios em seu processo e marcadores pró-inflamatórios são produzidos, destacando-se a Interleucina 6 (IL-6), o TNF e a

PCR que poderiam atuar, mesmo que de modo inespecífico, como indicadores de risco para as doenças cardiovasculares. A inflamação desempenha um papel de significância em todos os estágios de desenvolvimento da lesão aterosclerótica e a natureza infecciosa e/ou inflamatória das doenças periodontais parecem ratificar a hipótese de envolvimento destas doenças com a formação da placa ateromatosa (TELLES, 2011).

A literatura científica apresenta evidências que ligam a doença periodontal às doenças coronárias por meio da ativação da via de coagulação, estimulada pela PCR, que está intimamente ligada à disfunção do endotélio vascular. Isso leva à produção de fator tecidual por monócitos e macrófagos, resultando em um aumento na coagulação sanguínea. Além disso, a doença periodontal estimula a cascata do sistema complemento, intensificando ainda mais o processo inflamatório (BEZERRA, 2008).

Apesar de ser caracterizada como uma doença inflamatória de baixa intensidade, a periodontite crônica pode desencadear um aumento nos níveis de IL-6 e PCR no sangue. Esses fatores podem contribuir para a ocorrência de infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais (CZERNIUK et. al, 2006).

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo Geral**

Esta revisão científica busca explorar e avaliar criticamente a literatura disponível sobre a relação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- Identificar as evidências científicas que sustentam a associação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares.
- Investigar as principais hipóteses e processos biológicos que esclareçam a conexão entre infecções periodontais e eventos cardiovasculares, como aterosclerose, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.
- Analisar os estudos epidemiológicos que investigam a prevalência e os fatores de risco compartilhados entre doenças periodontais e cardiovasculares.
- Explorar as implicações do tratamento periodontal na prevenção e manejo de doenças cardiovasculares.
- Promover a compreensão da importância da colaboração interdisciplinar

entre profissionais de saúde bucal e cardiologistas para melhorar a prevenção e tratamento de doenças.

### 3. Revisão de literatura

#### 3.1. Epidemiologia das Doenças Periodontais e Cardiovasculares

Estudos epidemiológicos têm consistentemente demonstrado uma associação entre doenças periodontais, como periodontite e gengivite, e doenças cardiovasculares, incluindo aterosclerose, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (SILVA, 2007).

A periodontite é uma doença inflamatória crônica, localizada, induzida por bactérias e destrói o tecido conjuntivo e ósseo que suporta o dente (periodonto). A presença de inflamação crônica, originada de qualquer fonte, está ligada a um aumento do risco cardiovascular, e a periodontite é identificada como um possível contribuinte para essa condição inflamatória de longo prazo (BURT, 2005; SPAHR et.al, 2006).

Os infartos do miocárdio são causados, principalmente, por um bloqueio que impede o sangue de fluir para o coração ou cérebro, a causa mais comum é a formação de depósitos de gordura nas paredes internas dos vasos sanguíneos que suprem esses órgãos. Os vasos sanguíneos sofrem um processo de estreitamento e perdem parte de sua elasticidade, um fenômeno denominado aterosclerose. É uma doença sistêmica, sendo a inflamação um importante fator de risco adicional (MORSCH, 2021).

Portadores de doença periodontal crônica apresentam risco de morbidade e mortalidade maior para doenças cardiovasculares quando comparados com portadores de gengivite, mesmo em presença de outros fatores, considerando que as proteínas inflamatórias e as bactérias presentes nos tecidos periodontais podem entrar na corrente sanguínea, isso pode resultar em vários efeitos adversos no sistema cardiovascular (BARILLI et. al, 2006).

Estudos também observaram que indivíduos com menos de cinquenta anos e que sofrem de doença periodontal crônica apresentam uma probabilidade aumentada de desenvolver doenças cardiovasculares no futuro. Uma revisão da literatura conduzida por Vettore (2004) concluiu que a doença periodontal parece

Comentado [MR1]:

Comentado [AA2R1]:

estar associada a um aumento de 19% no risco de ocorrência de doenças cardiovasculares futuras.

As doenças cardiovasculares e periodontais têm em comum uma base genética de suscetibilidade e componentes comportamentais, como os hábitos relacionados à dieta, higiene prática de tabagismo, dentre outros. Ambas aumentam com o progredir da idade, ocorrem com maior frequência em pessoas com baixo nível socioeconômico e cultural, no gênero masculino, em diabéticos, em indivíduos com quadros de estresse psíquico e com importante predisposição genética (ALMEIDA et. al, 2006).

#### **4.2. Relação Doença Periodontal X Doenças Cardiovasculares**

Evidências na literatura associam a doença periodontal às doenças coronárias por meio da ativação da via de coagulação, induzida pela PCR, que está intimamente ligada à disfunção endotelial. Isso provoca os monócitos e macrófagos a produzirem fator tecidual, resultando em um aumento da coagulação sanguínea, além de estimular a cascata do sistema complemento, exacerbando ainda mais o processo inflamatório (FREITAS, 2012; TELLES, 2011). A PCR é rotineiramente utilizada para avaliação de pacientes com desordens inflamatórias. Em condições normais, seus níveis variam entre 0,25 e 0,5 mg/dl, podendo aumentar de 100 até 1000 vezes durante processos inflamatórios (BEZERRA, 2008).

Segundo Almeida et.al, 2006, existem 4 linhas de investigação que tentam elucidar essa relação:

- A primeira teoria postula que os microorganismos presentes na doença periodontal exercem uma influência direta. O principal fator responsável pela maioria dos casos das doenças cardiovasculares é a Aterosclerose. Essa é uma condição vascular progressiva caracterizada pelo espessamento da camada subintimal das artérias de médio calibre e das grandes artérias elásticas. Diversos agentes patogênicos presentes na doença periodontal foram identificados em placas de ateroma, incluindo *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans*
- A segunda teoria sugere que os processos imunológicos formam a ligação

entre as infecções periodontais e a ocorrência de eventos tromboembólicos. Em uma infecção crônica na cavidade oral, são constantemente liberados produtos bacterianos na circulação, como as endotoxinas. Estas estimulam o sistema imune liberar uma série de citocinas inflamatórias que por sua vez vão influenciar a formação de ateromas.

- Uma das hipóteses propõe a existência de um mecanismo genético compartilhado que conecta a periodontite e a aterosclerose. É evidente que a expressão da doença periodontal não depende, apenas, do fator etiológico bacteriano, o que explica pacientes com pouca placa bacteriana tendo formas graves da doença. De fato, há pacientes que demonstram uma resposta exacerbada às infecções, o que parece estar associado a variações na resposta inflamatória e imunológica, particularmente na capacidade de diferenciação dos monócitos.
- Alguns pesquisadores sugerem que a periodontite pode contribuir para o desenvolvimento de hiperlipidemia, levando ao aumento dos níveis séricos de triglicérides, colesterol total e LDL. Um estudo de caso-controle feito por Lösche et al. mostrou que a periodontite está associada à elevação de triglicérides e colesterol total no plasma, e o tratamento da periodontite reduziu significativamente a atividade sérica da fosfolipase A2 (Lp-PLA2) a qual pode ser um fator de risco cardiovascular independente.

Mesmo com tantas teorias, uma relação causal direta entre periodontite e alterações cardiovasculares ateroscleróticas ainda não está estabelecida (NORONHA, 2021). No entanto, existem duas explicações biologicamente plausíveis: 1) A periodontite, seja severa ou moderada, eleva os níveis de inflamação sistêmica, conforme demonstrado por medições da PCR e outros biomarcadores; 2) Na periodontite não-tratada, espécies bacterianas comumente encontradas nas bolsas periodontais também têm sido encontradas nas placas de ateroma. Uma conexão não direta entre periodontite e alterações cardiovasculares ateroscleróticas pode ser explicada pela presença de diversos fatores de risco compartilhados entre essas duas condições. São eles: tabagismo, diabetes mellitus, obesidade, inatividade física, história familiar das duas alterações, idade avançada e sexo (FRIEDEWAL, et.al, 2009; ACCARINI, 2006).

Dois relatórios recentes de meta-análises identificaram associações entre periodontite e doenças cardiovasculares (razão: 1,1-2,2). Diferentes marcadores substitutos para ambas as doenças, incluindo biomarcadores séricos, foram investigados. A dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial e a espessura da camada íntima-média da carótida foram, em alguns estudos, ligadas à periodontite. Também existem evidências de que a terapia periodontal intensiva pode aumentar as respostas inflamatórias e prejudicar as funções vasculares, são necessários estudos para avaliar os resultados das terapias periodontais em indivíduos com condições cardiovasculares confirmadas (Persson, 2008).

A periodontite pode contribuir para doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral em indivíduos suscetíveis. Estudos longitudinais de caso-controle e ensaios de intervenção devidamente dimensionados são necessários para identificar como a periodontite e as intervenções periodontais podem impactar as doenças cardiovasculares (BLAIZOT, 2009; JANKET, 2003).

#### **4.3. Tratamento Periodontal**

Segundo Spahr (2006) e Persson (2008), a periodontite contribui para a elevação dos níveis de PCR em pacientes com infarto agudo do miocárdio não diabéticos e não fumantes, independentemente de outros fatores de confusão. Portanto, esse achado sugere que realizando o tratamento periodontal nesses pacientes, pode-se reduzir um risco futuro em sobreviventes de infarto agudo do miocárdio.

De acordo com Scannapieco (2003), o tratamento das doenças periodontais pode desempenhar um papel importante na redução da inflamação sistêmica e na melhoria da função endotelial, que é o primeiro estágio no desenvolvimento da aterosclerose. Pesquisas indicam que existe uma relação dose-dependente, onde melhores resultados no tratamento periodontal estão relacionados a mudanças significativas nos parâmetros sistêmicos. Assim, pode-se inferir que a manutenção de uma boa saúde bucal pode ter um impacto positivo na saúde geral. No entanto, ainda são necessários mais estudos para confirmar a conexão direta entre o tratamento periodontal e a prevenção de doenças cardiovasculares (SCHAEFER, 2009).

Em uma revisão sistemática com metanálise realizada por Noites et al. (2022) avaliando estudos observacionais sobre a associação entre periodontite apical e doença cardiovascular em adultos, os autores sugeriram que os dados de estudos transversais podem indicar uma associação fraca entre periodontite apical e doença cardiovascular. Portanto, é recomendado a realização de mais pesquisas longitudinais com acompanhamento de longo prazo para investigar essa relação com mais profundidade.

## 5. Conclusão

Vários estudos têm demonstrado a conexão entre doença periodontal e doença cardiovascular. Embora os resultados indiquem uma associação positiva entre ambas, há muita controvérsia, especialmente em relação à causa e aos mecanismos fisiopatológicos que explicam essa ligação. No entanto, observa-se que as doenças periodontais são processos infecciosos que desencadeiam inflamação sistêmica, afetando os organismos de forma abrangente.

Portanto, é válido destacar que as doenças da cavidade oral, como a periodontite, podem influenciar diretamente a saúde sistêmica, e o tratamento dessas condições periodontais pode contribuir para a prevenção de problemas cardíacos. Entretanto, considerando a alta prevalência de ambas as doenças e seu impacto substancial na saúde pública, é crucial que profissionais de saúde bucal e cardiologistas reconheçam a importância da colaboração interdisciplinar na prevenção e tratamento dessas condições comórbidas.

Ressalta-se a necessidade de mais estudos para determinar com precisão se a doença periodontal é de fato um fator de risco para alterações cardiovasculares.

## Referências

ACCARINI, R. Godoy M, F. **Doença periodontal como potencial fator de risco para síndromes coronarianas agudas**. Arq Bras Cardiol. 2006;87(5):592-596.

ALMAN, A. C. et al. **Loss of Alveolar Bone Due to Periodontal Disease Exhibits a Threshold on the Association With Coronary Heart Disease**. Journal of Periodontology, v. 82, n. 9, p. 1304–1313, set. 2011.

ALMEIDA, R. F. et al. **Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas**. Revista

Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, v. 22, n. 3, p. 379–90, 1 maio 2006.

ARAÚJO, M.G; Sukekava F. **Epidemiologia da doença periodontal na América Latina.** Rev Periodontia. 2007;17(2):7-13

ARREGACOES, F. E; Uriza, C. L; Porras, J. V; Camargo, M. B. F; Morales, A. R. **Relation between ultra-sensitive C-reactive protein, diabetes and periodontal disease in patients with and without myocardial infarction.** Arq Bras Endocrinologia Metab. 2014;58(4):362-68.

BARILLI, A. L. A. et al. **Doenças periodontais em pacientes com doença isquêmica coronariana aterosclerótica, em Hospital Universitário.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 87, p. 695–700, 1 dez. 2006.

BECK, J. et al. **Periodontal disease and cardiovascular disease.** Journal of Periodontology, v. 67, n. 10 Suppl, p. 1123–1137, 1 out. 1996.

BEZERRA, C. F. R; Amaral, B. A; Camelo, F. P; Aquino, A. R. L; Seabra, E.G; Carreiro, A. F. P. O. **O papel da proteína C-reativa na relação entre as doenças periodontais e cardiovasculares.** Rev Periodontia. 2008;18(1):7-13.

BLAIZOT, A. et al. **Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies.** International Dental Journal, v. 59, n. 4, p. 197–209, 1 ago. 2009.

BURT, B. **Position paper: epidemiology of periodontal diseases. Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology.** Journal of Periodontology, 2005; 76:1406–1419.

CZERNIUK, M. R. et al. **C-reactive protein in patients with coexistent periodontal disease and acute coronary syndromes.** Journal Of Clinical Periodontology, v. 33, n. 6, p. 415–420, 8 maio 2006.

EMINGIL, G. et al. **Association Between Periodontal Disease and Acute Myocardial Infarction.** Journal of Periodontology, v. 71, n. 12, p. 1882–1886, dez. 2000.

FREITAS, C. O. L; Gomes I. S; Naves, R. C; Nogueira, G. R; Cruz, S. S; Santos, C. et al. **Influence of periodontal therapy on C-reactive protein level: a systematic review and metaanalysis.** Journal Appl Oral Sci. 2012;20(1):1-8.

FRIEDEWALD, V. E. et al. **The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease.** Journal of Periodontology, v. 80, n. 7, p. 1021–1032, jul. 2009.

GEISMAR, K. et al. **Periodontal Disease and Coronary Heart Disease.** Journal of Periodontology, v. 77, n. 9, p. 1547–1554, set. 2006.

HARVARD HEALTH PUBLISHING. **Gum disease and heart disease: The common thread.** Disponível em: <[https://www.health.harvard.edu/heart-health/gum-disease-and-heart-disease-the-common-thread#:~:text=People%20with%20gum%20disease%20\(also\)](https://www.health.harvard.edu/heart-health/gum-disease-and-heart-disease-the-common-thread#:~:text=People%20with%20gum%20disease%20(also).)>. Acesso em 20 maio 2024.

JANKET, S.-J. et al. **Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, v. 95, n. 5, p. 559–569, maio 2003.

KODOVAZENITIS, G. et al. **Periodontal disease is associated with higher levels of C-reactive protein in non-diabetic, non-smoking acute myocardial infarction patients.** Journal of Dentistry, v. 39, n. 12, p. 849–854, dez. 2011.

LOSCHE, W. et al. **Lipoprotein-associated phospholipase A2 and plasma lipids in patients with destructive periodontal disease.** Journal of Clinical Periodontology, v. 32, n. 6, p. 640–644, jun. 2005.

LOWE, G. D. O. **Dental Disease, Coronary Heart Disease and Stroke, and Inflammatory Markers.** Circulation, v. 109, n. 9, p. 1076–1078, 9 mar. 2004.

MANSUR, A. DE P.; FAVARATO, D. **Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 99, n. 2, p. 755–761, ago. 2012.

MORSCH, J. **O que é infarto, suas causas, tipos, sintomas e riscos.** Disponível em: <<https://telemedicinamorsch.com.br/blog/o-que-e-infarto>>. Acesso em: 10 mar. 2024.

NOITES, R. et al. **Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review with Meta-Analysis.** Reviews in Cardiovascular Medicine, v. 23, n. 3, p. 0100, 12 mar. 2022.

NUNES, P. L. P. et al. **Relação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares / Relation between periodontal disease and cardiovascular disease.** Brazilian Journal of Health Review, v. 4, n. 1, p. 755–759, 2021.

NORONHA, C. et al. **Doença cardiovascular e periodontite: análise de série de casos avaliando níveis de proteína C-reativa.** Odontologia clínico-científica, 2021.

PERSSON, G. R.; PERSSON, R. E. **Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk.** Journal of Clinical Periodontology, v. 35, p. 362–379, set. 2008.

RIBEIRO, A. G. Cotta, R. M. M, Ribeiro, S. M. R. **A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares.** Ciência e Saúde Coletiva. 2012;17(1):7-17.

RODRIGUES, J.; CAMPOS, B; MOURA, G. **Associação entre doença cardiovascular e a periodontite: revisão de literatura.** Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 5, n. 4, p. 713–728, 19 ago. 2023.

SCANNAPIECO, F. A.; BUSH, R. B.; PAJU, S. **Associations Between Periodontal Disease and Risk for Atherosclerosis, Cardiovascular Disease, and Stroke.** A Systematic Review. Annals of Periodontology, v. 8, n. 1, p. 38–53, dez. 2003.

SCHAEFER, A. S. et al. **Identification of a Shared Genetic Susceptibility Locus for Coronary Heart Disease and Periodontitis.** PLoS Genetics, v. 5, n. 2, p. e1000378, 13 fev. 2009.

SILVA, F. R; Goiri F. A. J; Pilatti, G. L; Santos, F.A. **Relação entre doença periodontal e proteína C-reativa em pacientes com doença cardiovascular – revisão de literatura.** Ci Biol Saúde. 2007;13(3/4):53-58.

SOUZA, E; Lopes, J. C. A; Gaspar, A. A; Silva, K; Silva, A.S; Silva, E. et al. **A doença periodontal como fator de risco para as doenças cardiovasculares.** International Journal of Dentistry. 2006;1

SPAHR A, Klein E, Khuseyinova N, Boeckh C, Muche R, Kunze M, Rothenbacher D, Pezeshki G, Hoffmeister A, Koenig W. **Periodontal Infections and Coronary Heart Disease.** Archives of Internal Medicine, 2006; 166: 554-559.

TELLES R, Wang CY. **Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease.** Oral Dis. 2011;17(5):450-461.

VETTORE, M. V. **Periodontal disease and cardiovascular disease.** Evidence-Based Dentistry, v. 5, n. 3, p. 69–69, set. 2004.

VIEIRA, D. R. P. et al. **Associação entre doença periodontal e alterações cardiovasculares: revisão dos achados atuais.** Odontologia Clínico-Científica (Online), v. 10, n. 4, p. 313–315, 2011.