

Gonçalo Sousa Tavares

**Estudo da persistência de lesões apicais após tratamento endodôntico em pacientes  
com doença cardiovascular - Revisão Integrativa**

**Universidade Fernando Pessoa**

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2023



Gonçalo Sousa Tavares

**Estudo da persistência de lesões apicais após tratamento endodôntico em pacientes  
com doença cardiovascular - Revisão Integrativa**

**Universidade Fernando Pessoa**

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2023

Gonçalo Sousa Tavares

**Estudo da persistência de lesões apicais após tratamento endodôntico em pacientes  
com doença Cardiovascular - Revisão Integrativa**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para  
obtenção de grau de Mestre em Medicina Dentária

X

---

Gonçalo Sousa Tavares

## RESUMO

**Sumário:** O objetivo deste trabalho é apresentar a evidência científica existente na literatura sobre a prevalência de lesões apicais persistentes após tratamento endodôntico não cirúrgico e a sua relação com as doenças cardiovasculares.

**Materiais e Métodos:** A pesquisa bibliográfica foi realizada nos motores de busca eletrônicos: PubMed, Science Direct, Trip-Medical Database e B-ON. As palavras chave usadas na pesquisa foram: "Apical Periodontitis", "Root Canal Treatment", "Persistent Periapical lesions", "Cardiovascular Diseases", "Imune Response". Estas palavras foram combinadas entre si através dos operadores booleanos "AND" e "OR".

**Resultados:** Da pesquisa resultaram 2603 artigos. Depois de removidos os artigos em duplicado, aplicados os critérios de inclusão/exclusão, 4 artigos foram incluídos nesta revisão integrativa.

**Conclusão:** A revisão da literatura científica demonstra uma aparente existência de associação entre patologias cardiovasculares e a persistência de lesões periapicais após a realização do tratamento endodôntico. Contudo a associação nem sempre implica causalidade.

Palavras-chave: "Periodontite Apical"; "Doenças Cardiovasculares"; "Tratamento Endodôntico"; "Lesões Periapicais Persistentes"; "Resposta Imune"

## ABSTRACT

**Summary:** The aim of this study is to present the scientific evidence on the prevalence of persistent apical lesions after non-surgical endodontic treatment and their relationship with cardiovascular disease.

**Materials and methods:** The literature search was carried out using the electronic search engines PubMed, ScienceDirect, Trip-Medical Database and B-ON. The key words used in the search were: "Apical Periodontitis", "Root Canal Treatment", "Persistent Periapical lesions", "cardiovascular diseases", "Immune Response". These words were combined with each other using the Boolean operators "AND" and "OR". The search yielded 2603 articles. After removing duplicate articles and applying the inclusion/exclusion criteria, 4 articles were included in this integrative review.

**Conclusions:** The review of the scientific literature shows that there is an association between cardiovascular pathologies and the persistence of periapical lesions after endodontic treatment.

However, the association does not always imply causality.

**Key words:** "Apical periodontitis"; "Cardiovascular Diseases"; "Root Canal Treatment"; "Persistent Periapical Lesions"; "Immune Response"

## **AGRADECIMENTOS**

A apresentação deste trabalho é o culminar de um ciclo de estudos de 5 anos, ao longo dos quais tive o apoio incondicional da minha família. Gostava de expressar por escrito a admiração e carinho que tenho pelos meus pais que ao longo não só do meu percurso académico como ao longo de toda minha vida educaram que cultivaram em mim e na minha irmã valores e ideias que levarei comigo para o resto da minha vida. Sem a vossa ajuda não seria o que sou hoje, nem teria a oportunidade de iniciar e concluir esta etapa que hoje finda.

Um agradecimento especial à minha irmã, Sara, que como qualquer irmã que se preze tem o dever de “chatear” e “infernizar” “o meu dia a dia, ou não seríamos a dupla que somos hoje. Um beijo grande à “minha menina” “que já é uma jovem adulta e todos os que tem o privilégio de se cruzar com ela sabem que terá um futuro brilhante.

Um beijo enorme à minha” segunda irmã” Liliana que mesmo longe sempre quis e quer o melhor para mim e para o meu futuro. Quero que saibas que és uma inspiração para mim, que a tua força, a tua resiliência e a tua bondade deveriam ser “objeto de estudo”. Gosto muito de ti, e da tua família linda que construístes aí no Luxemburgo. Um beijo especial aos meus pequeninos; Léa e Esteban de quem eu gosto tanto e não vejo a hora de os rever e os abraçar, tanta é a saudade.

Um forte abraço a todos os professores e professoras que se foram cruzando comigo ao longo do meu percurso académico e em especial á Prof. Doutora Natália Vasconcelos, com quem me cruzei no 3º ano em Endodontia e mesmo sem o saber cultivou em mim um apego especial á endodontia e à medicina Dentária. Obrigado pela disponibilidade e por ter aceitado ser minha orientadora neste trabalho final.

Assim como um abraço especial e de grande saudade ao Prof Dr. Abel Salgado, a quem a boa disposição nunca faltava e tanto conhecimento espalhou ao longo de todos estes anos na Universidade e pelas clinicas onde trabalhou.

Há certamente colegas e amigos de quem guardo boas amizades ao longo destes anos, um abraço especial ao Diogo Ramada, companheiro de tantas aventuras que me abriu as portas da sua casa, mesmo sem me conhecer, que me apresentou a metade da faculdade e compartilhou comigo inúmeras aventuras ao longo de todo este tempo.

A ti, Kevin Ramalheira, meu binómio que formou comigo uma dupla imbatível na clínica da Universidade Fernando Pessoa, foi um gosto trabalhar a teu lado, juntos aprendemos, erramos, corrigimos, voltamos a errar e voltamos a corrigir, sempre com boa disposição e uma piada pronta a “sair do forno”. Espero que o futuro reserve para nós muitas coisas boas e que possamos cultivar ainda mais a nossa amizade, mesmo em terras longínquas ao nosso Portugal.

Um beijo muito grande a ti, Catarina Fuseta que passaste na minha vida como um furacão, mulher de ideias fortes. Amiga do seu amigo e que tem sempre a resposta na “ponta da língua”. Com o teu jeito de ser ensinaste-me a descontraír, a mostrar o à vontade no atendimento ao paciente e que acima e tudo se nós não tivermos confiança em nós mesmos, ninguém terá por nós.

Um grande abraço ao meu padrinho Sérgio, por acreditar sempre nas minhas capacidades e estar lá quando mais preciso. Aposto que não o sabe, mas teve um papel fundamental na escolha da profissão que desejo exercer daqui em diante. Obrigado por ter “perdido tempo” comigo, a ensinar-me a vazar a gesso e fazer impressões em alginato mesmo às tantas da noite. Agradecimento especial a ele e a toda sua família, à Leonor, ao Tiago, ao Francisco e Natália e à Sofia por me receberam tão bem, quando vou aí a casa. Obrigado por me fazerem sentir parte da família.

Um bem-haja, ao “meu grupo “, aos meus amigos perto de casa, alguns dos quais partilhamos esta amizade à mais de 15 anos. Obrigado ao Nuno por tantas vezes “ceder” a casa para a reunião familiar, pelas piadas inoportunas, pelos conselhos errados e certos, e acima de tudo por estes anos de amizade e companheirismo. Estás sempre lá nos momentos bons e maus e isso é o maior elogio que alguém pode receber. Sem nunca esquecer o engenheiro do grupo, o André a quem mando um grande abraço, o rapaz mais” aluado”, “distraído” que conheço, com quem partilho inúmeras histórias que jamais esquecerei. E por fim, mas não menos importante a ti, Trigo ou Barbara como preferires que te trate hoje, a mulher do grupo, que quando enervada ou chateada é capaz de nos colocar todos em” sentido”, a peça que faltava neste trio Odemira, que por detrás dessa capa de durona é um “coração de manteiga”, capaz de partilhar connosco momentos ternurentos e cúmplices como mais ninguém. Obrigado pela vossa amizade Malta!!

## ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS.....	VI
ÍNDICE DE TABELAS.....	X
I – INTRODUÇÃO.....	1
1.I Materiais e métodos.....	9
II – RESULTADOS.....	11
2.1) Wang, Chih-Hao et alii., (2011).....	11
2.2) Pasqualini Darmiano et alii., (2012).....	13
2.3) Minty, Matthieu et alii., (2023).....	16
III – DISCUSSÃO.....	19
IV – CONCLUSÃO.....	24
V-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
VI-ANEXOS.....	36

## **ÍNDICE de ABREVIATURAS e ACRÓNIMOS**

**ACDV** - Doença cardíacas arteriosclerótica

**ADMA** - Asymmetric Dimethylarginine (Dimetilarginina Assimétrica)

**AMI** - Acute myocardial infarction (Enfarte Agudo do Miocárdio)

**ANRIL** - Antisense Noncoding RNA in the INK4 Locus (RNA não Codificante Anti Sentido Locus INK4)

**AVC** - Acidente Vascular Cerebral

**AP** - Apical Periodontites (Periodontite Apical)

**BAP Test** - Bone alkaline phosphatase Test (Teste da Fosfatase Alcalina Óssea)

**CBCT**- Cone-Beam computed Tomography (Tomografia computadorizada de feixe cónico)

**CDKN2B** - Inibidor da Quinase Dependente da Dielina 2B

**CD-10** - 10<sup>a</sup> revisão para alta hospitalar

**CD14** - Cluster of Differentiation (Grupo de Diferenciação)

**CVDs** - Cardiovascular Diseases (Doenças cardiovasculares)

**CHD** - Coronary Heart Disease (Doença coronária do coração)

**C-IMT**- Carotida Íntima Media Thickness (Espessura da carótida íntima media)

**COX**- Teste de revisão proporcional

**DMFT** - Decayed, Missing and Filled Primary Teeth (Dentes decíduos cariados, ausentes ou obturados)

**DP** - Doença Periodontal

**d-ROMs** - Teste de Medição dos Metabolitos Reativos ao Oxigénio

**ED** - Endothelial Diameter (Diâmetro Endotelial)

**ET-1** – Vasoconstritor endotelial

**FMD** - Flow Mediated Dilatation (Fluxo de dilatação Mediado)

**FGF-23**- Fibroblast Growth Factor 23 (Fator de crescimento fibroblástico 23)

**GM-CSF** - Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos)

**HSP** - Heart Shock Protein (Proteínas de Choque Térmico)

**HSP60** - Heart Shock Protein 60 (Proteínas de choque térmico 60)

**IAM** - Infecção Aguda do Miocárdio

**ICAM-1**- Intercellular Adhesion molecule 1 (Molécula de adesão intracelular 1)

**ICD-10** - Classificação Internacional de Doenças, Versão 10

**IgG** - Imunoglobina G

**IL-1** - Interleucina 1

**IL-1B** - Interleucina 1-B

**IL-2** - Interleucina 2

**IL-3** - Interleucina 3

**IL-6** - Interleucina 6

**IL-8/CXCL8** - Interleucina 8

**IL-10** - Interleucina 10

**IL12p70** - Interleucina 12p70

**IMC** - Índice de Massa Corporal

**IRM**- Intermediated Restorative material (Material de restauração provisório)

**LDL** - Low-Density Protein (Proteína de Baixa Densidade)

**LEO** - Lesion of Endodontic Origin (Lesão de Origem Endodôntica)

**LPS** - Lipopolissacarídeo

**LTA** - Lipoprotein Acid (Ácido lipoproteico)

**MMP-2** - matrix metalloproteinase 2 (metaloproteinase de matriz 2)

**MMP-8** – matrix metalloproteinase 8 (metaloproteinase de matriz 8)

**MMP-9** - matrix metalloproteinase 9 (metaloproteinase de matriz 9)

**NO** - Vasodilatador mais comum na corrente sanguínea

**OMS**- Organização Mundial de Saúde

**PAI** - Índice de Severidade Periapical da Periodontite Apical

**PAMPs** - Pathogen Associated Molecular Pattern (Moléculas de Padrão Molecular Associados a Agentes Patogênicos)

**Pentaxim 3** - Processador Intel

**PCA** - Principal Component Analysis (Análise de Componentes Principais)

**PCR** - Proteína C-Reativa

**PLG** - Lipofosfoglicano

**PMC** - Pubmed Central

**PMN** - Polimorfonuclear Neutrophils (Polimorfonucleares Neutrófilos)

**PRISMA** - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

**TENC** - Tratamento Endodôntico Não Cirúrgico

**TNF- $\alpha$**  - Tumoral Necrosis Factor (Fator de Necrose Tumoral)

**RANKL** - Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (Receptor Nuclear Ligado ao Fator K-B)

**RFL-PCR** - Restriction Fragment Length Polymorphism (Polimorfismo de Comprimento Fragmentos de Restrição)

**REF**- Reserve of Endothelial Flow (Reserva - Dentes não retidos com obturação)

**Re-TENC** – Retratamento Endodôntico

**ROS** - Reactive Oxygen Species (Espécies Reativas ao Oxigênio)

**RPM**- Rotations per minute (Rotações por minuto)

Estudo da persistência de lesões apicais após tratamento endodôntico em pacientes com doença cardiovascular - Revisão Integrativa

**SNPs-** Single Nucleotic Polimorfism (Polimorfismo Nucleótido Simples)

**TLR4** - Tool like receptor 4 (Recetor 4)

**VAMP** - Vesicle Associated Membrane Proteins (Proteínas de Membrana Associados à Vesícula)

**VCAM-1-** Vascular cell adhesion protein 1 (Proteína de Adesão vascular celular 1)

## ÍNDICE DE TABELAS

**Tabela 1-** Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos

**Tabela 2-** Fluxograma das etapas de identificação, seleção e inclusão de artigos

## I - INTRODUÇÃO

A saúde geral de um indivíduo está intimamente associada à sua saúde oral. Cada uma das condições que poderão afetar de forma prejudicial a saúde oral podem ter efeitos profundos na saúde sistêmica, assim como na saúde mental, psicológica e psicossocial do indivíduo (Malik Rupali et alii., 2023).

Doenças cardiovasculares, incluindo a doença arterial periférica, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca são a principal causa de morte em todo o mundo e uma das principais causas de incapacidade e baixa qualidade de vida (Noites et alii., 2022). Estas patologias foram responsáveis por 17,9 milhões de fatalidades em todo o mundo, em 2019 (Aloutaibi Yaser A, et alii., 2021).

As doenças cardiovasculares (CVDs) são um grupo de patologias relacionadas com o coração e os vasos sanguíneos. Doenças coronárias do coração (CHD) compõe uma série de patologias cuja origem está na dificuldade ou incapacidade das artérias coronárias fornecerem sangue e oxigênio suficiente ao músculo cardíaco. O que resulta em hipoxia, falta de oxigênio nas células do coração e à acumulação de metabolitos na corrente sanguínea (Jimenez-Sánchez et alii., 2020).

As manifestações clínicas da CHD são, de forma muito resumida: 1) angina de peito: onde o decréscimo irreversível do fluxo de sangue nas artérias coronárias produz isquemia no miocárdio, manifestando-se como uma dor aguda no peito; 2) enfarte agudo do miocárdio (AMI), onde o decréscimo abrupto do fluxo de sangue nas artérias coronárias produz uma isquemia total na zona do músculo cardíaco, com necrose das células do miocárdio e danos irreversíveis; 3) morte súbita (Jimenez-Sánchez et alii., 2020).

A maior parte dos estudos relatam as doenças cardiovasculares como sendo o grupo de patologias mais mortíferas a nível mundial, são mesmo a causa principal de morte e causadoras de um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, segundo a OMS, em 2018. A mais recente pesquisa sobre o impacto das CVDs a nível mundial foi revelada pela OMS, que mostra que o impacto das CVDs é tão grande que se estima um total de

330 milhões de anos de vida perdidos, num total de 17.8 milhões de mortes em todo o mundo, em 2019 (Jimenez-Snachez et alii., 2020; Noites et alii., 2022).

A periodontite apical é descrita, pelos vários autores, como uma infecção caracterizada pela existência de um processo inflamatório à volta do ápice do dente que desencadeia uma resposta imunitária e tem como consequência a reabsorção óssea ((Nair, 2006; Jakovljevic, et alii. 2020; JJ Segura-Egea, 2008).

A periodontite apical é primeiramente a sequela de uma infecção microbiana do espaço pulpar. A etiologia da infecção da periodontite apical (AP) e o papel fundamental dos fatores microbianos na iniciação, desenvolvimento e persistência da condição têm sido amplamente documentados, podendo ser considerada, esta doença, como uma infecção bacteriana (Siqueira JF jr, et alii., 2014).

A Periodontite Apical (AP) pode também ser compreendida como uma resposta imunitária à infecção na polpa dentária, provocada por trauma, cáries dentária profundas, atrição pelas forças mastigatórias ou abrasão (Segura-Egea, Martin-González, Castellanos-Cosano, 2015).

Esta patologia na Europa atinge cerca de 61% dos indivíduos e 14% dos dentes e tende a aumentar com a idade (Segura-Eggea, 2008).

De todas as possíveis causas de AP, esta lesão é principalmente uma sequela de cárie dentária causada por infecção do sistema de canais radiculares (Nair. 2006).

Várias investigações epidemiológicas relataram uma alta prevalência de AP variando de 1,4%, (H.M.Heriksen. 1998. *cit. in* Chauban Nisbnat et alii., 2019) a 8% (Imfeld, 1991 *cit. in* Chauban Nisbant et alii., 2019) usando o dente como unidade. Quando os indivíduos são usados como uma unidade, a prevalência pode chegar a 61,1% e aumenta com a idade.

Outros estudos epidemiológicos relataram que 23-83,7% dos adultos sofre de AP, o que levanta um importante problema de saúde pública em muitos países no que diz respeito às repercussões médicas, económicas e éticas. O tratamento endodôntico é a abordagem mais conservadora para dentes com AP. Mas, paralelamente, taxas de prevalência de AP tão altas quanto 52,2%, 58, 1%, 60% e 61% foram relatados como associadas a dentes com tratamento endodôntico (López-López et alii., 2012).

A literatura tem indicado que fatores sistêmicos como a idade, a nutrição, o stress, os hábitos tabágicos e as doenças sistêmicas como as doenças cardiovasculares, osteoporose, infecção por HIV, doenças inflamatórias intestinais e outras podem influenciar ou interferir na recuperação dos tecidos periapicais após tratamento endodôntico não cirúrgico (TENC) (Segura-Egea et alii., 2023).

Algumas destas doenças sistêmicas podem alterar o turnover ósseo e a função dos fibroblastos atrasando a cicatrização das lesões periapicais (Márton JJ, Kiss.C, 2014). Outras podem ainda alterar a microvascularização, reduzindo o número de nutrientes e oxigênio disponíveis para os tecidos periapicais (Leite et alii., 2008).

Inclusive alguns estudos comprovam que a taxa de sucesso após TENC piora, com uma maior percentagem de imagens radiolúcidas pós-tratamento e maior proporção de dentes não retidos na cavidade oral após TENC em pacientes com doenças sistêmicas como é o caso das CVDs (Cabanillas-Balsera et alii., 2019).

O processo de recuperação de uma lesão periapical endodôntica após TENC não é o resultado do efeito imediato após tratamento. O processo começa com inflamação e é resolvido pela eliminação do imunogénico que induz a resposta imunitária. Após este processo o tecido periapical começa a recuperação da lesão periapical pela combinação entre reparação e regeneração. Dependendo da resposta imunitária do hospedeiro e da sua saúde sistémica este processo pode ser mais ou menos longo (Segura-Egea et alii., 2023).

Por outro lado, verifica-se que infeções crónicas de origem endodôntica podem predispor ao aparecimento de Doenças Cardiovasculares (CVDs). Os estudos que descrevem a ligação entre periodontite apical (AP) e CVDs são poucos e a associação é muito controversa. Segundo alguns investigadores, pacientes com periodontite apical crónica têm 2.8 vezes maior risco de desenvolverem doença coronária arterial e são mais prováveis de sofrer de CVDs que os indivíduos que não sofrem de periodontite apical (Chauban Nisbant et alii., 2019; Aloutaibi Yaser A et alii., 2021).

Outros estudos epidemiológicos encontraram também associação entre doença coronária (CHD), enfarte agudo do miocárdio (IAM) e a doença periodontal (DP) (Wu M-K, Dummer, Wesselink, 2006).

Periodontite apical e doença periodontal partilham características semelhantes: 1) as duas são infecções crônicas da cavidade oral, 2) ambas são infecções polimicrobianas que partilham microbiota comum com predominância de bactérias anaeróbicas gram-negativas e 3) elevados valores de citocinas podem ser libertados sistemicamente nos processos de doença aguda ou crônica (Segura-Egea, Martin-González, Castellanos-Cosano, 2015).

A possível relação entre a AP e as doenças sistêmicas não é um tópico novo, as teorias sobre infecção focal e localização eletiva foram descritas como uma associação entre complicações inflamatórias, onde foram encontradas bactérias da mucosa oral e endodôntica em locais e órgão distantes da cavidade oral (Miller (1981) *cit. in* Cabanillas-Balsera et alii., 2019).

Segura-Egea et alii., (2008) foi o primeiro a revelar a existência de amostra de bactérias orais e seus subprodutos e que estas pudessem ter um papel no desenvolvimento de doenças localizadas em órgãos distantes da cavidade oral.

De acordo com Messing Albee, (2019) que usou uma abordagem genética e epidemiológica e consultou os registos médicos e odontológicos de mais de 2 milhões de pacientes, foi verificada a existência de uma associação significativa entre a presença de patologia endodôntica e história de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), uso do pace-maker, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio cardíaco, trombose venosa profunda, cirurgia cardíaca e especialmente a hipertensão arterial (HTA).

Este estudo corrobora a teoria de que doenças inflamatórias crônicas relacionadas com a cavidade oral podem ser um fator contribuinte para a patogénese da CVD. A infecção intracanal e dos tecidos periapicais após necrose pulpar, que é referida como “Periodontite apical” está entre as características clínicas mais documentadas (Aloutibi Yaser A et alii., 2021).

Este processo inflamatório, pode desencadear uma resposta imunitária sistémica provocada pela movimentação das bactérias alojadas no dente, mais precisamente no granuloma formado à volta do ápice dentário, para a corrente sanguínea e, por consequência, a todo o organismo humano (Wu M-K , Dummer, Pesselink, 2006).

Doenças cardíacas arterioscleróticas (ACDV) e infecções orais como a periodontite apical, doença periodontal, cáries dentárias são doenças que afetam uma grande porção da população a nível mundial. Ambas as entidades clínicas são complexas e vários estudos mostram que as patologias partilham os mesmos fatores etiológicos, mas uma correlação causal entre ambas ainda não foi estabelecida, devido à falta de ensaios clínicos bem desenhados e planejados (Bezamat, 2022).

Várias hipóteses para possíveis mecanismos sobre a relação da periodontite apical e as CVDs foram levantadas, na tentativa de explicar o desenvolvimento das mesmas e o porquê de tal, como demonstrado em estudos anteriores (Koletski Despina et alii., 2021; Bezamat, 2022). Pacientes com lesões periapicais têm os indicadores de doença cardiovascular mais elevados quando comparados com pacientes sem histórico de AP.

Um dos mecanismos mais estudados e com maior evidencia científica é a hipótese da bacteremia transitória, ou seja, o espalhar da infecção desde a cavidade oral até um sítio distante no organismo que é colonizado por bactérias específicas. As bactérias encontram-se na inflamação periapical, em volta do ápice do dente, onde ocorre a libertação regulada de mediadores inflamatórios e citocinas, como: a proteína C-reativa, fibriogénios, tromboxano, IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  que passam para a corrente sanguínea e entram na circulação sistémica. As implicações diretas da passagem de bactérias para a corrente sanguínea durante a bacteremia transitória nos vasos sanguíneos, pode ajudar a explicar a relação entre a AP e as doenças cardiovasculares. Em segundo plano, mas não menos importante, a inflamação sistémica provocada pela resposta imunitária à periodontite apical pode aumentar a ligação à arteriosclerose. A passagem dos antígenos das bactérias como o lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias gram-negativas e ácido lipoteicoico (LTA) de bactérias gram-positivas, desde o interior do canal endodôntico do dente até à corrente sanguínea, pode influenciar o estado imunitário do hospedeiro. O risco de CDV seria influenciado pelo aumento exponencial da concentração de citocinas, proteína c-reativa (CRP), fibriogénios e ácido siálico, que são precursores de eventos agudos cardiovasculares como demonstrado em outros casos de inflamações crónicas (Jiménez-Sánchez et alii., 2020).

Outra hipótese que tenta explicar a ligação entre as CVDs e a periodontite apical é o stress oxidativo, que está fortemente relacionado com a arteriosclerose, uma inflamação crónica

nas paredes das artérias. A alta produção da espécie reativa ao oxigênio (ROS) tem sido descrita em pacientes com periodontite apical. A produção de aniões superóxidos e de peróxido hidrogênio pelos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) do sangue periférico em pacientes com AP, foram significativamente mais elevados quando comparados com grupos de controle. No estudo de Inchingolo, (2014), após TENC e remoção das lesões apicais, houve mesmo uma redução significativa do peróxido de hidrogênio na corrente sanguínea (Inchingolo et alii., 2014).

O estudo de 2014 de Inchingolo et alii., (2014) demonstra inclusive que há uma correlação positiva entre a AP e o stress oxidativo. Indivíduos que sofram de periodontite apical e estejam expostos a condições de stress oxidativo, que são extremamente perigosas para a saúde no geral, podem desenvolver doenças cardiovasculares. Através do teste do BAP que mede estado antioxidante e do teste d-ROMs que regista o estado oxidativo foi possível comprovar que após tratamento endodôntico não cirúrgico, os níveis de stress oxidativo tendem a diminuir e a voltar aos parâmetros normais após 90 dias.

De seguida, a explicação mais plausível para justificar os mecanismos de correlação entre as CVDs e a AP é o polimorfismo genético. Diferenças nas sequências de DNA entre os indivíduos, grupos, ou populações, que alteram a expressão genética e variações funcionais das moléculas codificadas por esses genes. Ou seja, indivíduos com genótipos específicos podem ser mais vulneráveis ou suscetíveis à doença ou até a um maior grau de severidade da doença (Musano Frederico et alii., 2018). O polimorfismo dos genes que codificam as moléculas implicadas na resposta imune associadas às CVDs, o sistema imunitário do hospedeiro e as suas ações reparadoras são essenciais para a cura das lesões periapicais. Logo, o polimorfismo genético pode aumentar a predisposição dos indivíduos às CVDs e, ao mesmo tempo, aumenta a suscetibilidade à doença periodontal e ao atraso da reparação periapical. Um exemplo disto mesmo é a interleucina IL-1B que está associado às duas patologias, tanto à patologia periodontal como ao risco aumentado de enfarte do miocárdio ou AVC. (SNPs) (Dill. Alisa et alii., 2015). Muitos estudos reportam uma predisposição genética que pode influenciar o desenvolvimento de CVDs e da AP em simultâneo (Salles et alii., 2018; Bis et alii., 2008; Bhatti et alii., 2018).

Como já referido, o polimorfismo dos genes que codificam as moléculas implicadas na resposta imunitária pode aumentar a predisposição do individuo às CVDs e em

simultâneo aumentar a suscetibilidade dos indivíduos à AP, ou ao atraso na cura da patologia periapical. No entanto, a existência de fatores de risco etiológicos semelhantes como: os hábitos tabágicos, a dieta, a hereditariedade que estão envolvidos na etiologia das CVDs e da AP ajuda a explicar a associação entre ambas. No entanto, de salientar, que até aos dias de hoje, a evidencia científica existente não estabelece uma relação de causalidade entre a AP e as CVDs (Jiménez-Sanchez et alii., 2020).

O polimorfismo genético deve ser tido em conta quando se estuda as vias inflamatórias, tanto da AP como nas CVDs, uma vez que o mesmo gene pode codificar informação diferente e estar envolvido simultaneamente na histopatogénese das duas entidades clínicas. Estudos epidemiológicos, como o de Mariana Bezamat, (2022), revelam que o polimorfismo nucleótido (SNPs) pode influenciar a associação entre infeções orais e as doenças cardiovasculares como genes pleiotrópicos, ou seja, estas duas condições podem ser resultadas da mesma via inflamatória. De realçar que seriam necessárias futuras investigações, mais estudos observacionais têm de ser realizados para seguir o desenvolvimento das doenças orais e sinais subclínicos de ACDV ou CVDs. Para demonstrar que as infeções orais, tais como a AP, aumentam o risco de desenvolvimento de sinais subclínicos de CVDs devem ser realizados ensaios clínicos que proponham o tratamento dessas infeções, tendo em conta o contexto genético e eliminando todos os outros fatores de confusão (Dill, Alisa et alii., 2017).

A relação entre a periodontite apical e as doenças cardiovasculares vai muito além da hipótese da bacteremia transitória, do stress oxidativo, do polimorfismo genético ou até mesmo dos possíveis fatores coadjuvantes como o tabagismo, os níveis elevados de stress, ou a dieta. Em 2019 num estudo publicado por Nisbant Chaunan et alii., na Associação Americana de Endodontia, 120 indivíduos entre os 20 e os 40 anos de idade foram estudados e submetidos a dois exames de diagnóstico: a avaliação com ultrassom de Fluxo de dilatação Mediado (FMD) da artéria braquial direita e c-IMT. As conclusões reportadas neste estudo são de extrema relevância uma vez que os resultados mostram diferenças significativas visualizadas nas imagens de ecocardiografia no diâmetro da artéria braquial direita em pacientes com AP quando comparados com pacientes sem esta patologia. O diâmetro da artéria braquial direita está diretamente conectado com a arteriosclerose e subsequentemente com o risco elevado de episódios cardiovasculares como: os AVCs, os enfartes agudos do miocárdio, as anginas de peito. Logo, se o diâmetro arterial for menor

que o previsto, vai existir um menor fluxo sanguíneo pela artéria, ou seja, valores de FMD mais reduzidos, o que aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento de CVDs, porque o oxigênio não chega aos órgãos vitais nas concentrações ideais. Os resultados deste estudo revelam exatamente esta diferença, ou seja, pacientes com periodontite apical (AP) tem nas imagens de ecocardiografia um menor diâmetro arterial, provocado pela acumulação de placas de arteriosclerose. Quando comparado estes resultados com os grupos de pacientes sem AP a diferença é significativa, o que desperta o interesse da comunidade científica.

Noutra perspetiva Matthieu Minty et alii., (2023) num artigo publicado no jornal internacional de ciências moleculares usou o PAI, uma escala que classifica a severidade da periodontite apical e estabeleceu uma relação entre as lesões de maior severidade de AP e a hipertensão arterial. Este estudo foca na baixa diversidade microbiota na periodontite apical e hipertensão arterial. A hipertensão arterial é considerada uma doença cardiovascular. Os indivíduos com hipertensão arterial diagnosticada, mesmo que controlada de forma medicamentosa, têm uma maior probabilidade de sofrer eventos cardiovasculares agudos como: enfarte agudo do miocárdio, angina de peito e outras ACVD. Os autores revelam que há uma relação direta entre a hipertensão arterial e a severidade das lesões periapicais, medida no PAI.

Considera-se que valores de PAI iguais ou inferior a 3 estão entre os parâmetros ditos normais. Os pacientes com a tensão arterial elevada obtiverem um PAI >3, ou seja, as lesões apicais são mais severas em indivíduos com hipertensão arterial. A HTA influencia de forma negativa a recuperação e o processo curativo das lesões osteolíticas provocadas pela AP. A HTA é assim um fator coadjuvante da periodontite apical. Neste estudo a identificação de novas bactérias presentes no desenvolvimento da AP abre caminho para a terapia personalizada para o tratamento e prevenção destas lesões. O crescimento do granuloma não depende somente da microbiota bacteriana, mas também do potencial da identificação de bactérias específicas e fatores sistémicos como a HTA.

Num ensaio clínico realizado por Pasqualini, Damiano et alii., (2020) ficou demonstrado que doenças orais crónicas como a periodontite apical podem ter um papel preponderante para o aumento do risco de desenvolvimento de CVDs e pode ser considerado um fator de risco pouco convencional para a doença coronária. No estudo observou-se que

pacientes diagnosticados com CHD têm uma maior incidência e prevalência de doenças orais e uma menor taxa de adesão a estratégias preventivas em comparação com o grupo controle. Análises multivariáveis demonstram que existe uma associação entre número de dentes perdidos, periodontite apical e a doença coronária. No entanto, nenhuma mudança significativa estatisticamente é evidenciada entre o polimorfismo do CD14, TENC ou CHD. A prevalência da periodontite apical crônica foi significativamente mais elevada no grupo CHD comparado ao grupo de controle (82,9% vs. 21,4 %, respetivamente).

Em síntese, com este trabalho pretende-se identificar uma série de mecanismos que estão diretamente envolvidos com a presença e desenvolvimento da periodontite apical e em simultâneo com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e avaliar a persistência das lesões periapicais após tratamento endodôntico. Pretende-se avaliar de que forma as doenças sistêmicas, como as CVDs, podem interferir com a severidade da AP assim como na recuperação de uma lesão periapical após TENC.

O objetivo do estudo é responder à seguinte questão de investigação: A persistência das lesões periapicais endodônticas após TENC é alterada pelas CVDs? Terão as CVDs um papel preponderante na severidade ou na recuperação da lesão apical?

## **1.1 Materiais e métodos**

Na realização desta revisão integrativa da literatura, a pesquisa metodológica foi realizada com base em quatro motores de busca eletrónicos: Pubmed Central (PMC), Science Direct, Trip-Medical Database e na biblioteca de conhecimento online (B-On), com restrição cronológica de 15 anos, ou seja apenas estudos a partir de 2008 foram incluídos nesta revisão e com as seguintes palavras chaves: "Apical Peridontitis", "Cardiovascular Diseases", "Persistent Periapical Lesions", "Root Canal Treatment", "Imune Response" associados entre si com os operadores booleanos *AND* e *OR*.

Os critérios de inclusão são aqueles que derivam da questão PICO: P- população de estudo são pacientes com doença cardiovascular, I- pacientes submetidos à intervenção de tratamento endodôntico não cirúrgico, C- comparador, pacientes saudáveis que

realizaram tratamento endodôntico não cirúrgico, O- o sucesso do tratamento avaliado com base na diminuição do tamanho da lesão periapical. Nesta revisão foram incluídos apenas artigos entre 2008 e 2023. De realçar que houve necessidade de incluir alguns artigos anteriores 2008 devido á sua elevada pertinência para o tema.

Com base nas palavras-chave supracitadas, esta pesquisa foi submetida a critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos.

Tabela 1- critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos.

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
<ul style="list-style-type: none"><li>• Espaço Temporal: Nos últimos 15 anos;</li><li>• Artigos anteriores a 2008 de grande pertinência para o tema;</li><li>• Estudos Primários;</li><li>• Estudos em que a população tem AP;</li><li>• Estudos Comparativos, randomizados ou controlados;</li><li>• Estudos Retrospectivos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Artigos de Revisão, quer seja Bibliográficas, integrativas ou Sistemáticas;</li><li>➤ Estudos que não sejam em Português, Inglês, Espanhol ou Francês;</li><li>➤ Estudos em que os pacientes não tenham realizado TENC</li></ul>

A seleção dos artigos incluídos seguiu 2 fases: a fase de rastreio e a fase de inclusão. Na fase de rastreio os artigos foram selecionados com base no Título e no Abstract dos artigos. Na fase seguinte, fase de inclusão, a seleção dos artigos foi realizada com base na leitura integral de cada artigo. Neste estudo foram incluídos 3 artigos: 1 estudo prospetivo, 1 estudo de um ensaio-clínico de caso controlo e 1 estudo transversal multicêntrico. Este processo foi apresentado num fluxograma.

Esta metodologia é representada de acordo com o diagrama PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) por (Hunt, I et alii., 2015), representado no anexo 1.

## **II - RESULTADOS**

Após a conclusão da fase de pesquisa da literatura resultaram 3 artigos que debatem a associação entre as lesões apicais e as doenças cardiovasculares e a persistências das lesões apicais após TENC.

Para uma melhor compreensão da literatura atual são descritos abaixo os diferentes objetivos, materiais e métodos, assim como conclusões e resultados dos 3 artigos incluídos nesta revisão integrativa, que serão posteriormente comparados e discutidos.

### **2.1) Wang, Chih-Hao et alii., (2011)**

Em 2011, Wang, Chih-Hao et alii., desenvolveram um estudo prospectivo com o objetivo de elucidar a comunidade científica sobre o impacto das doenças sistêmicas no prognóstico dos dentes, após realização de TENC, e a probabilidade de extração dos mesmos.

Nesta pesquisa efetuou-se uma amostragem sistemática da lista de 160 841 dentes com TENC completo, com um início aleatório de cada três casos. Um total de 50,000 dentes com TENC foram selecionados e seguidos durante 2 anos, desde o momento da realização do TENC, em outubro de 2003, para ver se o prognóstico da lesão piorou, ou não, e se estes dentes foram extraídos ou não após o TENC.

Todos os indivíduos com TENC foram objeto de estudo cruzando com a base de dados médica correspondente para verificar a existência de doenças sistêmicas, incluindo patologias infecciosas, metabólicas, hepáticas, renais, patologias congênitas do coração ou tumores benignos ou malignos, diabetes mellitus, hipertensão arterial (HTA) e doença coronária (CHD).

HTA foi definida como valores repetidos elevados de tensão arterial com a pressão sistólica > 140 mm Hg e pressão diastólica > 90 mm Hg, ou história de HTA controlada (Chobantan Av. et alii., 2003. *cit. in.* Wang, Chih-Hao et alii., 2011).

CHD foi diagnosticado quando existiu história de ter recebido intervenção coronária percutânea ou cirurgia de revascularização do miocárdio, de estreitamento ou bloqueio das artérias coronárias demonstrado por angiografia coronária ou tomografia computadorizada, ou de enfarte do miocárdio documentado ou mioisquemia revelada por eletrocardiografia (Rosamond W et alii., 2008. *cit. in* Wang, Chih-Hao et alii., 2011).

Os dentes extraídos apenas 1 dia após o TENC foram removidos para evitar desvios, uma vez que a grande maioria dos dentes foram extraídos como resultado de falhas nas técnicas de tratamento ao invés da influência das doenças cardiovasculares. Se dois ou mais dentes do mesmo indivíduo foram tratados com TENC, apenas um dente foi contabilizado para o estudo.

A análise estatística foi efetuada com o teste do qui-quadrado  $\chi^2$  para os vários grupos etários e tipos de dentes.

O modelo de regressão linear múltipla foi utilizado para avaliar o impacto das doenças sistêmicas, como as CVDs, no risco de extração dentária após TENC, durante um período de seguimento de 2 anos.

Todos os procedimentos estatísticos foram executados utilizando o SAS 9.1 (SAS Institute Inc, Morrisville, NC). Um valor de  $p$  inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo para cada teste.

De entre os 50.000 dentes selecionados de forma aleatória através da amostragem sistemática, 160.841 dentes, incluindo 666 com falta de registo ou erros e código, dentes decíduos e múltiplos dentes do mesmo paciente foram excluídos do estudo final. Dos 49.334 dentes com TENC, 1593 (3,2 %) de 1592 pacientes (com idade média 48,6 anos de idade) foram extraídos durante um período de 2 anos de follow-up, realçando uma percentagem de 96,8% de dentes retidos em boca durante o mesmo período.

Depois de analisada a relação com 14 doenças sistêmicas como fatores de risco, foi possível concluir, com um ajuste de Bonferroni para comparações múltiplas ( $p < 0.036$ ), que existe um aumento significativo no risco de insucesso de TENC e por consequente extração nas seguintes patologias: HTA, CHD e Diabetes Mellitus.

Dos 49.334 pacientes com TENC, 4358 (8,13%) tinham diabetes mellitus, 9.310 (18,97%) HTA e 3795 (7,69%) CHD. Nas análises estatísticas realizadas através de

modelos de regressão, o estudo mostra uma maior percentagem de dentes extraídos com TENC em pacientes com HTA (4,88%; RR, 1,75) e CHD (5,11 %; RR, 1,70) do que nos pacientes sem prognóstico de HTA (2,84%) ou CHD (3,07%) durante o período de 2 anos de follow-up e todos os valores de  $p < 0,0001$ , respetivamente.

A análise mais profunda do impacto de duas doenças sistémicas, a HTA e a CHD, ambas doenças cardiovasculares, na extração dentária após o insucesso do TENC pelo modelo de regressão linear múltipla, após ajustes para a idade, género e tipo de dente, HTA e CHD mantinham-se significativamente associadas à extração dentária após a conclusão do TENC. O ajuste RR foi 1,29 (95% de intervalo de confiança, 1,03 – 1,34;  $p=0,0015$ ) para pacientes com HTA.

## **2.2) Pasqualini Darmiano et alii., (2012)**

Em 2012, Pasqualini Darmiano et alii., publicaram no *Journal of Endodontics* um estudo de um ensaio-clínico de caso controlo desenhado para comparar adultos na faixa etária acima dos 55 anos, com enfarte agudo do miocárdio ou angina instável (duas conhecidas CVDs), num prazo de 12 meses após o evento agudo, denominado como primeira manifestação.

Este estudo foi autorizado pela comissão de ética do S.G. Batista University Hospital e pela direção do Piedmont Regional Health System Review. Os participantes tinham que ter o mínimo de 5 dentes em boca e obedecer aos seguintes critérios de inclusão: idade superior a 55 anos, sem história de diabetes mellitus, doenças oncológicas ou autoimunes, não estarem sob efeito de imunossuppressores ou terapêutica à base de cortisona e peso normal (IMC inferior a 25 kg/m<sup>2</sup>).

Os participantes de ambos os grupos se encontravam dentro da mesma faixa etária, com o mesmo género e status económico e social. Os indicadores de saúde oral foram avaliados previamente.

O grupo CHD corresponde aos primeiros pacientes consecutivos, informados e cooperantes com diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio ou angina instável. Os sujeitos foram recrutados nos 12 meses após a primeira manifestação, sem conhecer os

eventuais riscos para a doença coronária, exceto: tabagismo e história familiar e foram avaliados no Cardiology Department of San Giovanni Battista University Hospital, entre outubro de 2009 e junho de 2010.

Os controles saudáveis foram selecionados de forma aleatória, numa base de dados médica, no mesmo distrito do grupo CHD, utilizando uma sequência de números aleatória gerada por um computador e foram comparados em termos de idade, sexo e estatuto socioeconómico com o grupo CHD. A presença de patologia cardiovascular foi excluída com um check-up cardiológico e eletrocardiograma prévio.

Em ambos os grupos as características familiares de CHD foram avaliadas: história médica de patologia cardiovascular (pais, gémeos: com idade inferior a 55 anos para homem e 65 anos para mulher no momento do episódio isquémico). Este fator de risco independente, mais significantes em pacientes jovens do que nos mais envelhecidos foi incluído na análise estatística.

O exame intraoral realizou-se usando o 3X Galilean Loupes (Orascoptic, Middleton, WI) pelo mesmo examinador previamente calibrado que não tinha conhecimento do estado de CHD do participante. Para cada paciente a vitalidade pulpar e estado periapical foram avaliados com recurso aos testes de vitalidade pulpar térmico e testes elétricos (Diagnostic Unit, Sybron, Orange CA), teste da palpação e testes de percussão.

Um exame intraoral radiográfico completo foi realizado com o uso do aparelho Rinn XCP (Rinn Corp., Elgin III). As imagens foram processadas e arquivadas por um scanner e o seu software (OpTome Soredex, Filandia). As radiografias foram analisadas pelos 3 clínicos, professores assistentes do Departamento de Endodontia que desconheciam o estado de CHD dos participantes.

O grau de concordância entre os examinadores foi calibrado com base nos critérios de avaliação, através da apresentação de uma série de casos clínicos, até que se alcance a calibragem entre examinador ( $K > 70$ ). A concordância entre cada examinador foi analisada através do teste de Fleiss. Nos casos de opinião não unânime, a opinião da maioria foi aceite. Para cada paciente os seguintes indicadores de patologia oral foram avaliados:

- Número de dentes ausentes;

- História de cárie dentária e número e cáries não tratadas;
- Estado pulpar (vitalidade/necrose), estado perirradicular, presença de AP;
- Dentes com TENC ou com AP associados a TENC (os dentes foram classificados com diagnóstico de AP pela perda de lâmina dura e espaçamento do ligamento periodontal >2 mm no diâmetro maior);
- Estado periodontal de acordo com a classificação da Academia de Periodontologia Americana.

Quanto à análise estatística, o teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade foi utilizado para verificar se a distribuição das variáveis seguia um padrão normal. As diferenças entre os grupos foram analisadas através de análise inferencial. O teste T de Student foi utilizado para variáveis contínuas com distribuição normal. O teste não paramétrico Mann-Whitney U-test foi utilizado para variáveis com distribuição não normal (nº de escovagens dentárias/dia, número de dentes em falta, cáries não tratadas, diagnóstico de AP, dentes com TENC, dentes com AP após TENC). O nível de significância estatística foi fixado em  $P < 0,05$ . Um modelo de regressão logística multivariável foi utilizado para analisar os efeitos de cada variável no risco para CHD. As estimativas foram apresentadas sob a forma de rácio de probabilidades e rácio relativo com 95% de intervalo de confiança.

Os valores de Kappa, que estimam a fiabilidade entre examinadores revelaram uma elevada concordância entre os avaliadores: 1 vs. 2 ( $K = 0,73$ ; 95% CI 0,43 – 1,02); 1 vs. 3 ( $K = 0,76$ ; 95% CI 0,28 – 1,04); 2 vs. 3 ( $K = 0,83$ ; 95% CI 0,60 - 1,06).

51 participantes foram incluídos no grupo CHD (40 do sexo masculino e 11 do sexo feminino, com idade média de 48 +/-5,7 anos) e 49 participantes incluídos no grupo controlo (39 do sexo masculino e 10 do sexo feminino, com idade média de 47 anos +/- 7,1 anos). No grupo CHD, 29,3% dos pacientes tinham historial familiar de CHD, quando comparado com 7,1 % no grupo de controlo.

A prevalência de AP foi maior no grupo com CHD (85,3%) do que no grupo controlo (53,5%). Nos pacientes do grupo CHD foi também mais elevado o número de AP por pessoa comparado com o grupo controlo (3,4 vs. 1,1, respetivamente).

A prevalência de lesões de AP persistentes após TENC foi significativamente maior no grupo CHD que no grupo controle (68,2 % vs. 21,4 %, respectivamente). Nenhum paciente no grupo CHD não apresentava pelo menos uma lesão de AP. Em comparação cerca de 25 % dos pacientes do grupo controle não apresentavam nenhuma lesão apical.

A análise multivariável ajustada reciprocamente para as variáveis clínicas mostrou uma associação significativa entre o número de AP e CHD.

A maioria dos casos de AP estavam associados a dentes com TENC. Uma diferença significativa foi observada entre o número de dentes com AP após TENC no grupo CHD quando comparado com o grupo controle (85,7 5 vs. 38,5 %, respectivamente).

### **2.3) Minty, Matthieu et alii., (2023)**

Estudo transversal multicêntrico realizado no Departamento de Odontologia do Hospital de Toulouse, em França, com o intuito de sequenciar o gene 16s rRNA para a microbiota da periodontite apical (AP) e registrar parâmetros clínicos de 94 pacientes. Quarenta e quatro pacientes (n=44) foram caracterizados com o índice de severidade periapical da AP (PAI) inferior a 3, valor a partir do qual os pacientes são considerados como tendo AP com severidade, enquanto os restantes obtiveram valores bem superiores (n=50).

A tese apresentada neste estudo sugere que a translocação das bactérias presentes na microbiota oral para o interior dos dentes (para o canal radicular), depois para o peri-apéx e posteriormente para a circulação sistêmica, pode induzir inflamação sistêmica e contribuir para a severidade da lesão apical (PAI superior a 3). Deste modo, foi possível descrever um potencial mecanismo deste fenómeno.

A virulência da microbiota endodôntica e a sua diversidade são grandes reguladores da severidade da AP, como sugerido para as lesões periapicais persistentes mesmo após realização de TENC. Em simultâneo a hipertensão arterial (HTA), precursora da maioria das patologias cardíacas como CHD, enfarte agudo do miocárdio, angina de peito instável pode também estar associada às lesões periapicais persistentes e à severidade da AP. De facto, de acordo com a literatura, os indivíduos com patologia endodôntica associada a disbiose oral podem ter um fator cumulativo ou fator de risco para a HTA e outras CVDs.

As características clínicas da amostra são: média de idades de 54,53 anos de idade (+/- 14,22) com peso de 71,39 kg (+/- 13,89) e estatura de 169,67 cm (+/- 13,22). Todos os participantes obtiveram um resultado  $> 6$  na escala de qualidade de vida numa escala de 0 a 10, assegurando a sua comparabilidade futura.

Os pacientes foram também caracterizados de acordo com o PAI, uma escala de severidade apical para lesões periapicais. A idade média foi semelhante para os 2 grupos, PAI $<3$  e PAI  $>3$  (55,4 +/- 14,48 vs. 53,76 +/- 13,50), respetivamente,  $p= 0,36$ . Assim como para os parâmetros peso, estatura, nível de stress, sem diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos para esses valores.

Com base nos valores de PAI verificou-se que dos 94 pacientes estudados, 50 deles obtiveram pelo menos uma lesão com PAI $> 3$  e 44 PAI $<3$ . Com a análise de componentes principais (PCA), cujo objetivo é identificar potenciais fatores risco associados à severidade da lesão, sugere que a HTA e a AP podem estar associadas. Em dentes com TENC, nos 44 pacientes com PAI $< 3$  verificaram-se valores de 8,63+/-4,60 e nos 50 pacientes com PAI  $>3$  valores de 5,14 +/- 3,32 com valores de  $p=0,63$ . Como valor de  $p> 0,5$  a diferença entre os 2 grupos não é significativa e capaz de demonstrar uma tendência, uma vez que os resultados não são estatisticamente significativos.

Os resultados mostram que a baixa diversidade de microbiota oral está relacionada com uma maior severidade das lesões apicais (PAI superior a 5), notavelmente, uma baixa abundância de *Burkholderiaceae* e uma maior abundância de *Pseudomonas* e *Prevotella*. Como relatado anteriormente foi também possível demonstrar que a HTA e outras CVDs estão correlacionadas com o aumento dos valores de PAI.

Na Análise de Componentes Principais (PCA), cujo objetivo é identificar potenciais fatores de risco clínico para a severidade da doença AP sugere que a hipertensão e valores de PAI  $> 3$  podem estar relacionados. Sendo assim foi possível observar que a HTA foi estritamente associada à gravidade da AP, pelos valores de PAI  $> 3$ .

Procedeu-se à divisão do estudo de coorte e foi possível observar que existiam 19 pacientes com diagnóstico de HTA e 75 sem HTA, de forma a identificar a relação entre a HTA e a severidade da lesão apical. Para descrever o possível mecanismo causal entre a HTA e a severidade da AP foi realizada uma análise taxonómica da amostra.

Os dois grupos (pacientes com HTA vs. pacientes sem HTA) foram comparados, o diagnóstico de lesões de AP com PAI = 5 foi significativamente mais elevado no grupo HTA+, quando comparado como grupo HTA- (42%, vs. 27 %, respetivamente).

No que diz respeito aos dentes com diagnóstico de AP após TENC não existe uma diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos, uma vez que os pacientes HTA+ obtiveram valores de (8,75 +/- 4,07) e os pacientes HTA- (7,31 +/- 3,55), com valores de  $p= 0,19$ .

Nos participantes diagnosticados com HTA, em que foram realizados TENC é possível reparar que a microbiota oral sofre alteração e a sua disbiose é menos pronunciada, embora a diferença estatística não seja relevante, uma vez que o tamanho da amostra é pequeno e seria necessário um período maior de follow-up após TENC.

### III - DISCUSSÃO

Nesta revisão integrativa da literatura, resultaram 3 artigos de relevância que estudam a relação entre as infecções endodônticas, a Periodontite Apical (AP) persistente após TENC e as Doenças Cardiovasculares (CVDs).

Na literatura existe muita informação sobre a doença periodontal e problemas sistêmicos como: diabetes, hipertensão arterial, mas poucos artigos estudam a relação entre especificamente a periodontite apical e as doenças cardiovasculares e mais concretamente a persistência das lesões apicais após a realização do tratamento endodôntico em pacientes com e sem problemas cardiovasculares. Tal dificulta a obtenção de respostas às questões previamente formuladas: “Há uma relação entre a periodontite apical e as doenças cardiovasculares?”, “A persistência das lesões periapicais endodônticas após TENC é alterada pelas CVDs?”, “Terão as CVDs um papel preponderante na severidade ou na recuperação da lesão?” e conseqüentemente torna-se difícil obter respostas claras e simples que esclareçam este tema.

De realçar, de que, de forma geral, todos os autores chegam à conclusão de que seriam necessários estudos mais aprofundados sobre o tema para que fosse possível estabelecer uma relação causal e bidirecional entre a AP e as CVDs. Alguns autores defendem que seriam úteis mais estudos com amostras alargadas de forma a ser possível criar um padrão (Segura-Egea et alii. 2019; López-López et alii., 2012), outros defendem a inclusão de critérios como a idade, sexo, nível de saúde oral, que podem influenciar os resultados tornando-os menos fidedignos, devido ao viés que estes parâmetros provocam nos estudos (Tibúrcio-Macahdo et alii., 2021).

O estudo prospetivo de Wang, Chih-Hao et alii., (2011) pretendeu avaliar o impacto das doenças sistêmicas no risco de insucesso do TENC e extração subsequente, durante um período de acompanhamento de 2 anos. Foi possível concluir que existe um aumento significativo no risco de insucesso de TENC quando os pacientes são diagnosticados com HTA ou CHD.

Este estudo sugere que há um aumento de risco significativo para extração dentária em dentes com TENC quando estes estão associados a hospedeiros com doenças sistêmicas,

como CVDs e HTA. Em simultâneo, a presença de ambas as entidades clínicas, está associado a um elevado risco de extração do dente após TENC a médio e longo prazo. Ou seja, devido ao fracasso do tratamento endodôntico não cirúrgico em pacientes com HTA ou CHD, uma grande parte dos dentes têm de ser extraídos.

O TENC, quando bem-sucedido, pode erradicar quase todas as bactérias no canal radicular com a instrumentação mecânica e química. Nos pacientes saudáveis, a infecção residual e a inflamação do tecido periapical após TENC é facilmente ultrapassada pelo seu sistema imune (Wang, Shengming et alii., 2023).

Em claro contraste, em pacientes hipertensos, com CHD ou outras patologias sistêmicas como a diabetes, um pequeno foco de infecção residual e a inflamação do tecido periapical após TENC pode não ser eficazmente eliminado pelo sistema imune do hospedeiro e resultar por consequência no insucesso do tratamento endodôntico.

Os resultados do estudo de Wang e col. corrobora os resultados de estudos anteriores. Lazarski et alii., (2001) reportou que 59% de 4212 dentes experienciaram um efeito indesejável após TENC e houve necessidade de extrair os dentes. Salehrabi, Robtstein, (2004) também demonstrou que 73,5% de 57361 dentes após TENC, em pacientes com CVDs foram extraídos num período máximo de 2 anos. Estes estudos comprovam que para pacientes com CVDs, mesmo após TENC a extração é o desfecho mais provável (Chen SC et alii., 2008).

Em estudos anteriores, o mesmo autor Wang, Chih-Hao analisaram mais de 65 possibilidades para a extração dentária após TENC. De 56 dentes avaliados após TENC, 10,7% dos dentes foram extraídos em resultado de outras doenças endodônticas e 89,3% foram extraídos por questões sistêmicas.

Em concordância com este dado Wang, Chih-Hao et alii., (2011) estudou também o peso das doenças sistêmicas como a CHD e HTA para o insucesso do TENC. O estudo conclui que doenças como a HTA e outras CVDs são por si só, de forma independente fatores de risco para o insucesso do tratamento endodôntico não cirúrgico e aumentam o risco de uma eventual necessidade de extração do dente.

Em concordância com este estudo de 2011, Pasqualini Darmiano et alii., (2012) sugere que pacientes com história clínica de CVDs, com episódio agudo de enfarte do miocárdio

ou angina instável têm uma maior prevalência de lesões de AP persistentes após TENC quando comparado com o grupo controle saudável. Para além do evidente consenso entre os dois autores, através de uma análise multivariável ajustada reciprocamente para as variáveis clínicas, Pasquolini Damiano et alii., (2012) afirma existir uma associação significativa entre o diagnóstico de AP com a CHD. Diferenças significativas foram observadas entre o número de dentes com AP após TENC no grupo de pacientes diagnosticados com CHD quando comparado com o grupo controle (85,75 vs. 38,5 %, respetivamente).

Doenças cardiovasculares não são comuns em pacientes com idades inferiores a 55 anos. No entanto para todos aqueles que as desenvolvem em idade jovem, a doença possui uma elevada morbilidade. Uma relação forte entre a idade, a saúde oral e morte súbita por enfarte do miocárdio foi demonstrada em estudos anteriores (Karhunen V et alii., 2006).

A periodontite apical está associada à arteriosclerose e com o aumento da prevalência e incidência das CVDs, Independentemente da presença ou não de outros fatores de risco convencionais como afirma Scannapiecco FA, Bush RB, Papu S, (2003).

Lesões patológicas orais são prevalentes em indivíduos que falecerem de doença cardiovascular. Entre os homens com idade inferior a 50 anos a má higiene oral parece ser um risco acrescido pré-hospitalar para morte cardíaca súbita. Caplan DJ et alii., (2006) encontrou também relação entre a incidência de lesões endodônticas persistentes após TENC em pacientes com diagnóstico de CHD. A periodontite apical está fortemente associada ao aumento do risco de CVDs, uma vez que ambas as entidades clínicas partilham a mesma resposta imunitária (Marton I, 2004).

Uma revisão de estudos epidemiológicos de Koren O et alii., (2011) revela que a prevalência de AP se situa entre os 14 e os 78% da população mundial, enquanto dentes com TENC tem uma incidência entre os 22 e os 78%. Em acréscimo há evidência de que a AP é aproximadamente 4 vezes mais comum em dentes após TENC do que em dentes sem TENC. Estes resultados estão em concordância com Caplan DJ et alii., (2006), mas em desacordo com Frisk et alii., (2003).

Estas conclusões são criticadas em outros estudos Yamazaki K et alii., (2003) e Oikarinen et alii., (2009) não concordam com estas conclusões e sugerem que nos seus estudos não

existem diferenças significativas entre a prevalência das lesões apicais antes TENC ou após TENC.

No estudo de Pasquilini Damiano et alii., (2012) 42,8% no grupo de controlo em comparação com 82,9% do grupo CHD demonstra que a prevalência de AP após TENC é dramaticamente maior na população com diagnóstico de CHD do que na população saudável.

Num estudo mais recente, referente a 2023, Minty, Mthieu et alii., tenta comprovar, tal como Wang, Chih-Hao et alii., doze anos antes que há existência de uma correlação entre a HTA e a persistência das lesões periapicais após TENC. Com a ajuda do PAI mostra que existe de facto, diferenças significativas de valores de PAI, que representam severidade da lesão peripical, entre os pacientes com HTA e pacientes saudáveis. O que reforça a tese de Pasqualini Darmiano et alii., (2012) que sugere que pacientes com história clínica de CVDs possuem uma maior prevalência de dentes com AP e maior taxa de insucesso de TENC.

Em comparação enquanto Wang, Chih-Hao et alii., (2011) demonstra existir uma maior percentagem de dentes extraídos após TENC em pacientes com diagnóstico de HTA (4,88%; RR, 1,75) e CHD (5,11 %; RR, 1,70) do que nos pacientes sem prognóstico de HTA (2,84%) ou CHD (3,07%, Minty, Mthieu et alii., (2023) acrescenta que a razão mais provável para a extração dentária nestes casos é a persistência da lesão mesmo após TENC. Onde no seu estudo os dois grupos foram comparados, e os indivíduos diagnosticados com HTA possuíam maior número de lesões de AP com PAI = 5 (ou seja, as lesões mais severas registadas) quando comparado com o grupo de indivíduos HTA- (42%, vs. 27 %, respetivamente).

De realçar que Minty, Mathieu et alii., (2023), no que diz respeito aos dentes com diagnóstico de AP após TENC, em oposição ao que Wang, Chih-Hao et alii., (2011) e Pasqualini Darmiano et alii., (2012) sugerem, diz não existir uma diferença estatisticamente significativa entre os pacientes HTA+ e o grupo de pacientes saudáveis.

Através do PCA Minty, Mathieu et alii., (2023) demonstra que a HTA está relacionada com a severidade do granuloma, pela escala PAI. A revisão da literatura confirma que a hipertensão arterial é a comorbilidade mais frequente dos abscessos periapicais em

consequência de uma infecção endodôntica (Allareddy, V et alii., 2010). O mecanismo molecular da convergência entre a microbiota e a severidade da AP também está descrita na literatura.

O estudo publicado em 2022 reporta que a família da proteobacteria (à qual *Burkholderiaceae* pertence) foi encontrada na microbiota oral de pacientes com aterosclerose. No estudo de Minty, Mathieu et alii., (2023) denota-se a inexistência de uma proliferação excessiva de *Burkholderiaceae* no granuloma periapical em pacientes com diagnóstico de HTA. Estes resultados são concordantes com os resultados obtidos em estudos maiores que comprovam que a microbiota oral presente em pacientes com HTA não é caracterizada pela excessiva proliferação de *Burkholderiaceae* no granuloma periapical (Desvarieux, M et alii., 2010).

Infeções crônicas, como a AP podem predispor ao aparecimento e desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Este estudo comprovou ainda que pacientes com diagnóstico de HTA são mais prováveis de desenvolver um granuloma maior (44% com PAI=5) em comparação com pacientes sem diagnóstico de HTA (22% com PAI=5).

Existem poucos dados prospectivos disponíveis sobre o prognóstico a longo prazo dos dentes com tratamento endodôntico não cirúrgico em doentes com doenças sistêmicas como a hipertensão arterial ou doenças coronárias. No entanto, a evidência de manifestações sistêmicas que interfiram com a AP continua controversa.

Existem poucos dados prospectivos disponíveis sobre o prognóstico a longo prazo dos dentes com tratamento endodôntico não cirúrgico em doentes com doenças sistêmicas como a hipertensão arterial ou doenças coronárias. No entanto, a evidência de manifestações sistêmicas que interfiram com a AP continua controversa.

#### **IV - CONCLUSÃO**

A periodontite apical corresponde ao processo inflamatório e infeccioso em redor do ápice do dente proveniente de uma lesão endodôntica, ou seja, existe uma reação imunoinflamatória na região apical do dente como resposta à agressão microbiológica proveniente do sistema de canais radiculares.

As doenças cardiovasculares são todas as patologias que de uma forma ou outra influenciam ou estão relacionadas com o funcionamento do sistema cardiovascular, o coração e todos os vasos sanguíneos envolventes. É neste momento o tipo de patologia clínica mais mortal em todo o mundo.

Os resultados retirados dos estudos incluídos nesta revisão integrativa permitem sugerir uma correlação entre as doenças cardiovasculares como a Hipertensão Arterial e as Doenças Cardiovasculares com as lesões de periodontite apical.

Esta pesquisa realça a necessidade da elaboração de novos estudos focados nesta relação entre as CVDs e a persistência das lesões periapicais após TENC, uma vez que existem muitos estudos que fornecem informação sobre a correlação inversa “como as lesões de AP influencia a saúde sistêmica dos pacientes”, mas raramente é mencionada a repercussão das CVDs nas lesões endodônticas após TENC.

Sugere-se a realização de mais ensaios clínicos prospectivos, com amostras de grandes dimensões e com períodos de follow-up mais alargados, com o foco específico na periodontite apical e no desenvolvimento de CVDs e a sua interferência na reparação das lesões periapicais após tratamento endodôntico.

A ser confirmada esta evidência clínica, esta relação permitirá que o papel do médico dentista seja de grande relevância na prevenção das CVDs e no planeamento do tratamento destas lesões apicais de forma mais consciente e personalizada.

## V-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allareddy,V et alii. (2010). Outcomes in patients hospitalized for periapical abscess in th United States: An analysis involving the use of nationwide inpatient sample. *Journal Am. Dent. Assoc*, Volume 141, pp. 1107-1116.

Aloutaibi, Yaser, A. et. alii. (2021). Chronic Endododntic Infections and Cardiovascular Diseases: Does the Evidence Support an Independent Association?. *Cureus*, Volume 13(11), novembro e19864. doi: 10.7759/cureus.19864. PMID: 34976491; PMCID: PMC8712192.

Aminhoshariae, Kulid, Foud. (2018). The Impact of Endodontic infections on the pathogenesis of cardiovascular disease(s): a systemic review with meta-analysis using GRADE. *Journal of Endodontics*, Volume 44(9), pp. 1361-1366.

An GK et alii. (2016). Association of Radiographically Diagnosed Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Hospital Records-based study. *Journal of Endodontics*, Volume 42(6), pp. 916-920.

Arabi G et alii. (2017). Genetic susceptibility contributing to periodontal and cardiovascular disease. *J.Dent.Res*, Volume 96(6), pp. 610-617.

Bahador Mason et alii. (2021). Aerosols Generated during Endodontic Treatment: A special Concern during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Journal of Endodontics*, Volume 47(5), pp. 732-739.

Bakhsh A et alii. (2022). The impact of apical periodontitis, non-surgical root canal retreatment and periapical surgery on serum inflammatory biomarkers. *International Endodontic Journal*, Volume 55(9), pp 923-937

Berlin-Broner Y Febbraio M, L. L. (2017). Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases.a systematic review of the literature. *International Endodontic Journal*, Volume 50(9), pp. 847-859.

Bergandi L. et alii. (2019). Endothelial Dysfunction Marker Variation in Young Adults with Chronic Apical Periodontitis before and after Endodontic Treatment. *Journal of Endodontics*, Volume 45(5), pp.500-506.

Beukers et alii. (2021). Lower number of teeth is related to higher risk for ACDV and death-systematic review and meta-analyses of survival data. *Front.Cardiovascular Medicine*, Volume 8, pp. 621-626.

Bezamat.M. et alii. (2020). Phenome-wide scan finds potential orofacial risk markers for cancer. *Sci Rep*. março 17;10(1):4869. doi: 10.1038/s41598-020-61654-3. PMID: 32184411; PMCID: PMC7078198.

Bezamat, M. (2022). An update review on the link between oral infections and atherosclerotic cardiovascular disease with focus on phenomics. *Frontiers in*

*Physiology*, dezembro; 13:1101398. doi: 10.3389/fphys.2022.1101398. PMID: 36589419; PMCID: PMC9794572.

Bhatti JS et alii. (2018). Genetic susceptibility of glutathione S-transferase genes(GSTM1/T1 and P1) to coronary artery disease in Asian Indians. *Ann of Human Genetics*, Volume 82(6), pp. 448-456.

BIS JC et alii. (2008). Variation in Inflammation-related genes and risk of incident nonfatal myocardial infarction or Ischemic stroke. *Atherosclerosis*, Volume 198(1), pp. 166-173.

Bouilaguet et alii. (2018). Root microbiota in primary and secondary apical periodontitis. *Front.Microbiol*, outubro 9;9:2374. doi: 10.3389/fmicb.2018.02374. PMID: 30356779; PMCID: PMC6189451.

Buonavoglia, A et alii. (2023). Endodontic Microbial Communities in Apical Periododontitis. *Journal of Endodontics*, fevereiro, 49(2), pp. 178-189.

Cabanillas-Baisera et alii. (2018). Association between diabetes and nonretention of root filled teeth.a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*, Volume 52(3), pp. 297-306.

Cabanillas-Balsera et alii. (2022). Impact os systemic health on treatment outcomes in endodontics. *International Endodontic Journal*, 56(2), pp. 219-235.

Caplan DJ et alii. (2004). Epidemiologic issues in the studies of association between apical periodontitis and systemic health. *Endodontic Topic*, Volume 8, pp. 15-35.

Caplan DJ et alii. (2006) Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease . *Journal Dent. Res.* Volume 85, pp. 996-1000.

Caplan DJ et alii. (2006) The relationship between self-reported history of endodontic therapy and coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal Am Dent. Assoc.* Volume 140, pp. 1004-1012.

Chauhan Nisbant et alii. (2019). Association of Apical Periododontitis with Cardiovascular Disease via Noninvasive Assessment of Enothelial Function and Subclinical Atherosclerosis. *Journal of Endodontics*, junho, 45(6), pp. 681-89.

Chauhan Nisbant et alii. (2023). Effect of Endodontic Treatment on Flow Mediated Dilatation and Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Apical Periodontitis; A Prospective Intervention Study, 20 fevereiro 2023, PREPRINT (Versão 1) available at Research Square [[https://doi.org/10.21203/rs-2536828/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2536828/v1)]

Chen SC et alii. (2008) Five-year follow-up study of tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment in a large population in Taiwan. *Journal Formos Med Assoc.* Volume 107, pp.686-692

Choubanian AV et alii. (2003) Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*, Volume 42, pp. 1206-1252.

Cintra Luciano Tavares et alii. (2018). Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz. Oral. Res*, 32(1), pp. 66-81.

Cotti, Elisabetta et alii. (2011). Association of Endodontic Infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. *Journal of Endodontics*, Volume 37(12), pp.1624-1629

Cotti, Elisabetta et alii. (2015). Endodontic infection and endothelial dysfunction are associated with different mechanism in men and woman. *Journal of Endodontics*, Volume 41(5), pp.594-600.

De-Deus.Gustavo. (2011). The Self-Adjusting File Optimizes Debridement Quality in Oval-Shaped Root Canals. *Journal of Endodontics*, Maio, 37(5), pp. 701-705.

Desvarieux, M et alii. (2010). Periodontal bacteria and hypertension: The oral infections and vascular disease epidemiological study (INVEST). *Journal Hypertens.* Volume 28, pp. 1413-1421.

Dill, Alisa et alii. (2017). Analysis of Multiple Cytokine Polymorphism in Individual with Untreated deep carious lesions Reveals IL1B (rs1143643) as a Susceptibility Factor for Periapical Lesion Development, *Journal of Endodontics*, Volume 41(2), pp. 197-200.

- Frisk F. et alii. (2003). Endodontic variables and coronary heart disease. *Acta Odontol Scand*, Volume 61, pp. 257-262.
- Georgiou, A.C et alii. (2022). The Influence of Apical Periodontitis on Circulatory Inflammatory Mediators in Peripheral Blood: A Prospective Case-control Study, *International Endodontic Journal*, Volume 45(11), pp.130-145
- Gori T et alii. (2010). Assessment of Vascular function:flow-mediated constriction complements the information of flow-mediated dilatation. *HEART*, Volume 96(2), pp. 141-147.
- González Navarro , Pintó Sala, Jané Salas. (2017). Realationship between cardiovascular disease and dental pathology. Systemic Review. *Medicina Clínica(Barc)*, Volume 149(5), pp. 211-16.
- Hunt I et alii. (2015). Poor oral Health including actives caries in 187 UK professional male football players: Clinical dental examination performed by dentists. *British Journal of Sport Medicine*, Volume 50(1) pp. 41-44.
- Holland. (2017). Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. *Jornal Of Applied Oral Science*, 25(5), pp. 465-476.
- Inchingolo et alii. (2014). Influence of Endodontic Treatment on Systemic Oxidative Stress, *Internation Journal of Medicin Sci*, Volume 11(1), doi: 10.7150/ijms.6663
- Jakovljevic A et alii. (2020). Association between cardiovascular diseases and apical periodontitis:an umbrella review. *International Endodontic Journal*, Volume 53(10), pp. 1374-1386.
- Jawien J. (2008). New insights into immunological aspects of atherosclerosis. *Pol. Arch .Intern. Med*, 118(3), pp. 127-131.
- Jiménez-Sanchez et alii. (2020). Cardiovascular Diseases and apical periodontitis association not always implies causality. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, Volume 25(5), pp. 652-658.
- Joshipura KJ et alii. (2006). Pulpal inflammation and incidence of coronary heart disease. *Journal of Endodontics*. Volume 32, pp. 99-103.

Karhunen V et alii. (2006). Radiographic assessment of dental health in middle-aged men following sudden cardiac death. *Journal Dent Res*. Volume 85, pp. 89-93.

Khalighinejad N et alii. (2016). Association between systemic diseases and apical periodontitis. *Journal of Endodontics*, Volume 42(10), pp. 1427-1434.

Kirkevang LL Wenzel A. (2003). Risk indicators for apical periodontitis. *Community Dent Oral Epidemiol*, Volume 32, pp. 59-67.

Koletsis Despina et alii. (2021). Cardiovascular Disease and Chronic Endodontic Infection. Is There an Association? A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environment Research and Public Health*, Volume 18(17):9111. doi: 10.3390/ijerph18179111. PMID: 34501699; PMCID: PMC8430722.

Korean O et alii. (2011). Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Volume 108 (1), pp. 4592-4598.

Lazarski et alii. (2001). Epidemiological evaluation of the outcomes of nonsurgical root canal treatment in large cohort of insured dental patients. *Journal of Endodontics*, Volume 27, pp. 791-796.

Leao et alii. (2022). Oral inflammatory burden and carotid atherosclerosis among stroke patients. *Journal of Endodontics*, Volume 48(5), pp. 597-605.

Leite et alii. (2008). Diabetes Induces Metabolic Alteration in Dental Pulp, *Journal of Endodontics*, Volume 34(10), pp. 1211-1214.

Limeira Rodrigues, Ivison Francisco et alii. (2020). Root Canal Treatment and Apical Periodontitis in a Brazilian Population with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Paired Study. *Journal of Endodontics*, 46(6), pp. 756-761.

López-López José et alii. (2012). Frequency and distribution of root-filled teeth and apical periodontitis in an adult population of Barcelona, Spain. *International Dental Journal*, Volume 62(1), pp. 40-46.

Malik, Rupali et alii. (2023). Impact of Dental procedures on Oral Health Related Quality of life of Patients, *Cureus*, Volume 15(5), doi: 10.7759/cureus.38625.

- Marheshawari et alii. (2017). Heat Shock70 Protein genes and Genetic Susceptibility to Apical Periodontitis, *Journal of Endodontics*, Volume 42(10), pp. 1467-1471.
- Marton I. (2004). How does the periapical inflammatory process compromise general health. *Endodontic Topics*, Volume 8, pp.3-14.
- Márton IJ, Kiss.C. (1992). Influence of Surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators, *International Endodontic Journal*, Volume 25(5), pp. 229-233.
- Márton IJ, Kiss.C. (2014). Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis. *Journal of Endodontics*, Volume 40(2), pp. 155-163.
- Messing et alii. (2008). GFP promoter elements required for region-specific and astrocyte-specific expression. *GLIA*, volume 56(5), pp. 481-585.
- Messing. (2019). Refining the concept of GFAP toxicity in Alzheimer disease, *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, dezembro 16;11(1):27. doi: 10.1186/s11689-019-9290-0. PMID: 31838996; PMCID: PMC6913036.
- Miller W. D. (1981). The Human mouth as a focus of Infection, *Dental Cosmos*, Volume 33(3), pp. 689-706
- Minty Matthieu et alii. (2023). Low-Diversity Microbiota in Apical Periodontitis and High Blood Pressure Are Signatures of the Severity of Apical Lesions in Humans. *International Journal of Molecular Sciences*, Volume 24(2). 1589. doi: 10.3390/ijms24021589. PMID: 36675104; PMCID: PMC9866854.
- Mussano et alii. (2018). Apical Periodontitis: preliminary assessment of Microbiota by 16S rRNA high throughput amplicon target sequencing, *BMC Oral Health*, Volume 18(4), doi: 10.1186/s12903-018-0520-8
- Nair. (2006). On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *International Endodontic Journal*, Volume 39(4), pp. 249-281.

Noites et alii. (2022). Apical periodontitis and Cardiovascular Disease in Adults: A systematic Review with Meta-Analysis. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, Volume 23(3). março 12;23(3):100. doi: 10.31083/j.rcm2303100. PMID: 35345267.

Oikarinen K et alii. (2009). Infectious dental diseases in patients with coronary artery disease: an orthopantomographic case-control study. *J Can Dent Assoc*, Volume 75(35).

Park S.Y et alii. (2019). Improved Oral hygiene care attenuates the cardiovascular risk of oral health disease: A population-based study from Korea. *European Heart Journal*, 40(14), pp. 1138-1145.

Pasqualini, Damiano et alii. (2012). Association between oral Health, Apical Periodontitis, CD14 polymorphism and Coronary Heart Diseases in middle-aged adults, *Journal of Endodontics*, Volume 38(129), pp. 1570-1577.

Prineas RJ, Crow RS, Zhang ZM. (2010). The Minnesota code manual of electrocardiographic findings: standards and procedures of measurement and classification. Springer-Verlag London Limited, pp. 16-48;60-97

Priyamvara A et alii. (2020). Periodontal Inflammation and the risk of cardiovascular disease. *Curr.Atheroscler*, Volume 22(7). 22(7):28. doi: 10.1007/s11883-020-00848-6. PMID: 32514778.

Rosamond W et alii. (2008). Heart Disease and stroke statistics: 2008 update- report from the American Heart Association. Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* , Volume 117, pp. 217-223

Salles AG et alii. (2018). Association between gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endodontics*, Volume 44(3), pp. 355-362.

Sarmiento E.B et alii. (2020). Immunoexpression of bone resorption biomarkers in apical periodontitis in diabetics and normoglycaemics. *International Endodontic Journal*, Volume 53(8), pp. 1025-1032.

Sarmiento E.B et alii. (2023). Proinflammatory Cytokine Expression in Apical Periodontitis from Diabetic Patients. *International Journal of Dentistry*, fevereiro. :4961827. doi: 10.1155/2023/4961827. PMID: 36819640; PMCID: PMC9937771

- Scannapieco FA , Bush RB, Papu S. (2003). Association between periodontal disease and risk for arterosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol*, Volume 8 pp. 38-53.
- Schaefer A S et alii. (2015). Genetic evidence for PLASMINOGEN as a shared genetic risk factor of coronary artery disease and periodontitis. *Circ.Cardiovascular Genet.*, 8(1), pp. 159-167.
- Selehrabi R , Rotsein I. (2004) Endodontic treatment outcomes in a large patient population in the USA: an epidemiological study. *Journal of Endodontics*, Volume 30, pp:846-850.
- Segura-Egea et alii. (2005). High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *International Endodontic Journal*, Volume 38(8), pp. 564-569.
- Segura-Egea et alii. (2008). High prevalence of apical periodontitis amongst smokers in a sample of Spanish adults. *International Endodontic Journal*, Volume 41(4), pp. 310-316.
- Segura-Egea et alii. (2019). Endodontics and diabetes: association versus causation. *International Endodontic Journal*, Volume 52(6), pp. 790-802.
- Segura-Egea , Martín González, Castellanos-Cosano. (2015). Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *International Endodontic Journal*, Volume 48(10), pp. 933-951.
- Segura-Egea et alii. (2023). Impact of Systemic health on treatment outcomes in endodontics, *International Endodontic Journal*, Volume 56(2), pp.219-235.
- Siqueira JF jr . (2021). Present status and future directions. Microbiology of Endodontic Infections. *International Endodontic Journal*, 55(3), pp. 512-530.
- Tiburcio-Machado et alii. (2021). The global prevalence of apical periodontitis. A systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*, Volume 54(5), pp. 712-735.

Thornhil, Martin et alii. (2022). Infective endocarditis following invasive dental procedures . IDEA case-crossover study, *National Institute for Health and Care Research* , Volume 26(28) ,doi: 10.3310/NEZ6709

Tubiana S et alii. (2017). Dental procedures , antibiotic prophylaxis, and endocarditis among people with prosthetic heart valves:nationwide population based cohort and case crossover study *BMJ*. 2017 Sep 7;358: j3776. doi: 10.1136/bmj.j3776

Wang CH et alii. (2011). Impact of Diabetes Mellitus, Hypertension, and Coronary Artery Disease on Tooth Extraction after Nonsurgical Endodontic Treatment. *Journal of Endodontics*, Volume 37(1), doi: 10.1016/j.joen.2010.08.054.

Wang. Shengming et alii. (2023). Effect of endodontic treatment on clinical outcome in type 2 diabetic patients with apical periodontitis. *Jornal Heliyon*, Volume 9(3). e13914. doi: 10.1016/j.heliyon. 2023.e13914. PMID: 36925517; PMCID: PMC10011187.

Wei Jie, Fang D. (2021). Letter regarding"The global prevalence of aical periododnttis:A systemtic review and meta-analysis. *Internatinal Endodontic Journal*, Volume 54(9),p. 1677.

Wu M-K , Dummer, Pesselink. (2006). Consequences of and strategies to deal with residual post-treatment root canal infection. *International Endodontic Journal*, Volume 39(5), pp. 343-356.

Yamazaki K et alii. (2003). Single-Nucleotide Polymorphism in the CD14 Promoter and Periodontal Disease Expression in a Japanesse Population. *Journal Dent. Res*. Volume 82, pp 612-616.

Zang J L et alii. (2022). Distinctive microbiota distribution from heathy oral to post-treatment apical periodontitis. *Frontiers in Cellular and Infections Microbiology*, 8 setembro. 12:980157. doi: 10.3389/fcimb.2022.980157. PMID: 36159649; PMCID: PMC9492884.

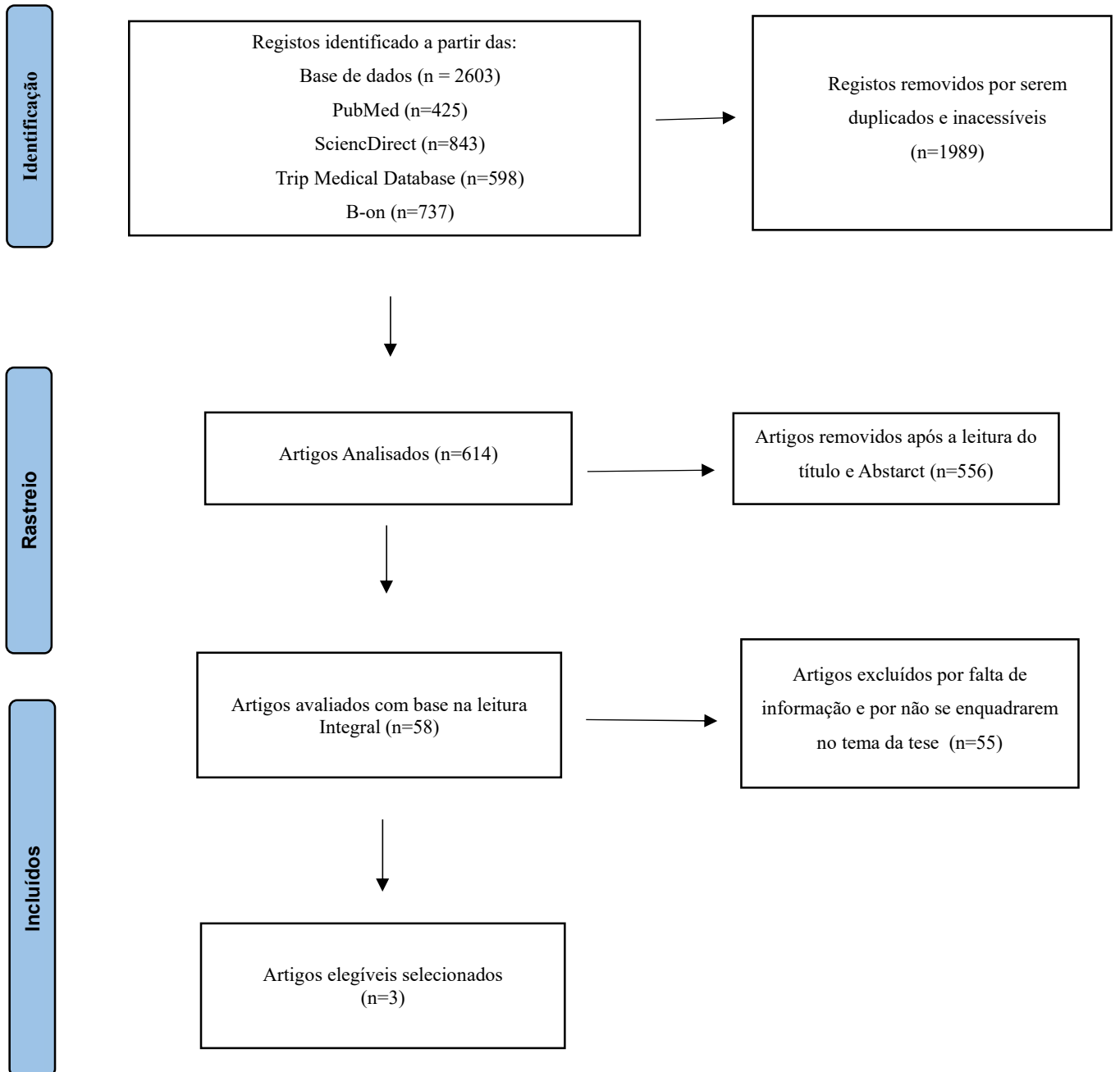
Zang S et alii. (2016). The novel ASIC2 locus is associated with severe gingival inflammation. *JDR Clin.Trans.Res*, Volume 1(2), pp. 163-170.

Zardawi F et alii. (2020). Association between periodontal disease and atherosclerotic cardiovascular diseases Revisited. *Front Cardiovascular Medicine*, Volume 7. janeiro 15; 7:625579. doi: 10.3389/fcvm.2020.625579. PMID: 33521070; PMCID: PMC7843501.

Zhu, H et alii. (2015). Inflammatory cytokine levels in patients with periodontitis and/ or coronary heart disease. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* Volume 8(2), pp. 2214-2220.

## VI-ANEXOS

### Identificação de estudos através de base de dados e registros



Adaptado de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.