

Gustavo Cesar Ribeiro Valença de Castro

**Periodontite Apical e Desordens Sistémicas: Doença Cardiovascular**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020



Gustavo Cesar Ribeiro Valença de Castro

**Periodontite Apical e Desordens Sistêmicas: Doença Cardiovascular**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Gustavo Cesar Ribeiro Valença de Castro

**Periodontite Apical e Desordens Sistêmicas: Doença Cardiovascular**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária sob a orientação do Professor Doutor Duarte Antunes Guimarães.

---

## **RESUMO**

A Periodontite Apical (AP) representa um infecção de origem endodôntica que leva a um estado inflamatório. Inflamações crônicas, quando em nível sistêmico, podem despoletar diversas doenças. Mediadores inflamatórios são conhecidos por levar a disfunção endotelial (ED) e por desempenhar um papel chave na iniciação e progressão da aterosclerose, a principal causa de doença coronária cardíaca (CHD). Portanto, inflamações dentárias crônicas, como a AP, poderiam fornecer um ambiente propício para eventos cardiovasculares (CVEs).

Há sugestões de que AP e doenças cardiovasculares (CVDs) compartilhem patogênese e atores moleculares similares. As APs são comuns na população em geral e poderiam perpetuar a inflamação sistêmica e, em troca, contribuir para o aumento da incidência de CVD. Há uma escassez de pesquisas existentes a respeito das consequências da doença endodôntica na saúde sistêmica. Até o momento, poucos estudos têm investigado uma potencial correlação entre AP e CVD, e seus achados são inconclusivos.

**Palavras-Chave:** Periodontite Apical, doença cardiovascular, inflamação, infecção, endodontia

## **ABSTRACT**

Apical Periodontitis (AP) represents an infection of endodontic origin that leads to an inflammatory state. Chronic inflammations, when at the systemic level, can trigger several diseases. Inflammatory mediators are known to lead to endothelial dysfunction (ED) and to play a key role in the initiation and progression of atherosclerosis, the main cause of coronary heart disease (CHD). Therefore, chronic dental inflammation, such as AP could provide an environment conducive to cardiovascular events (CVEs).

There are suggestions that AP and cardiovascular diseases (CVDs) share similar pathogenesis and molecular actors. APs are common in the general population and could perpetuate systemic inflammation and, in turn, contribute to the increased incidence of CVD. There is a shortage of existing research on the consequences of endodontic disease on systemic health. To date, few studies have investigated a potential correlation between AP and CVD, and their findings are inconclusive.

**Keywords:** Apical periodontitis, cardiovascular disease, inflammation, infection, endodontics

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus amados filhos Gustavo e Eduardo, que sempre foram tão compreensivos nos meus momentos de ausência, e a minha mulher Ana Beatriz Castro, amor da minha vida, que lutou ao meu lado, dia a dia, para que este sonho fosse realizado.

*“Uma vez feita a escolha é preciso seguir adiante e  
confiar no seu próprio coração”*  
(Paulo Coelho)

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, em primeiro lugar, a minha família, pelo amor, incentivo e apoio incondicional, sem os quais não seria possível a realização desta nova etapa na minha vida. Bem como à minha mulher e meus filhos por sempre me incentivarem a seguir adiante nos momentos difíceis.

Não poderia deixar de agradecer aos meus queridos amigos Lessandro e Daniela Sigmaringa, que foram os meus maiores incentivadores e me deram todas as dicas e ajudas possíveis para a realização deste processo, sempre de forma positiva e carinhosa.

Aos queridos Áureo Araújo, Tatiana Ilha, Márcia Motta e Luiz Ricardo Souto, meus amigos brasileiros que representam a minha família aqui em Portugal e são os responsáveis pelos momentos de descontração, diversão e renovação emocional desde a minha chegada e o início desta jornada.

Por último, mas não menos importante, deixo meu agradecimento especial aos meus parceiros da UFP Alessandra Soares, Aline Matos, Bárbara Camizão, Cecília Farsoun, Carlos Henrique Medeiros, Ernesto Bracamonte, Olívia Espinosa e Valeska Barros, que começaram como colegas de turma e hoje são amigos mais que queridos que pretendo levar comigo para sempre. Muita sorte na vida encontrar pessoas tão incríveis, companheiras e divertidas como vocês!

## ÍNDICE

<b>RESUMO</b> .....	<b>v</b>
<b>DEDICATÓRIA</b> .....	<b>vii</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>viii</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>x</b>
<b>ÍNDICE DE ANEXOS</b> .....	<b>xi</b>
<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1. Materiais e Métodos.....	2
<b>II. DESENVOLVIMENTO</b> .....	<b>3</b>
1. Periodontite Apical .....	3
2. O Papel do Endotélio .....	4
3. Aterosclerose .....	5
4. Saúde Oral e Saúde Geral.....	6
5. Doença Endodôntica e Doença Cardiovascular .....	7
6. Inflamação na Periodontite Apical e Doença Cardiovascular .....	8
7. Bacteriemia e Implicações no Sistema Cardiovascular .....	10
8. Tratamento da Periodontite Apical .....	10
<b>III. DISCUSSÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>IV. CONCLUSÃO</b> .....	<b>15</b>
<b>V. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>16</b>
<b>VI. ANEXO 1: Estudos Relevantes</b> .....	<b>18</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ADMA** – Dimetilarginina Assimétrica (*Asymmetric Dimethylarginine*)
- ALEO** – Lesão Apical de Origem Endodôntica (*Apical Lesion of Endodontic Origin*)
- AP** – Periodontite Apical (*Apical Periodontitis*)
- CHD** – Doença Coronária Cardíaca (*Coronary Heart Disease*)
- CP** – Periodontite Crônica (*Chronic Periodontitis*)
- CRP** – Proteína C-Reativa (*C-Reactive Protein*)
- CVD** – Doença Cardiovascular (*Cardiovascular Disease*)
- CVE** – Evento Cardiovascular (*Cardiovascular Event*)
- DM** – Diabetes Mellitus (*Diabetes Mellitus*)
- ED** – Disfunção Endotelial (*Endothelial Dysfunction*)
- EI** – Infecção Endodôntica (*Endodontic Infection*)
- ET** – Tratamento Endodôntico (*Endodontic Treatment*)
- Ig** – Imunoglobulina (*Immunoglobulin*)
- IL** – Interleucina (*Interleukin*)
- IM** – Marcador inflamatório (*Inflammatory Marker*)
- LDL** – Lipoproteína de Baixa Densidade (*Low-Density Lipoprotein*)
- LPS** – Lipopolissacáridos (*Lipopolysaccharides*)
- MMP** – Metaloproteinase de Matriz (*Matrix Metalloproteinase*)
- NO** – Óxido Nítrico (*Nitric Oxide*)
- PD** – Doença Periodontal (*Periodontal Disease*)
- SCR** – Sistema de Canais Radiculares (*Root Canal System*)
- TNF** – Fator de Necrose Tumoral (*Tumor Necrosis Factor*)

## **ÍNDICE DE ANEXOS**

**ANEXO 1 – Estudios Relevantes**

## I. INTRODUÇÃO

Durante as últimas décadas, um número crescente de estudos tem achado evidências de que há uma associação entre infecções crônicas orais e desenvolvimento de condições sistêmicas adversas. Uma associação entre saúde sistêmica e saúde oral pode ser sugerida, embora nenhuma relação causa-efeito tenha sido estabelecida. Há evidências que infecções crônicas são um fator de risco para muitas doenças sistêmicas como diabetes, aterosclerose, osteoporose, etc. Esta exploração intensificou a busca por infecções crônicas que agravem as doenças sistêmicas (Garg e Chaman, 2016; de Oliveira, Câmara e Aguiar, 2017).

A inflamação tem um papel importante na patogênese da aterosclerose e suas complicações sistêmicas. A detecção precoce de pacientes de alto risco pode ser crucial na prevenção de CVEs. Nem sempre os fatores de risco clássicos são identificados e quase metade dos CVEs ocorrem em pacientes sem fator de risco clássico. Estudos têm mostrado que níveis séricos de marcadores inflamatórios (IMs) são preditores de risco de CVD. Estes marcadores incluem moléculas de adesão celular, citocinas, enzimas proaterogênicas, imunoglobulinas (Igs), fatores de transformação do crescimento e proteínas de fase aguda (Gomes *et al.*, 2013; Aarabi, Heydecke e Seedorf, 2018).

A infecção endodôntica (EI) é uma doença inflamatória crônica causada por contaminação microbiana do sistema de canais radiculares (SCR) da polpa dentária. Esta é o principal agente etiológico AP. A AP é um processo inflamatório, normalmente crônico, com destruição das estruturas do periodonto apical que resultam de uma invasão bacteriana da polpa não tratada. Para além das conhecidas consequências locais, pode ter também um peso sistêmico. Mediadores inflamatórios que são liberados para a manutenção da lesão apical de origem endodôntica (ALEO) podem, em teoria, danificar outros tecidos corporais. Os mecanismos primários que ligam EI, AP e CVD incluem inflamação sistêmica que leva ao desenvolvimento de aterosclerose, agregação plaquetária e hipercoagulabilidade (Georgiou *et al.*, 2019; Messing *et al.*, 2019; Cowan *et al.*, 2020)

Apesar das numerosas diferenças entre doenças inflamatórias crônicas de origem periodontal e endodôntica, ambas tem importantes características em comum: são infecções crônicas da cavidade oral, compartilham microbiota anaeróbia gram-negativa comum e ambas são acompanhadas de aumento dos IMs locais que podem se estender para níveis sistêmicos.

Quando consideradas a quantidade e persistência de bactérias envolvidas nas ALEOs, com o biofilme bacteriano em grande proximidade com a circulação sanguínea, o conceito de bacteriemia poderia ser possivelmente transferido também para as lesões endodônticas (Willershausen *et al.*, 2014; de Oliveira, Câmara e Aguiar, 2017)

Doenças sistêmicas e infecções orais são intimamente relacionadas pois partilham muitos fatores de risco associados. O estabelecimento da relação de causa e efeito entre AP e CVD pode afetar o tratamento de doenças CVD. Esta associação é muito controversa. Entretanto, estas compartilham mecanismos patogênicos semelhantes e mantêm um estado de inflamação crônica local e sistêmica se deixados sem tratamento. Ambos os tecidos doentes são originados de tecidos conjuntivos os quais sofrem um processo de vasodilatação, metabolismo celular aumentado, descarga de mediadores, influxo celular e extravasamento de fluidos com colapso tecidual como consequência do processo inflamatório. Para além disto, existe uma considerável sobreposição dos atores moleculares envolvidos na patogênese de AP e CVD (Garg e Chaman, 2016; Aminoshariae *et al.*, 2017; Chauhan *et al.*, 2019; Messing *et al.*, 2019).

Atualmente há poucos estudos prospetivos sobre a associação entre o tratamento endodôntico (ET) e o desenvolvimento longitudinal de acidente vascular cerebral isquêmico, insuficiência cardíaca ou tromboembolismo venoso e evidências de CHD. Há necessidade de investigação adicional devido aos resultados mistos de estudos anteriores. Isto não é somente de interesse do ponto de vista científico, mas também pela perspectiva de saúde pública (Cowan *et al.*, 2020).

## **1. Materiais e Métodos**

Trata-se de um trabalho de revisão bibliográfica sobre a influência das APs nas CVDs. Foram utilizadas como plataforma de busca as bases de dados eletrônicas *PubMed*, *SciELO* e *bvs* utilizando as palavras-chave “periodontite apical, doença cardiovascular, inflamação, infecção e endodontia”. A pesquisa foi realizada entre os meses de fevereiro e março de 2020. Foram encontrados um total de 667 artigos, sendo excluídos artigos inconsistentes com o tema, repetidos ou publicados há mais de 15 anos. Como referência bibliográfica final, foram incluídos 30 artigos publicados em periódicos internacionais entre os anos de 2006 e 2020. O gerenciador de referências *Mendeley* foi utilizado para registo e gerenciamento de dados ao longo da revisão. Por se tratar de uma Revisão Narrativa, a seleção dos estudos e a interpretação das informações estão sujeitas à subjetividade do autor.

## **II. DESENVOLVIMENTO**

A ligação entre condições inflamatórias crônicas e infecções sistêmicas têm sido amplamente discutidas por décadas. Infecções crônicas representam um alto risco para muitas doenças sistêmicas incluindo diabetes mellitus (DM), CVD, osteoporose, doença crônica do fígado e desordens sanguíneas. Em termos gerais, infecções dentárias crônicas de baixo grau têm sido associadas a várias condições sistêmicas em diferentes níveis. Entre as infecções orais, a periodontite crônica (CP) e sua relação com CVD recebeu considerável interesse (Caplan *et al.*, 2006, 2009; Cotti *et al.*, 2011; Chauhan *et al.*, 2019; Garrido *et al.*, 2019).

Mais recentemente, a potencial associação entre CVD e AP tem sido minuciosamente revisado. Há muitas similaridades entre CP e AP, incluindo aumento dos níveis séricos de IMs e micróbios anaeróbios gram-negativos. Embora EIs causem uma resposta tecidual local, há evidências convincentes de que estas podem contribuir para a inflamação sistêmica. Estudos sugerem uma ligação epidemiológica entre ALEOs e ED, aterosclerose e CHD de uma forma análoga à CP, especialmente em adultos jovens que não acumulam outros fatores de risco (Cotti *et al.*, 2011; Garrido *et al.*, 2019).

Apesar de haver um crescente número de estudos que delinearam a possível associação entre AP e CVD, a literatura tem falhado em prover interpretação inequívoca de causa-efeito. Seria de grande interesse, tanto do ponto de vista científico quanto da perspectiva de Saúde Pública, verificar se a presença de AP está associada a CVEs e marcadores biológicos associados à inflamação sistêmica.

### **1. Periodontite Apical**

A AP é a lesão dos tecidos periapicais, causada por infecção bacteriana, inflamação irreversível da polpa e subsequente necrose. Normalmente está associada a presença de cáries ou restaurações profundas, dentes fraturados ou lesão periodontal prévia (Cotti *et al.*, 2011; González Navarro, Jané Salas e Pintó Sala, 2017; Bains e Bains, 2018; Georgiou *et al.*, 2019).

Clinicamente, a AP pode ter apresentação heterogênea, variando desde a formação de lesão osteolítica apical assintomática até grandes sinais de inflamação como dor, edema, rubor e perda de função. É diagnosticada pelos sintomas do paciente, sinais clínicos e observação de radiolucências perirradiculares radiográficas no dente afetado. Sua forma mais frequente é assintomática, e portanto pode permanecer despercebida por anos. Sua prevalência é alta e

aumenta com a idade (Caplan *et al.*, 2006; Berlin-Broner, Febbraio e Levin, 2017; Garrido *et al.*, 2019; Georgiou *et al.*, 2019; Messing *et al.*, 2019).

Histologicamente é representada por uma reabsorção do suporte ósseo adjacente e infiltração local de células inflamatórias. Este processo depende do balanço dinâmico entre consórcio bacteriano endodôntico e resposta imune do hospedeiro na junção entre polpa radicular infetada e o ligamento periodontal (Caplan *et al.*, 2006; Messing *et al.*, 2019).

As lesões periapicais inflamatórias não aparecem imediatamente na radiografia, o que significa que a inflamação pode estar histologicamente presente, mas não detetável radiograficamente. O aparecimento de lesão radiolúcida é frequentemente dependente da relação entre quantidade de osso cortical e percentagem de perda mineral. Lesões radiolúcidas pequenas nem sempre são fáceis de serem detetadas numa radiografia bidimensional. A especificidade e sensibilidade entre as imagens de ortopantomografias, radiografias periapicais e tomografia computadorizada cone beam (CT) são muito diferentes. Estas variáveis influenciam a habilidade do Médico Dentista de detetar as lesões (Berlin-Broner, Febbraio e Levin, 2017).

## **2. O Papel do Endotélio**

O endotélio normal regula o tónus vascular e exerce propriedades anticoagulantes, antiplaquetárias e fibrinolíticas. O equilíbrio no sistema circulatório é mantido pelo funcionamento normal do endotélio que mantém o balanço fisiológico entre fatores pró-coagulantes e anticoagulantes, adesão monocitária e proliferação de células musculares lisas vasculares. A manutenção do tónus vascular é alcançada pela descarga de várias substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras. A principal substância vasodilatadora libertada pelo endotélio é o óxido nítrico (NO), originalmente identificado como fator relaxante derivado do endotélio. A marca registada de ED é a redução da produção de NO em resposta a tensão de cisalhamento (Cotti *et al.*, 2011; Chauhan *et al.*, 2019).

Já é um fato reconhecido que as CVDs são originadas por ED e influenciadas por fatores de risco cardiovasculares, incluindo tabagismo, DM, hipertensão e dislipidemia. A inflamação crónica exerce um papel crucial na patogénese e progressão da aterosclerose e, ao mesmo tempo, promove CVE agudos como rutura de placas e trombose coronária. A AP está associada a níveis aumentados de IMs como interleucinas (ILs), Igs, dimetilarginina assimétrica (ADMA)

e proteína C-reativa (CRP) em humanos. Estes achados sugerem que a AP contribui para a inflamação sistêmica e não confinada a lesão localizada. Isto pode levar a um risco aumentado para CVD (Cotti *et al.*, 2011; Chauhan *et al.*, 2019).

### 3. Aterosclerose

Aterosclerose é uma condição caracterizada por um alto estado inflamatório, que inicia o acúmulo focal de lipídios dentro da íntima arterial, dirigida por interações complexas entre leucócitos, plaquetas e células da parede vascular. A reação inflamatória dos tecidos conjuntivos orais induzida por microrganismos causa uma vasodilatação sintomática, resultando num aumento da permeabilidade do endotélio que leva à migração de leucócitos na região perivascular e também a incursão de bactérias (Kimak *et al.*, 2015; Bains e Bains, 2018).

É a principal causa subjacente de CHD, e pode precipitar enfarto do miocárdio, derrame ou doença vascular periférica. A doença tem um curso clínico silencioso e o primeiro sintoma clínico frequentemente surge em um estágio avançado. Apesar do progresso nas últimas décadas em prevenção, diagnóstico e tratamento da aterosclerose, a CVD continua a liderar a causa de mortes no mundo (Kimak *et al.*, 2015; González Navarro, Jané Salas e Pintó Sala, 2017; Bains e Bains, 2018).

O mecanismo exato da etiologia da aterosclerose ainda não é bem compreendido. Tem sido proposto que esta surge de uma reação inflamatória aos fatores de risco de CVD em nível molecular. Fatores de risco convencionais para aterosclerose e CHD tais como hipertensão, DM, gênero, *status* socioeconômico, tabagismo, obesidade, altos níveis séricos de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e predisposição genética são claramente estabelecidos. Recentemente, fatores não convencionais como a presença de doenças inflamatórias crônicas também têm sido considerados preditores para aterosclerose. Infecções orais crônicas em particular têm sido associadas a CHD (Pasqualini *et al.*, 2012; Garg e Chaman, 2016).

Pelo menos quatro mecanismos patogênicos básicos envolvendo inflamação oral na patogênese da aterosclerose já foram propostos: (1) bacteriemia de baixo grau causada por bactérias orais que invadem a parede arterial; (2) inflamação sistêmica induzida por mediadores inflamatórios libertados dos sítios de inflamação oral; (3) autoimunidade a proteínas pela resposta imune do hospedeiro a componentes específicos da patogênese oral; (4) efeitos pró-

aterogênicos resultantes de toxinas bacterianas específicas produzidas por patógenos orais (Aarabi, Heydecke e Seedorf, 2018).

Também tem sido demonstrado que pacientes com CVD aterotrombótica apresentam um aumento nas calcificações pulpares quando comparados a pacientes saudáveis, o que indica que alguns fatores excepcionais envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose e calcificações de placas ateroscleróticas em grandes vasos podem ser similares àqueles que ocorrem nos pequenos vasos da polpa dentária (González Navarro, Jané Salas e Pintó Sala, 2017).

#### **4. Saúde Oral e Saúde Geral**

Desde o século XIX, acredita-se que dentes infetados podem causar doenças sistêmicas. Historicamente acreditava-se na teoria da infecção focal, de acordo com a qual lesões enclausuradas, como as polpas necróticas, poderiam apenas drenar para dentro da circulação e eram consideradas como o mais perigoso foco de infecção. Nesta altura, vários dentes que poderiam ser recuperados foram extraídos e a Endodontia foi desacreditada. Melhores técnicas de cultura bacteriológica e estudos projetados levaram à extinção desta teoria (Rosenow, 1919 *cit. in* Garg e Chaman, 2016).

Estudos recentes sugerem uma associação entre inflamação oral e comorbilidades. Mecanismos potenciais ligando infecção oral à aterogênese tem sido extensivamente descritos e são baseados no papel dos patógenos orais e seus produtos no desenvolvimento de ED, formação e maturação das placas ateroscleróticas, aumentando a sua predisposição à ruptura e resultando em trombose vascular. No campo da Periodontologia, extensa pesquisa foi realizada sobre relação entre CP e suas possíveis consequências na saúde geral. Revisões detalhadas observaram que a CP pode intervir na etiopatogenia da aterosclerose devido a bacteriemia ocasional gerada pelas bolsas periodontais durante a mastigação, escovação ou uso do fio dentário (Garg e Chaman, 2016; Gomes *et al.*, 2016; Pitiphat, 2016; González Navarro, Jané Salas e Pintó Sala, 2017; Georgiou *et al.*, 2019).

A relação anatômica das ALEOs com a circulação sanguínea pode favorecer a libertação de mediadores inflamatórios, produtos bacterianos, como lipopolissacáridos (LPS), e/ou bactérias resultando em inflamação sistêmica de baixo grau e/ou lesão vascular direta. Em contraste com as infecções periodontais marginais, não há barreira epitelial entre o canal radicular necrótico e o tecido altamente vascularizado dos granulomas e quistos apicais. Mais

ainda, infecções extrarradiculares implicam na direta inoculação de patógenos endodônticos dentro da rede sanguínea (Garrido *et al.*, 2019).

A etiologia multifatorial da CVD divide muitos fatores de risco e associações com as doenças orais e estudos têm demonstrado a presença de bactérias de origem oral em placas aterotrombóticas e biópsias vasculares. Parece haver uma associação entre AP e CVD, mas poucos estudos tem pesquisado diretamente esta possibilidade e uma relação causal ainda não foi encontrada (Garg e Chaman, 2016; Georgiou *et al.*, 2019).

## **5. Doença Endodôntica e Doença Cardiovascular**

Infeções periodontais e endodônticas apresentam uma microbiologia complexa similar e estão associadas a elevados níveis de citocinas. A ausência de barreira epitelial entre polpa necrótica e tecidos periapicais provoca uma propagação mais pronunciada de bactérias e mediadores inflamatórios em comparação com infecções periodontais. Portanto, a AP poderia contribuir para CVD através de caminhos metastáticos, como a disseminação da EI pela bacteriemia transitória, injúria metastática pela circulação de toxinas microbianas endodônticas, ou inflamação sistêmica por uma resposta imune a patógenos endodônticos (Gomes *et al.*, 2016).

A doença endodôntica pode atuar como uma variável de confusão nos estudos, levando-se em conta a alta prevalência de AP. Hipertensão e IMs têm mostrado uma íntima associação em pacientes aparentemente saudáveis. Estudos apontam para o fato de que pacientes com histórico de enfarto agudo do miocárdio tenham um maior número de dentes perdidos, maior número de ALEOs radiográficas e maior valor no índice de triagem periodontal quando comparados a indivíduos saudáveis. Doença periapical e ET poderiam ser associados a hipertensão. A relação entre alta pressão sanguínea e *status* periapical podem ser provenientes da resposta inflamatória, sugerindo que a inflamação crônica é um fator de risco independente para a hipertensão (Garg e Chaman, 2016).

Hipertensão é uma condição comum e o maior contributo isolado para CVD e mortalidade no mundo. É uma doença complexa, sorrateira, que resulta da interação entre fatores genéticos e ambientais. O sistema imunológico não é causa primária de hipertensão, mas é um fator secundário seguindo a iniciação da pré-hipertensão, a qual é principalmente

causada por genética e estilo de vida. Esta também é o maior fator de risco conhecido para CVD, bem como doença cerebrovascular e renal (Martins *et al.*, 2016; Messing *et al.*, 2019).

Patógenos endodônticos, os quais tendem a ser os mesmos envolvidos nas infecções periodontais, podem alcançar as placas ateroscleróticas através de um mecanismo metastático ou podem agir através do mecanismo de mimetismo molecular (Pasqualini *et al.*, 2012).

As citocinas podem aumentar a força de ligação de LDL ao endotélio e musculatura lisa dos vasos. Mais ainda, estas aumentam a expressão do gene do recetor vascular de LDL favorecendo a aterosclerose (Pasqualini *et al.*, 2012).

## **6. Inflamação na Periodontite Apical e Doença Cardiovascular**

A AP ocorre como consequência da EI quando a defesa do hospedeiro cede aos fatores microbianos. A patologia periapical leva à produção de citocinas e posteriormente à reabsorção óssea. Após o estabelecimento da ALEO, danos celulares e a liberação de mediadores inflamatórios ocorrem. O estado de inflamação crónica produzido na AP pode representar o *primum movens* (primeira causa) de outros efeitos. Citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda, proteínas solúveis de adesão, entre outros são expressados para a manutenção da homeostase. Estes mediadores inflamatórios também estão presentes na doença, e quando libertados na circulação sistémica parecem ser a causa do aumento da resposta inflamatória em locais distantes. Elevados níveis de moléculas bioativas inflamatórias estão envolvidas em virtualmente todos os passos da aterogénese e mostram potencial preditivo de eventos vasculares futuros (Garg e Chaman, 2016; Garrido *et al.*, 2019; Georgiou *et al.*, 2019).

Outros mediadores inflamatórios, como IL-2, imunocomplexos circulantes, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e diferentes marcadores de stress oxidativo, apareceram com níveis elevados em indivíduos com AP não tratadas. Níveis basais de moléculas de adesão celular, TNF ou IL-6 têm sido associados com um risco futuro de enfarto do miocárdio, doença vascular periférica e morte cardiovascular entre populações aparentemente saudáveis (Gomes *et al.*, 2013; Georgiou *et al.*, 2019).

O stress oxidativo está envolvido na patogénese de uma variedade de desordens inflamatórias. Espécies de oxigénio reativo (ROS) produzidas por células fagocitárias em resposta ao desafio bacteriano representam um importante mecanismo de defesa do hospedeiro. As ROS induzem a dano molecular e sinalização redox alterada, que resulta na perda da

homeostase óssea, aumento dos mediadores pró-inflamatórios e superexpressão e ativação de metaloproteinases de matriz (MMPs), levando ao colapso do tecido apical. Por outro lado, o stress oxidativo tem sido fortemente envolvido na patogênese da aterosclerose, onde um processo inflamatório crônico se desenvolve na parede das artérias. Portanto, existem mecanismos potenciais a ligar estas doenças (Hernández-Ríos *et al.*, 2017).

Altos níveis de CRP estão consistentemente associados a cada passo da doença vascular pelo aumento da inflamação, stress oxidativo e coagulação e predisõem a enfarto do miocárdio e derrame. A AP pode estar relacionada com o aumento destes níveis. A CRP ativa o complemento e regula as moléculas de adesão vascular, o recrutamento de monócitos dentro da parede arterial, citocinas pró-inflamatórias, superóxido, mieloperoxidase e MMPs. Também prejudica a vasorreatividade endotelial e medeia a captação de LDL por macrófagos endoteliais para formar células de espuma entre outros efeitos (Garg e Chaman, 2016; Garrido *et al.*, 2019).

Estudos mostram diferenças estatísticas significativas nos níveis de CRP, IL-6 e de ADMA no sangue periférico de sujeitos com AP. Além disso, a concentração de fragmentos C3 no sangue periférico foi significativamente menor após o tratamento e resolução da AP (Georgiou *et al.*, 2019).

Dados recentes fornecem evidências de aumento nos níveis séricos de IgG contra *Porphyromonas endodontalis* associado com AP, o que indica que a presença deste patógeno endodôntico nos biofilmes orais pode obter uma resposta imune adaptativa humoral e contribuir para carga inflamatória imune e desfechos cardiovasculares (Garrido *et al.*, 2019).

Os LPSs, presentes e libertados das paredes celulares de bactérias gram-negativas, são provavelmente os componentes das bactérias endodontopatogénicas mais bem caracterizados para induzir citocinas e outros componentes inflamatórios. A ligação de LPS com recetores CD14 presentes na membrana endotelial é tida como causa da libertação de fatores pró-inflamatórios e a exposição de adesinas envolvidas no processo de aterogénese e trombogénese. Pode ser demonstrado que níveis séricos de LPS são independentemente associados ao risco de futura CVD. Para além disto, *Porphyromonas spp*, bem como outros patogénicos orais, podem contribuir para CVD pela indução de respostas autoimunes por meio de mimetismo molecular (Pasqualini *et al.*, 2012; Gomes *et al.*, 2013; Aarabi, Heydecke e Seedorf, 2018; Garrido *et al.*, 2019).

## 7. Bacteriemia e Implicações no Sistema Cardiovascular

Em pacientes com AP, áreas com considerável reabsorção óssea agem como reservatório de IMs e anticorpos. A proximidade anatômica da EI com a corrente sanguínea pode resultar em bacteriemia durante o tratamento ou atividades diárias. Como não há barreira epitelial entre tecido necrótico do canal radicular e o tecido granulomatoso altamente vascular, pode haver propagação sistêmica de produtos bacterianos assim como a disseminação de IMs e imunocomplexos, com possível indução ou perpetuação dos efeitos sistêmicos adversos (Gomes *et al.*, 2013).

Em situações normais, os microrganismos que entram na corrente sanguínea são eliminados em minutos. Porém, em pacientes com doença valvular cardíaca, uma bacteriemia transitória pode levar a endocardite infecciosa e enfarto do miocárdio. A severidade do trauma tecidual devido à instrumentação é um importante fator causal de bacteriemia. O nível de bacteriemia reportado quando a instrumentação ultrapassa o limite do canal radicular é maior que em um procedimento endodôntico atraumático (Garg e Chaman, 2016).

Há muitos estudos que confirmam a presença de bactérias orais em amostras de placa aterosclerótica. Bactérias de ALEOs, tais como *Streptococcus mutans*, foram detetadas em quantidades significativas nas biopsias de válvulas cardíacas e ateromas, mesmo em pacientes edêntulos. Análises moleculares do biofilme oral em placas ateroscleróticas revelaram que *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas endodontalis* e *Porphyromonas gingivalis* podem invadir o endotélio vascular, portanto teriam a capacidade de despoletar ED e promover aterosclerose (Fernandes *et al.*, 2014; Hernández-Ríos *et al.*, 2017; Aarabi, Heydecke e Seedorf, 2018; Bains e Bains, 2018).

## 8. Tratamento da Periodontite Apical

Diferentes tratamentos para a AP podem ser realizados, com diferentes desfechos na resposta inflamatória. Estes podem variar desde administração de antibióticos, drenagem de pus, ET conservador até ET cirúrgico. O ET é uma tentativa de erradicar, biomecanicamente e com agentes antimicrobianos, as bactérias e seus subprodutos do canal radicular bem como preencher o espaço preparado com um material de preenchimento inerte e radiopaco. É um procedimento eletivo para dentes com pulpite irreversível para prolongar a vida do dente. O

tratamento alternativo seria a exodontia (Joshi *et al.*, 2006; Caplan *et al.*, 2009; Georgiou *et al.*, 2019)

A associação entre ET não completo e risco de CVD é biologicamente plausível, pois pode abrir a janela de risco para a disseminação da infecção, com formação de abscesso local e condições sistêmicas. ALEOs podem ser mais comuns em dentes com canais radiculares obturados que em raízes não obturadas, e isto se deve à pobre qualidade do ET. Grandes estudos que examinaram o ET como tratamento da inflamação pulpar sugerem que pacientes que realizaram este tratamento podem ter um maior risco de doença cardíaca coronária quando comparados aos que não reportam tratamentos prévios. Porém, não se pode distinguir se o aumento do risco de CVD resultou do tratamento da inflamação pulpar ou da condição inflamatória em si (Caplan *et al.*, 2006; Pitiphat, 2016; González Navarro, Jané Salas e Pintó Sala, 2017).

Idealmente, após a conclusão do ET, a infecção é eliminada. Mesmo que não haja regeneração do osso cortical apical, este defeito não seria mais um foco de inflamação. Do mesmo modo que se espera que AP crônica se correlacione positivamente com o comprometimento aterosclerótico, pode ser que esta associação seja atenuada ou até mesmo revertida pelo ET, já que este interrompe a cadeia de inflamação e infecção. Se esta causalidade for confirmada, poderia se atingir um inteiramente novo *status* na prevenção secundária de CVE (Petersen *et al.*, 2014).

Muitos pacientes usam Estatinas para o controle dos níveis de colesterol. Estudos têm demonstrado evidências convincentes que a Estatina estimula a expressão de fatores anabólicos ósseos e promove diferenciação osteoblástica e mineralização de células da polpa dentária ou células indiferenciadas. Estatinas também podem exercer efeito inibitório na osteoclastogênese. Contudo, ainda não se sabe se este medicamento pode influenciar a cicatrização e deposição óssea periapical após ET (Alghofaily *et al.*, 2018).

### III. DISCUSSÃO

Recentemente, as possíveis consequências da AP na saúde geral têm recebido grande interesse (anexo 1). Embora AP e CVD sejam condições comuns na população em geral, a concorrência de ambas nos mesmos indivíduos demanda novas investigações e destaca que fatores de risco adicionais, genéticos e ambientais, possam exercer um papel importante nos mecanismos adjacentes. Artigos de opinião têm sido publicados e fundos de investigação neste tópico tem sido instaurados (Chauhan *et al.*, 2019; Georgiou *et al.*, 2019; Messing *et al.*, 2019).

A CHD não é comum em pacientes mais jovens, porém pode impor uma morbidade significativa neste grupo. Fatores de risco não convencionais, incluindo genética e estado inflamatório crônico poderiam ser determinantes da doença na população mais jovem. Alguns autores demonstraram um aumento na prevalência de AP com o avanço da idade. Este resultado é esperado já que, com o envelhecimento, os dentes são mais expostos a cáries, doença periodontal, abrasão e vários procedimentos cirúrgicos. Estudos mostraram que pacientes afetados por CHD tiveram uma prevalência significativamente maior de doenças orais e menor adesão a comportamentos orais saudáveis, independentemente da situação socioeconômica (Pasqualini *et al.*, 2012; de Oliveira, Câmara e Aguiar, 2017).

Os mecanismos que ligam a doença endodôntica ao risco de CHD podem ser similares a aqueles hipotetizados para a associação entre CP e CHD. A resposta inflamatória local à infecção bacteriana leva à liberação de citocinas dentro da circulação sistêmica e aos subsequentes efeitos vasculares deletérios. Ligações entre EI e CVE são biologicamente plausíveis, considerando a predominância de gram-negativos anaeróbios associados, evidências de produção de citocinas na polpa inflamada e tecidos periapicais granulomatosos bem como elevados níveis sistêmicos de IMs (Caplan *et al.*, 2006, 2009).

A inflamação sistêmica parece desempenhar um importante papel em várias doenças debilitantes, incluindo as CVDs. Apesar das limitações relatadas nos estudos disponíveis, os achados revelam um aumento generalizado dos IMs sistêmicos em humanos com AP comparados aos controles. Saber se a inflamação secundária a AP pode prejudicar a saúde geral, e em qual extensão, é importante, pois pode fundamentalmente influenciar a estratégia terapêutica. Mais ainda, estudos reiteram a plausibilidade biológica de uma associação entre AP, inflamação pulpar ou história de ET e CVEs (Gomes *et al.*, 2013).

A CRP tem sido diretamente associada à CVD aterosclerótica, pois pode aderir-se à LDL, um dos maiores contribuidores para a formação da placa de ateroma. Esta tem sido encontrada dentro das placas ateroscleróticas, onde presumidamente promove sua formação e aumenta a inflamação das paredes dos vasos sanguíneos, tornando as placas instáveis e sujeitas a ruptura. Tais eventos são responsáveis pela oclusão vascular aguda que ocorre nos acidentes cardiovasculares e cerebrovasculares agudos. A CRP é considerada como o único biomarcador estandardizado válido para predição de CVD. Por outro lado, não se conseguiu ainda confirmar a redução de CRP após tratamento da AP (Georgiou *et al.*, 2019).

Os níveis circulantes de IL-6 na corrente sanguínea de indivíduos com AP mostraram-se significativamente aumentados. A IL-6 é uma citocina imunorreguladora multifuncional que é produzida por vários tipos de células do sistema imunitário e tem papel vital na defesa do hospedeiro. A produção desregulada de IL-6 pode levar a pró-inflamação e iniciar doenças autoimunes e inflamação crônica (Georgiou *et al.*, 2019).

Alguns estudos mostraram elevação nos níveis de ADMA, um aminoácido modificado que inibe a síntese de NO. A síntese de NO endotelial é indispensável para sua função apropriada. A redução de NO é uma marca registrada da CVD aterosclerótica. A elevação de ADMA deve-se a um estímulo inflamatório e é um dos mais importantes riscos para CHD (Georgiou *et al.*, 2019).

O stress oxidativo possui um papel central na patogênese da AP. Embora as ROS representem um importante mecanismo de defesa do hospedeiro contra o desafio bacteriano endodôntico e modulem a sinalização celular, o desbalanceio oxidante suprime a formação do osso alveolar pela inibição osteoblástica, estimula a osteoclastogênese e induz a injúria aos tecidos periapicais localmente, contribuindo para doenças sistêmicas, incluindo aterosclerose (Hernández-Ríos *et al.*, 2017).

Não houve uma homogeneidade na obtenção de imagens radiográficas entre os estudos avaliados. A maioria dos estudos usou ortopantomografias como o único método de rastreamento de lesões periapicais. Outros, só utilizaram métodos radiográficos adicionais quando uma lesão radiolúcida era detectada na ortopantomografia. Esta prática pode causar uma subestimação na prevalência das lesões periapicais (Berlin-Broner, Febbraio e Levin, 2017).

A maior limitação em todos os estudos avaliados foi a falta de controle de importantes fatores de confusão. Muitos fatores de contribuição para CVD, incluindo tabagismo, alcoolismo, índice de massa corporal, atividade física, dieta e histórico familiar não foram avaliados. O tabagismo pode comprometer a resposta imunorreguladora da polpa, inibir a produção de TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-1 entre outros. Os fumadores também costumam apresentar cicatrização óssea periapical mais atrasada (Pitiphat, 2016; Georgiou *et al.*, 2019).

Uma série de estudos tem sugerido que pobre saúde oral e presença de ALEOs pode influenciar as doenças sistêmicas (anexo 1). Em qual extensão esta relação é causal ou apenas uma associação, ainda é motivo de debate. Apesar de os resultados sugerirem que presença de ALEO tenha um efeito pequeno, estes podem ser significativos, pois os fatores de risco para CVD são aditivos (Berlin-Broner, Febbraio e Levin, 2017; Aminoshariae, Kulild e Fouad, 2018).

Pacientes com ETs não concluídos parecem exibir mais comorbidades, incluindo CP, DM, e hiperglicemia que os outros, portanto pode haver uma correlação inversa entre aterosclerose e AP crônica sem ET. Entretanto, estes pacientes são menos colaboradores e mais propensos a ignorar as consultas subsequentes quando os sintomas regredem. Esta propensão a um estilo de vida mais desfavorável predisporia a CVD (Petersen *et al.*, 2014; Pitiphat, 2016).

O objetivo do ET é controlar infecções e inflamações locais e preservação do dente. Se AP realmente causa CVD, o tratamento das condições orais como ALEOs poderia reduzir o desenvolvimento de aterosclerose e suas sequelas, especialmente na população de alto risco. O reconhecimento das ALEOs como um fator de risco contributivo para condições inflamatórias sistêmicas forneceria um incentivo para prevenção e intervenção precoce. Isto aumenta a consciência de incluir a avaliação oral e estratégias preventivas como uma maneira de melhorar a saúde da população mundial (Berlin-Broner, Febbraio e Levin, 2017).

O reconhecimento e estabelecimento da AP como potencial marcador de risco para CHD ainda precisam ser completamente investigados. Devido à etiologia multifatorial da CVD e a presença de outros fatores confundidores, como medicações e saúde sistêmica, a demonstração de influência específica das ALEOs na CVD torna-se uma missão complexa. Apesar da associação epidemiológica, a qualidade das evidências existentes são de moderadas a baixas e a relação causal não pode ser estabelecida. (Berlin-Broner, Febbraio e Levin, 2017; Bains e Bains, 2018; Garrido *et al.*, 2019).

#### **IV. CONCLUSÃO**

Várias investigações epidemiológicas sugerem associações entre deficiente saúde oral e resultados sistêmicos adversos. Dentro das limitações da literatura disponível, os Médicos Dentistas devem ter em mente que ALEOs podem ter ramificações sistêmicas. A presença de AP pode ser considerada como um fator de risco adicional para promoção da aterosclerose o qual poderia ser efetivamente eliminado por meio de ET. Porém, esta hipótese deve ser verificada por investigações adicionais.

Há evidências de que AP contribui para inflamação sistêmica de baixo grau. Suas potenciais consequências cardiovasculares, como uma variável independente, ainda não são amplamente conhecidas e permanecem controversas. De modo geral, a literatura existente indica que há elevação de níveis de IMs sistêmicos em indivíduos com AP quando comparados com indivíduos sem AP ou com AP tratada. Esta questão tem sido abordada recentemente, com a maioria dos estudos a reportar uma correlação positiva entre AP e risco de CVD e outros com achados negativos ou inconclusivos, mas a qualidade das evidências é de baixa a moderada e não plausível para estabelecer uma relação causal.

Os resultados dos estudos devem ser interpretados com cautela pois há uma notável heterogeneidade entre os mesmos. Diferentes métodos de avaliação e parâmetros foram utilizados. Uma relação causal, se estabelecida, pode ter impacto crucial nos campos dentários e médicos. Existe uma clara necessidade de estudos prospectivos controlados de larga escala, conduzidos de forma mais similar com critérios de inclusão estritos, e apresentação de dados mais claros para testar diretamente estas hipóteses.

## V. BIBLIOGRAFIA

- Aarabi, G., Heydecke, G. and Seedorf, U. (2018). Roles of oral infections in the pathomechanism of atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7).
- Alghofaily, M. *et al.* (2018). Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Root Canal Treatment: The Role of Statin Intake. *Journal of Endodontics*. Elsevier, 44(9).
- Aminoshariae, A. *et al.* (2017). Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*. Elsevier, 43(4).
- Aminoshariae, A., Kulild, J. C. and Fouad, A. F. (2018). The Impact of Endodontic Infections on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease(s): A Systematic Review with Meta-analysis Using GRADE. *Journal of Endodontics*. Elsevier Inc, 44(9), pp. 1361-1366.e3.
- Bains, R. and Bains, V. K. (2018). Lesions of endodontic origin: An emerging risk factor for coronary heart diseases. *Indian Heart Journal*. Elsevier Ltd, 70(1317), pp. S431–S434.
- Berlin-Broner, Y., Febbraio, M. and Levin, L. (2017). Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *International Endodontic Journal*, 50(9), pp. 847–859.
- Caplan, D. J. *et al.* (2006). Lesions of Endodontic Origin and Risk of Coronary Heart Disease. *Journal of Dental Research*, 85(11), pp. 996–1000.
- Caplan, D. J. *et al.* (2009). The relationship between self-reported history of endodontic therapy and coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of American Dental Association*, 140(8), pp. 1004–1012.
- Chauhan, N. *et al.* (2019). Association of Apical Periodontitis with Cardiovascular Disease via Noninvasive Assessment of Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis. *Journal of Endodontics*. Elsevier, 45(6).
- Costa, T. H. R. *et al.* (2014). Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. *Journal of Endodontics*, 40(2), pp. 164–167.
- Cotti, E. *et al.* (2011). Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. *Journal of Endodontics*, 37(12), pp. 1624–1629.
- Cowan, L. T. *et al.* (2020). Endodontic therapy and incident cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of Public Health Dentistry*, pp. 79–91.
- Fernandes, C. P. *et al.* (2014). Molecular analysis of oral bacteria in dental biofilm and atherosclerotic plaques of patients with vascular disease. *International Journal of Cardiology*, 174(3), pp. 710–712.
- Garg, P. and Chaman, C. (2016). Apical periodontitis - Is it accountable for cardiovascular diseases? *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. JCDR Research and Publications (Pvt) Limited, 10(8).
- Garrido, M. *et al.* (2019). Elevated Systemic Inflammatory Burden and Cardiovascular Risk in Young Adults with Endodontic Apical Lesions. *Journal of Endodontics*. Elsevier, 45(2).
- Georgiou, A. *et al.* (2019). Apical Periodontitis Is Associated with Elevated Concentrations of Inflammatory Mediators in Peripheral Blood: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endodontics*. Elsevier, 45(11).
- Gomes, M. *et al.* (2016). Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *International Endodontic Journal*. Wiley-Blackwell, 49(4).
- Gomes, M. S. *et al.* (2013). Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A

systematic review and meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 39(10), pp. 1205–1217.

González Navarro, B., Jané Salas, E. and Pintó Sala, X. (2017). Relationship between cardiovascular disease and dental pathology. Systematic review. Relación entre la enfermedad cardiovascular y la afección dental. Revisión sistemática. *Medicina Clínica*. Elsevier, 149(5).

Hernández-Ríos, P. *et al.* (2017). Oxidative stress in the local and systemic events of apical periodontitis. *Frontiers in Physiology*, 8(NOV), pp. 1–8.

Joshiyura, K. J. *et al.* (2006). Pulpal inflammation and incidence of coronary heart disease. *Journal of Endodontics*, 32(2), pp. 99–103.

Kimak, A. *et al.* (2015). Lipids and lipoproteins and inflammatory markers in patients with chronic apical periodontitis. *Lipids in Health and Disease*, 14(1), pp. 1–8.

Martins, C. M. *et al.* (2016). Relationship between hypertension and periapical lesion: an in vitro and in vivo study. *Brazilian Oral Research*, 30(1), p. e78.

Messing, M. *et al.* (2019). Investigating Potential Correlations between Endodontic Pathology and Cardiovascular Diseases Using Epidemiological and Genetic Approaches. *Journal of Endodontics*, 45(2), pp. 104–110.

de Oliveira, B. P., Câmara, A. C. and Aguiar, C. M. (2017). Prevalencijska asimptomatskoga apeksnog parodontitisa i njegova povezanost s bolešću koronarnih arterija u brazilskoj subpopulaciji. *Acta Stomatologica Croatica*, 51(2), pp. 106–112.

Pasqualini, D. *et al.* (2012). Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *Journal of Endodontics*. Elsevier Ltd, 38(12), pp. 1570–1577.

Petersen, J. *et al.* (2014). The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. *Clinical Oral Investigations*, 18(7), pp. 1813–1823.

Pitiphat, W. (2016). Limited Evidence Suggested That Unfinished Root Canal Treatments May Increase the Risk of Cardiovascular Disease. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. Elsevier, 16(4).

Reis, L. C. *et al.* (2016). Bacteremia after Endodontic Procedures in Patients with Heart Disease: Culture and Molecular Analyses. *Journal of Endodontics*, 42(8), pp. 1181–1185.

Willershausen, I. *et al.* (2014). Association between chronic periodontal and apical inflammation and acute myocardial infarction. *Odontology*, 102(2), pp. 297–302.

## VI. ANEXO 1: Estudos Relevantes

	OBJETIVOS	METODOLOGIA	RESULTADOS
<b>Caplan <i>et al.</i> (2006)</b>	Avaliar se ALEOs evidentes nas radiografias teriam relação com o desenvolvimento de CHD.	Estudo longitudinal com 708 homens que receberam exames médicos e dentários, incluindo radiografias intraorais completas, no início do estudo e a cada 3 anos por mais de 32 anos.	Entre os $\leq 40$ anos ALEOs foram significativamente associadas com o diagnóstico de CHD. Em $> 40$ anos, nenhuma associação estatisticamente significativa foi observada.
<b>Joshi <i>et al.</i> (2006)</b>	Avaliar a associação entre inflamação pulpar (usando ET como substituto) e incidência de CHD.	Relatório de resultados de homens incluídos no Health Professionals Follow-up Study (HPFS) nos EUA, excluindo participantes com CVD ou DM prévias.	ET foi associado com um pequeno aumento do risco de CHD entre homens. Esta associação foi limitada a avaliação de profissionais de saúde oral. Os resultados sugerem uma modesta associação entre inflamação pulpar e CHD.
<b>Caplan <i>et al.</i> (2009)</b>	Avaliar a relação entre autorrelato de história de ET e prevalência de CHD entre participantes dentados no Estudo ARIC.	Dados foram obtidos de análise transversal conduzida durante ARIC (1996-1998) no qual participantes preencheram questionários de saúde oral e foram submetidos a exames clínicos orais.	A hipótese deste estudo é que a prevalência de CHD pode ser maior entre participantes com história de ET que apresentavam 25 dentes ou mais.
<b>Cotti <i>et al.</i> (2011)</b>	Avaliar, na ausência de fatores de risco de CVD, se indivíduos com AP seriam mais expostos a índices de patogenicidade de uma lesão aterosclerótica.	Homens entre 20 e 40 anos sem DP, CVD e riscos CV, realizaram exames físicos, eletrocardiograma, EcoDoppler e EFR, para além de análises dos níveis de IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ e ADMA.	Elevados níveis de IL e ADMA nos pacientes com AP e níveis de ADMA inversamente proporcionais ao EFR sugeriram a existência de ED precoce em adultos jovens com AP.
<b>Pasqualini <i>et al.</i> (2012)</b>	Avaliar a associação entre saúde oral e presença de ALEOs, polimorfismos CD14 e CHD.	Ensaio clínico de casos-controle a avaliar a associação entre estado de saúde clínica oral e presença de ALEOs, polimorfismos CD14 e CHD pela comparação de adultos de meia-idade afetados por CHD com o grupo controle de indivíduos saudáveis.	Indivíduos com CHD tiveram uma maior prevalência de doenças orais e menor adesão às estratégias preventivas orais que o grupo saudável. Não houve uma associação estatisticamente significativa entre polimorfismo CD14, doença endodôntica ou doença periodontal e CHD.
<b>Gomes <i>et al.</i> (2013)</b>	Investigar evidências que apoiam se AP pode modificar os níveis sistêmicos de IM em humanos	Revisão sistemática e metanálise	Evidências disponíveis são limitadas mas consistentes sugerindo que AP pode contribuir para uma resposta imune não confinada a lesão, potencialmente levando para o aumento da inflamação sistêmica.
<b>Costa <i>et al.</i> (2014)</b>	Estabelecer uma relação entre AP crônica e CHD	Estudo transversal com 103 pacientes (saudáveis e cm CHD) submetidos a angiografia, exames físicos, testes bioquímicos e radiografias periapicais.	Seus resultados demonstraram que a prevalência de AP nos pacientes com CHD foi o dobro da observada em pacientes sem CHD.

<b>Petersen et al. (2014)</b>	Estimar a significância da AP para o comprometimento aterosclerótico e examinar o potencial efeito do tratamento endodôntico.	Estudo transversal retrospectivo com 531 pacientes (idade média de 50 anos) submetidos a ET. O comprometimento aterosclerótico foi quantificado pelo método de pontuação de cálcio. As AP também foram detetadas por TC.	Em um modelo regressivo, idade, gênero masculino e AP crônicas sem ET correlacionaram positivamente com aterosclerose. ETs sem AP correlacionaram negativamente com aterosclerose. Radiolúcências apicais com ET foram irrelevantes.
<b>Willershausen et al. (2014)</b>	Investigar se a associação entre infecções crônicas orais e a presença de enfarto agudo do miocárdio existe.	248 doentes após AMI e 249 controles saudáveis realizaram exames orais (clínicos e radiográficos) e exames médicos (por exemplo, amostras sanguíneas para dosar os níveis de CRP)	Os resultados sugerem que pacientes que experimentaram enfarto do miocárdio tinham mais dentes perdidos e um maior número de processos inflamatórios, especialmente de origem endodôntica, que os pacientes saudáveis.
<b>Kimak et al. (2015)</b>	Determinar a relação entre o tamanho da ALEO e IMs (hsCRP, IL-6, TNF- $\alpha$ ) Lípidos e lipoproteínas (LpPLA2, apoAI, apoB) em pacientes com AP crônica.	Pacientes com boa saúde foram divididos por idade (menos de 50 anos e mais de 50 anos) e um subgrupo separado com os mais velhos e maiores ALEOs. Foram realizadas radiografias apicais e análises sanguíneas	Os resultados sugerem que apoAI e LpPLA2 nas partículas de HDL tem uma ação anti-inflamatória e podem limitar o tamanho das ALEOs em pacientes com níveis aumentados de apoAI. Pacientes mais velhos com ALEOs maiores apresentaram maiores níveis de lípidos e lipoproteínas.
<b>Gomes et al. (2016)</b>	Avaliar se a presença de AP, ET e EB estão associados ao risco de CVE a longo prazo	Coorte retrospectiva que incluiu 278 participantes dentados do BLSA com exames médicos e dentários completos. AP e ET foram determinados por ortopantomografias.	Análises mostraram que PD, EB, número de dentes e inflamação oral estavam associados com CVE. Idade $\geq$ 60 anos, hipertensão e EB $\geq$ 3 estavam independentemente associados a CVE
<b>Martins et al. (2016)</b>	Comparar aspectos potenciais da formação de ALEOs em condições hipertensivas e normotensivas.	Foram utilizados ratos hipertensos e tipo-selvagem como controle. Foram realizadas exposições pulpares e eutanásia dos ratos após 21 dias.	Apesar do fato de nenhuma diferença ter sido observada no tamanho das lesões apicais e na expressão de citocinas nas condições sistêmicas testadas, hipertensão mostrou um elevado número de diferenciações osteoclásticas.
<b>Reis et al., (2016)</b>	Avaliar a incidência de bacteriemia após procedimentos endodônticos em pacientes a receber ou não antibioticoterapia profilática	Amostras sanguíneas foram colhidas de pacientes com alto risco de IE (com profilaxia antibiótica) e os de baixo risco (sem profilaxia) antes do tratamento e após 5 e 30 minutos do ET.	Não houve diferença significativa na incidência de bacteriemia entre os pacientes que receberam ou não receberam terapia antibiótica, nem na contagem bacteriana entre os 2 grupos estudados.
<b>Aminoshariae et al. (2017)</b>	Avaliar qualquer associação entre desfechos endodônticos e 4 doenças sistêmicas: CVD, DM, HIV e uso de bisfosfonato oral.	Revisão Sistemática	CVD e EI partilham mediadores inflamatórios semelhantes na iniciação e progressão do processo da doença. Mas o estudo foi inconclusivo se há ou não a associação entre CVD e resultados do tratamento endodôntico.
<b>Georgiou et al. (2019)</b>	Resumir a evidência existente da influência da AP nos níveis dos IMs e marcadores de stress sistêmico.	Revisão sistemática e metanálise	A literatura existente indicou maiores níveis de CRP IL-6 e ADMA em sujeitos com AP e a redução da concentração de fragmentos C3 após o tratamento e resolução da AP.

<b>Garrido <i>et al.</i> (2019)</b>	Avaliar se lesões periapicais estão associadas com marcadores inflamatórios de risco cardiovascular.	Estudo transversal (2012-2017) com jovens de 18 a 40 anos e diagnóstico de AP, sem ET prévio e sem antecedentes de doenças. Radiografias e amostras sanguíneas foram realizadas.	Os níveis de CRP, IL-6, MMP-8 e sE-selectina foram significativamente mais altos no grupo AP que no controlo, o que aponta para uma associação positiva entre AP e a elevação dos marcadores inflamatórios, especialmente CRP.
<b>Chauhan <i>et al.</i> (2019)</b>	Ensaio transversal para investigar se há uma associação existente entre AP e CVD usando métodos não invasivos (FMD e c-IMT).	120 homens de 20-40 anos de idade isentos de DP, CVD e fatores de risco cardíaco tradicionais foram incluídos. Metade do grupo tinha lesões periapicais.	Seus resultados, FMD comprometido e c-IMT aumentado em indivíduos com AP, sugerem uma potencial associação entre infecção endodôntica e CVD.
<b>Cowan <i>et al.</i> (2020)</b>	Testar a hipótese de que o ET esteja associado de forma independente ao risco de CHD, IS, IC e VTE	Dados longitudinais de um estudo de coorte prospetivo ARIC nos EUA	Seus resultados não suportam uma associação independente entre ET e desenvolvimento de CHD, IS, HF ou VTE