



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA – TRABALHO FINAL

VIVIANE DE OLIVEIRA PESSOA

**PREVALÊNCIA DA PERIODONTITE APICAL EM DOENTES COM PATOLOGIA
CARDIOVASCULAR**

REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

ORIENTADOR: PROF. DOUTOR MANUEL MARQUES FERREIRA

CORIENTADOR: MESTRE JOSÉ PEDRO MARTINHO

COIMBRA, JUNHO 2022

PREVALÊNCIA DA PERIODONTITE APICAL EM DOENTES COM PATOLOGIA CARDIOVASCULAR

REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Pessoa, V.^{1*}, Martinho, JP.^{1,2,3,4}Ferreira, MM^{1,2,3,4}

¹ Institute of Endodontics, Faculty of Medicine, University of Coimbra, 3000-075 Coimbra, Portugal;

² Center for Innovative Biomedicine and Biotechnology (CIBB), University of Coimbra, Coimbra, Portugal;

³ Clinical Academic Center of Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal;

⁴ Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR) area of Environment Genetics and Oncobiology (CIMAGO), Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

Endereço:

Área de Medicina Dentária da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Avenida Bissaya Barreto, Bloco de Celas

3000-075 Coimbra

Telefone: +351 239484183 Fax: +351 239402910

Endereço de correio electrónico: vivianpess23@gmail.com

ÍNDICE

<u>RESUMO</u>	5
<u>ABSTRACT</u>	6
<u>ÍNDICE DE TABELAS</u>	7
<u>SIGLAS E ABREVIATURAS</u>	8
<u>INTRODUÇÃO</u>	9
<u>MATERIAIS E MÉTODOS</u>	10
<u>DISCUSSÃO</u>	14
<u>CONCLUSÃO</u>	20
<u>AGRADECIMENTOS</u>	21
<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	22

RESUMO

Introdução: A periodontite apical (PA) é uma infecção dos tecidos periapicais de origem endodôntica, responsável pelo desenvolvimento de um estado inflamatório. Este estado inflamatório pode desencadear, a nível sistémico, o aparecimento de diversas patologias. Considerando que os mediadores inflamatórios conduzem à disfunção endotelial e que esta apresenta um papel central na arteriosclerose, a principal causa de doença coronária cardíaca pode-se deduzir que inflamações como a periodontite apical podem proporcionar um ambiente favorável para o desenvolvimento de mecanismos associados a doenças cardiovasculares.

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a prevalência de periodontite apical em pacientes com doenças cardiovasculares.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma pesquisa na base de dados Medline via Pubmed, Web of Science Core Collection e Embase, com artigos publicados entre 2012 e 2022, em inglês e espanhol, recorrendo a uma chave constituída por termos MeSH.

Resultados: Foram seleccionados 22 artigos para análise e leitura integral. Após a análise destes artigos, foi verificado uma prevalência maior de periodontite apical em doentes com patologias cardiovasculares.

Conclusão: A PA pode constituir um fator de risco para a etiopatogenia das doenças cardiovasculares. Apesar de haver associação entre a periodontite apical e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, são necessários mais estudos, longitudinais e epidemiológicos acerca deste tema.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Periodontite Apical; Revisão Sistemática da Literatura.

ABSTRACT

Introduction: Apical periodontitis is an infection of endodontic origin, responsible for the development of an inflammatory state. When it appears at a systemic level, chronic inflammation can trigger the onset of several diseases. Bearing in mind that inflammatory mediators lead to endothelial dysfunction, so that, it plays a central role in atherosclerosis, the main cause of coronary heart disease, it can be stated that inflammation such as apical periodontitis may provide a favorable environment for the development of associated mechanisms to cardiovascular diseases.

Objective: The present narrative review of the literature aims to assess the prevalence of apical periodontitis in patients with cardiovascular disease.

Materials and methods: A search was carried out in the Medline via Pubmed, Web of Science Core Collection and Embase databases, with articles published between 2012 and 2022, in English and Spanish, using a key consisting of MeSH terms, and 36 articles were found.

Results: After applying the inclusion criteria, 22 articles were selected for analysis. After analyzing these articles, it was effectively verified a higher prevalence of apical periodontitis in patients with cardiovascular pathologies, which can be considered a risk factor for the development of these pathologies.

Conclusion: We can conclude that although there are associations between apical periodontitis and the development of various cardiovascular diseases, further longitudinal and epidemiological studies are needed on this topic.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Apical Periodontitis; Systematic Review of literature.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Critérios para a formulação da questão de investigação da RNL..... **Error!**
Bookmark not defined.2

Tabela 2: Nº de artigos por ano.....13

Tabela 3: Nº de artigos por publicação científica.....15

Tabela 4: Tipos de estudo incluídos.....16

Tabela 5: Tabela de extracção de resultados.....18-36

SIGLAS E ABREVIATURAS

AVC – Acidente Vascular Cerebral

DCV – Doenças Cardiovasculares

HA – Hipertensão arterial

hsCRP – High Sensitivity C-Reactive Protein (Proteína C-Reactiva de Alta Sensibilidade)

IL – Interleucinas

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LPS – Lipopolissacarídios

PA – Periodontite Apical

RNL – Revisão Narrativa da Literatura

TLR4 – receptores toll-like 4

WOS – Web of Science Core Collection

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são um grupo de patologias relacionadas com o coração e vasos sanguíneos e representa a principal causa de morte a nível mundial. As doenças coronárias englobam uma série de patologias cardíacas, cuja origem reside na incapacidade verificada nas artérias coronárias, no fornecimento insuficiente de sangue necessário para uma determinada localização do músculo cardíaco. Este fenómeno resulta numa diminuição drástica dos níveis de oxigénio no coração e uma acumulação de metabólitos [1-3].

As principais manifestações das doenças coronárias são: 1) angina *pectoris*, vulgarmente conhecida por angina de peito, que diz respeito à diminuição reversível do fluxo sanguíneo coronário, produzindo uma isquemia miocárdica, que se manifesta por uma dor aguda no tórax; 2) o enfarte agudo do miocárdio, onde se observa a diminuição do fluxo sanguíneo, produzindo uma isquemia miocárdica total numa determinada região do músculo do miocárdio, com necrose das células e insuficiências ao nível do coração irreversíveis e, por fim, 3) a morte súbita [4,5].

Após os 40 anos de idade, as doenças coronárias são a principal causa de morte nos homens e após os 64 anos nas mulheres. A partir dos 75 anos de idade, 70% das mortes são devido a estas doenças. A causa mais comum de doenças cardiovasculares é o bloqueio arterial por aterosclerose, estando presente em mais de 90% dos casos diagnosticados com doenças coronárias [6].

Para além dos fatores de risco bem documentados para o desenvolvimento das doenças coronárias, tais como hábitos tabágicos, hipertensão arterial, níveis séricos de lipoproteína de alta densidade (LDL) elevados, diabetes, género, obesidade, disposições genéticas e fatores socioeconómicos, também têm sido considerados os processos inflamatórios, como é o caso da patologia periapical [7].

A inflamação periapical é responsável pelo desenvolvimento de lesões perirradiculares, resultantes da presença de fatores polimicrobianos, agentes imunológicos, produtos de degeneração pulpar, entre outros. O diagnóstico de periodontite apical (PA), baseia-se nos sinais e sintomas clínicos do doente na fase aguda e/ou crónica, podendo ser observada e confirmada através de uma imagem radiológica radiotransparente junto aos ápex dentário [5,6,8].

O tratamento endodôntico é a terapêutica mais frequentemente utilizada de forma a preservar os dentes e a restaurar a saúde dos tecidos periapicais^[9].

Nas últimas décadas, vários estudos epidemiológicos encontraram uma associação entre doenças cardiovasculares e a PA, no entanto, os seus resultados devem ser avaliados de forma cuidadosa e criteriosa, de forma a perceber se a associação entre as doenças cardiovasculares e a periodontite apical é, ou não, causal^[10].

A presente revisão narrativa, tem como objetivo, analisar os mecanismos patofisiológicos das doenças cardiovasculares e periodontite apical, verificando se há ou não uma relação entre as patologias.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Estratégias de pesquisa

Para a estratégia de pesquisa utilizada, foram usados termos que representam sinónimos significativos nas principais bases de dados, usando os operadores booleanos AND e OR.

A pesquisa para a elaboração da revisão narrativa foi realizada em 3 bases de dados: Medline via Pubmed, Web of Science Core Collection e Embase. A estratégia de pesquisa utilizada e ilustrada na Tabela 1, recorreu ao uso conjugado de palavras Mesh (Medical subject headings) e termos livres. As referências dos estudos incluídos foram avaliadas para identificação de referências adicionais. As pesquisas foram realizadas entre os meses de janeiro e abril de 2022, obtendo um total de 22 artigos para leitura integral.

Tabela 1: Estratégia utilizada em cada base de dados consultada.

Bases de Dados	Descritores de Pesquisa
Medline via PubMed	("Periapical Periodontitis"[Mesh] OR "Periapical Periodontiti*" OR "Periodontitides, Periapical" OR "Periodontitides, Periapical" OR "Periodontitis, Periapical" OR "Periodontitis, Apical" OR "Apical Periodontiti*" OR "Periodontitides, Apical" OR "Periodontitis, Acute Nonsuppurative" OR "Acute Nonsuppurative Periodontiti*" OR "Nonsuppurative Periodontitides, Acute" OR "Nonsuppurative Periodontitis, Acute" OR "Periodontitides, Acute Nonsuppurative" OR "Periapical Abscess"[Mesh] OR "Periapical Abscess*" OR "Periodontitis, Apical, Suppurative" OR "Abscess, Periapical" OR "Abscesses, Periapical" OR "Periapical Periodontitis, Suppurative" OR "Periapical Periodontitides, Suppurative" OR "Periodontitides, Suppurative Periapical" OR "Periodontitis, Suppurative Periapical" OR "Suppurative Periapical Periodontiti*" OR "Alveolar Abscess, Apical" OR "Abscess, Apical Alveolar" OR "Abscesses, Apical Alveolar" OR "Alveolar Abscesses, Apical" OR "Apical Alveolar Abscess*" OR "Dentoalveolar Abscess, Apical" OR "Abscess, Apical Dentoalveolar" OR "Abscesses, Apical Dentoalveolar" OR "Apical Dentoalveolar Abscess*" OR "Dentoalveolar Abscesses, Apical" OR "Periapical Granuloma"[Mesh] OR "Periapical Granuloma*" OR "Granuloma, Periapical" OR "Granulomas, Periapical" OR "Periapical Periodontitis, Chronic Nonsuppurative" OR "Periodontitis, Apical, Chronic Nonsuppurative" OR "Dental Granuloma*" OR "Granulomas, Dental" OR "Granuloma, Dental") AND ("Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR "Cardiovascular Disease*" OR "Disease, Cardiovascular" OR "Diseases, Cardiovascular" OR "Heart Diseases"[Mesh] OR "Heart Disease*" OR "Cardiac Disease*" OR "Cardiac Disorder*" OR "Heart Disorder*").
WOS	("Periapical Disease*" OR "Diseases* , Periapical" OR "Periapical Periodontiti*" OR "Periodontiti*, Periapical" OR "Periodontiti*, Apical" OR "Apical Periodontiti*" OR "Periodontiti*, Acute Nonsuppurative" OR "Acute Nonsuppurative Periodontiti*" OR "Nonsuppurative Periodontiti*, Acute") AND ("Cardiovascular Disease*" OR "Disease*, Cardiovascular").
Embase	("Periapical Diseases"[Mesh] OR "Periapical Periodontites"[Mesh]) AND "Cardiovascular Diseases"[Mesh].

3. RESULTADOS

Para a elaboração da presente revisão narrativa, foram selecionados 22 artigos para leitura de texto integral.

Foi desenvolvida uma estratégia de pesquisa, tendo como principal objetivo a identificação de estudos relevantes para a presente revisão narrativa. Os artigos das várias fontes, foram importados para o *software* Mendeley, sendo removidos os registos duplicados.

Para melhor análise do tema, o resultado da pesquisa foi agrupado em quatro categorias temáticas: 1) Periodontite apical e o processo inflamatório; 2) As doenças cardiovasculares e os mecanismos de ação; 3) A relação entre periodontite apical e as doenças cardiovasculares; 4) Medidas de prevenção.

São vários os estudos que confirmam existir uma relação entre a PA e a DCV^[5,8], embora alguns estudos^[2], referem que ainda são necessário mais investigações sobre o estudo desta relação entre DCV e PA^[2,9].

A pesquisa concentrou-se em artigos publicados entre 2012 e 2022, apresentando-se, então, de seguida, o número de artigos que foram publicados por ano:

Tabela 2: Nº de artigos por ano.

Ano de Publicação	Nº de Publicações
2012	2
2013	-
2014	1
2015	1
2016	1
2017	1
2018	-
2019	5
2020	4
2021	3
2022	2

Observando a tabela 2 identifica-se uma tendência no que concerne ao desenvolvimento de investigações no sentido de apurar a relação entre infeções de

origem endodôntica, como é o caso da periodontite apical e as doenças do foro sistémico, nomeadamente, as doenças cardiovasculares. Este interesse talvez se explique, pelo facto de as doenças cardiovasculares continuarem com grandes índices de mobilidade e mortalidade junto da população pelo que investigar as suas causas, assim como medidas preventivas, torna-se imperativo. No gráfico 1, é possível observar a evolução ao longo do tempo do número de artigos de investigação sobre este tema, publicados desde 2012 até maio de 2022:

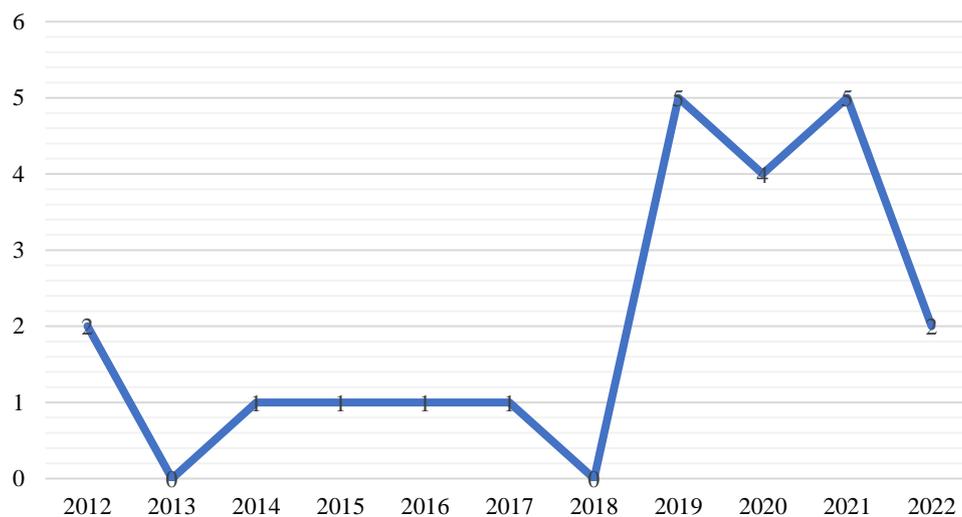


Gráfico 1: Evolução do número de artigos ao longo dos anos 2012 - 2022

Analisou-se, também, onde os artigos foram publicados, ou seja, as publicações, revistas ou jornais científicos. Na tabela 3 é possível, então, ver a distribuição dos artigos por publicação:

Tabela 3: Nº de artigos por publicação científica.

International Endodontic Journal	3
International Journal of Clinical Practice	1
Journal of Endodontics	8
Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial	1
Clinical Oral Investigations	1
Journal Public Health Dentistry	1
Journal of Clinical Medicine	1
Oral Diseases	1
BMC Oral Health	1
Giornale Italiano di Endodonzia	2

Os artigos incluídos foram publicados em várias revistas científicas, nomeadamente da área da medicina dentária (como por exemplo, o Journal Public Heather Dentistry e o Clinical Oral Investigations, entre outros) assim como publicações de medicina geral (por exemplo a International Journal of Clinical Practice). Como se pode observar pelo gráfico 2, duas revistas se destacam em termos de artigos incluídos: Journal of Endodontics, com 8 artigos e o International Endodontic Journal, com 3 artigos.

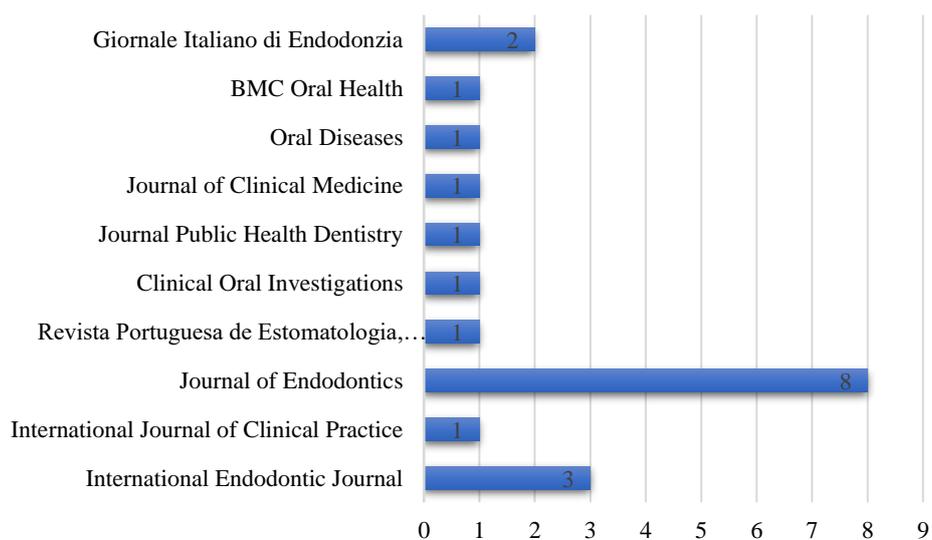


Gráfico 2: Distribuição do nº de artigos por publicação científica.

Em relação ao tipo de estudos que foram incluídos na presente revisão narrativa, estes podem ser observados na tabela seguinte (tabela 4):

Tabela 4: Tipos de estudo incluídos.

Estudo de Caso	1
Estudo clínico controlado	8
Estudo de coorte	11

Foram vários os tipos de estudos que foram incluídos nesta revisão, sendo que os estudos de coorte foram os mais frequentes, seguido dos estudos clínicos controlados e das revisões da literatura (sem qualquer outro tipo de especificação). Foram ainda incluídas revisões sistemáticas da literatura e uma revisão narrativa da literatura (gráfico 3).

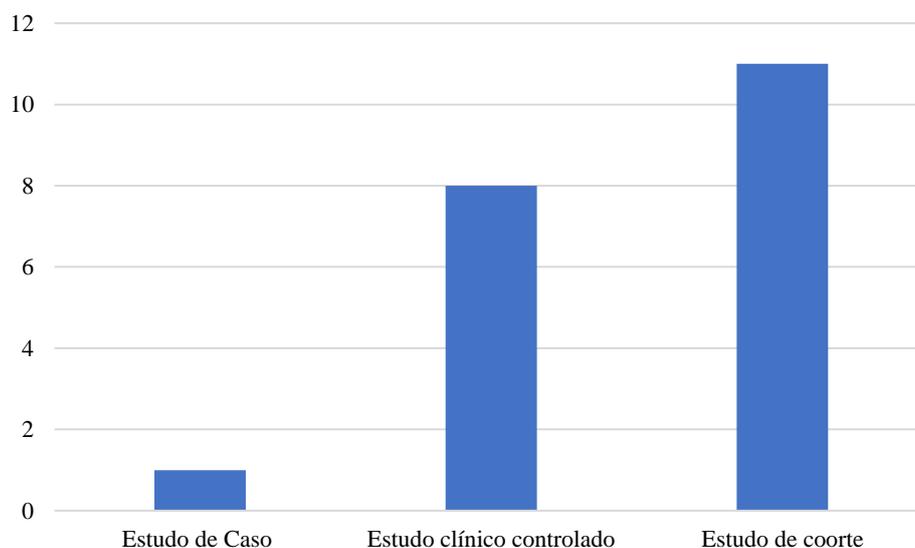


Gráfico 3: Tipos de estudos incluídos.

APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Depois de todo o processo metodológico de identificação, seleção e inclusão dos artigos, passa-se para a apresentação dos seus principais resultados. Na tabela seguinte (tabela 5) encontra-se a tabela de extração dos dados dos artigos que servirá de base para a organização e apresentação dos principais resultados:

Tabela 5: Tabela de extração de resultados

Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Atrial fibrillation and cardiac arrhythmia associated with acute dental infection: a systematic literature review and case report	Hassan, A., Lip., G., & Harris, R. 2021 Reino Unido	Este artigo descreve como a periodontite periapical pode estar ligada a doenças cardiovasculares como é o caso da fibrilhação arterial e arritmia cardíaca.	Estudo de caso	O estudo de caso envolveu um individuo de 58 anos de idade a quem foi diagnosticada uma infecção dentária aguda de um dente canino superior que depois desenvolveu fibrilhação arterial.	O caso apresentado apresenta um risco elevado de desenvolver fibrilhação arterial, independentemente da sua infecção dentária, devido à pré-existência de história cardiovascular. A fibrilhação arterial foi diagnosticada em ambiente dentário de emergência juntamente com uma infecção dentária aguda.
Association among Oral Health, Apical Periodontitis, CD14 Polymorphisms, and Coronary Heart Disease in Middle-aged Adults	Pasqualini, D. et al. 2012 Itália	Este artigo avaliou a associação entre o estado clínico da saúde oral, os polimorfismos CD14 e a doença coronária do coração	Estudo clínico controlado comparando adultos de meia-idade com enfarte agudo do miocárdio ou angina instável (n = 51) no prazo de 12 meses após o evento agudo definido como primeira manifestação com controlos saudáveis (n = 49). Os participantes foram equiparados por idade, género e nível socioeconómico.	Os sujeitos com doença coronária tinham uma prevalência mais elevada de doenças orais e menor conformidade estratégias preventivas orais do que controlos saudáveis.	Os resultados mostram que as doenças orais, nomeadamente a PA podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares, podendo ser considerado como um factor de risco não convencional para este grupo de doenças.
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/

					implicações para a prática
Association of Radiographically Diagnosed Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Hospital Records-based Study	An. et al. USA 2012	Este estudo investiga a existência de associação entre a PA e doenças cardiovasculares.	O presente estudo foi um desenho em corte transversal que utilizava a ficha dentária. O grupo AP (n = 182) foi definido como sujeitos com PA radiográfico, o grupo não PA (n = 182) foi definido como sujeitos sem qualquer PA radiográfico. As amostras para ambos os grupos foram emparelhados por idade e sexo.	A periodontite apical foi associada significativamente a presença de doenças cardiovasculares, sendo que análise incidiu na hipercolesterolemia, raça, falta de dentes, experiência de cárie, e número de tratamento endodôntico.	Os indivíduos que apresentavam periodontite apical apresentavam uma prevalência de 5,3 vezes maior de desenvolver doenças cardiovasculares do que os sujeitos sem a infecção dentária.
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Investigating Potential Correlations between Endodontic Pathology and	Messing et al. EUA 2019	Investigar a potencial associação entre patologia de origem endodôntica	A análise epidemiológica foi realizada consultando os registos médicos e dentários	Foram encontradas associações significativas entre a presença de uma patologia	Associação significativa Entre a patologia endodôntica e várias doenças cardiovasculares assim como com factores de risco relacionadas com o desenvolvimento de

Cardiovascular Diseases Using Epidemiological and Genetic Approaches		e doenças cardiovasculares, utilizando a análise epidemiológica e abordagens genéticas.	de >2 milhões de pacientes. Uma associação genética de controlo de casos foi também realizada.	endodôntica e uma história de hipertensão, enfarte do miocárdio, cerebrovascular acidente, pacemaker, insuficiência cardíaca congestiva, bloqueio cardíaco, trombose venosa profunda, e cirurgia cardíaca.	doenças de doenças cardiovasculares.
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Endothelial Dysfunction Marker Variation in Young Adults with Chronic Apical Periodontitis before and after Endodontic Treatment	Bergandi et al. 2019 Itália	O objectivo é investigar a existência de marcadores moleculares vasculares e disfunções endoteliais precoces antes e depois do tratamento endodôntico em adultos jovens com PA crónica.	Grupo 1 (n = 20): pacientes com PA; Grupo 2 (n = 21): pacientes com PA: Avaliação de follow-up: 2 e 12 meses após o tratamento.	A periodontite apical foi associada a aumento dos níveis séricos de ET-1, ICAM-1, E-selectina, IL-1, e sCD14, sugerindo a existência de disfunções endoteliais vascular precoce.	A existência de periodontite apical podem ser um fator para o desenvolvimento de disfunções endoteliais, realçando-se a importância da terapia endodôntica precoce de forma a tratar esta infecção e assim prevenir a disfunção endotelial.

Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Association of Apical Periodontitis with Cardiovascular Disease via Noninvasive Assessment of Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis	Chauban et al 2019 India	Investigar se existe uma associação entre PA e DCV usando a dilatação mediada por fluxo e espessura da íntima-média carotídea.	Este estudo de corte transversal incluiu 120 homens entre 20 e 40 anos livres de doenças periodontais, de doenças cardiovasculares e factores tradicionais de risco cardiovascular; os 60 sujeitos tinham PA, e actuavam como controlos. Todos os sujeitos foram submetidos a um exame físico e dentário completo, ecocardiografia, avaliação ultrassonográfica da febre aftosa na artéria braquial direita, e c-IMT.	Descobriu-se que a febre aftosa era significativamente mais grave em doentes com PA (média = 4,9% 2,05%) em comparação com os controlos saudáveis (média = 9,74% 2,59%, P = .000). O estudo também retrata diferenças estatisticamente significativas entre c-IMT do PA (média = 0,64 0,12 mm) e controlo (média = 0,54 0,08 mm) grupos (P = .000). A correlação inversa entre o c-IMT e a febre aftosa foi observado (rs = "0,381, P = .000).	A presença de febre aftosa deficiente e maior c-IMT em indivíduos com periodontite apical sugere uma potencial associação entre infecção endodôntica e doenças cardiovasculares.

Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Apical periodontitis and related risk factors: Cross-sectional study	Correia-Sousa, J. et al. 2015 Portugal	O objectivo deste estudo transversal era investigar uma associação entre a prevalência de PA e algumas condições sistémicas ou hábitos tabágicos numa população portuguesa adulta	Histórias médicas, incluindo idade, sexo, presença de doença cardiovascular (DCV), diabetes mellitus (DM), alergias, estado de tabagismo, e dados de tratamento endodôntico de 421 pacientes (10.540 dentes) foi registada a prevalência de dentes com PA. O estado foi avaliado através de radiografias panorâmicas. O estado periapical foi classificado de acordo com o índice Periapical do banco de dados de Orstavik	A prevalência global de PA e os fatores de risco foi de 2,2% e 4,2%, respectivamente. A RFT aumentou a possibilidade de ter PA ($p < 0,0001$). O grupo dos homens mostrou uma maior percentagem de dentes com PA ($p < 0,0001$), menos fatores de risco ($p = 0,05$) e mais raízes residuais (2,3%). O fumar aumentou o probabilidade de ter PA ($p = 0,002$) e RFT ($p = 0,045$). Foi observada uma correlação positiva entre RFT e DM ($p = 0,040$). Não foi encontrada qualquer diferença estatística/significativa entre	A maior prevalência de periodontite apical em indivíduos fumadores e em diabéticos podem sugerir uma relação entre a saúde oral e sistémica. Mais epidemiológicos são necessários estudos antes de se poderem tirar conclusões definitivas.

Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing	Gomes et al. 2016 EUA	Avaliar se a presença de periodontite apical (PA), tratamento endodôntico e carga endodôntica (EB) estavam associados a um risco de incidente e eventos cardiovasculares.	Este estudo de coorte foi constituído por 278 participantes, tendo-se registado a presença de doença periodontal e dentes em falta foram registados. O número total dos locais PA e RCT foi determinado a partir de radiografias panorâmicas. Participantes foram monitorizados até 44 anos (média = 17,4 11,1 anos) após exame dentário.	PA e CVD, DM ou alergias nem entre RTF e DCV ou alergias. A idade média na linha de base era de 55,0 16,8 anos e 51,4% eram homens. Sessenta e dois participantes (22,3%) desenvolveu o CVE. Análise bivariada mostrou que a PD, EB, número de dentes e OIB eram associado a incidentes cardiovasculares. Modelos multivariados, ajustado para variáveis sociodemográficas e médicas, mostrou que a idade 60 anos (RR = 3.07, 95% CI = 1,68-5,62), hipertensão (RR = 2,0, 95% CI = 1,16-3,46) e EB !3 (RR = 1,77, 95% CI = 1,04-3,02)	A presença de carga endodôntica na meia-idade foi considerada um preditor independente de eventos cardiovasculares entre os participantes.

				foram associados independentemente c/ incidentes CV.	
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Carotid artery calcification in panoramic radiographs associates with oral infections and mortality	Paju et al. Finlândia 2020	Relação da prevalência de calcificação da carótida com a periodontite apical e marginal, das espécies bacterianas disbióticas subgingivais e soro e saliva respostas imunitárias contra eles.	As periodontites apicais e marginais foram diagnosticados durante os exames orais clínicos e radiográficos, e CAC em radiografias panorâmicas (n = 492). A presença e gravidade do CAD foram registadas a partir de angiografia. Espécies de bactérias disbióticas subgingivais foram quantificados utilizando a hibridação do ADN-DNA do tabuleiro de controlo, e níveis de soro e saliva de anticorpos foram determinados por ensaios imunológicos.	Um total de 102 (20,7%) pacientes tinham CAC detectável que foi moderado em 81 (16,4%) e grave em 21 (4,3%). CAC foi associado (OR, 95% CI) com periodontite apical grave (2,25, 1,15-4,41), preenchimento de canal radicular (1,15, 1,04-1,26), osso alveolar perda (2,66, 1,21-5,84), inflamação periodontal grave (2,23, 1,11-4,47), elevado nível de gram-negativo espécies subgingivais (2,73, 1,34-5,50), saliva IgG contra espécies disbióticas (1,05, 1,01-	CAC em tomografia panorâmica foi associado a (i) periodontite apical e marginal e espécies de bactérias disbióticas que dão origem a uma resposta imunológica, e com (ii) resposta grave, crónica CAD e aumento da mortalidade. Os resultados mais adiante enfatizar o papel das infecções orais no CAD e no importância de encaminhar um paciente com CAC para uma avaliação relativamente a doença cardiovascular.

				<p>1.10/unidade) e grave (2,58, 1,36-4,90) e crónica (2,13, 1,15-3.93) CAD. Um total de 105 (20,7%) pacientes morreram durante o seguimento e 53 (10,4%) mortes foram devido a doenças cardiovasculares (DVC). CAC grave previu pior sobrevivência com RH (95% CI) de 3,08 (1,58-6,06) para todas as causas e de 3,43 (1,42-8,25) para Morte de CVD.</p>	
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Endodontic inflammatory disease: A risk indicator for a first myocardial infarction	Sebring et al. Suécia 2021	Estudar a associação entre a doença inflamatória endodôntica e um primeiro enfarte do miocárdio	O estudo incluiu 805 pacientes com experiência recente de um primeiro enfarte do miocárdio,. Radiografias panorâmicas estavam disponíveis para 797 pacientes e 796 controlos. Inflamatório endodôntico	Os doentes que tinham sofrido um primeiro enfarte do miocárdio tinham DMFT mais elevado (média 22,5 vs. 21,9, p=0.013) e mais dentes em falta (média 7,5 vs. 6,3; p<0.0001) do que os	Dentes em falta foram independentemente associados a um aumento de risco de um primeiro enfarte do miocárdio. Além disso, a doença inflamatória endodôntica pode contribuir como um factor de risco independente para doenças cardiovasculares desde cáries não tratadas, lesões periapicais, dependendo da idade,

			A doença foi avaliada radiograficamente. A soma dos dentes cariados, em falta e cheios (DMFT) foi calculado, e o número de dentes com PA.	controles saudáveis. O número de dentes em falta foi associado a um risco acrescido de um primeiro MI (ajustado OU 1.04; CI 1.02-1.06). Inversamente, dentes sem cárie foram associados com risco diminuído (OR 0,98 ajustado; CI 0,96- 1,00).	foram significativamente associados a um primeiro enfarte do miocárdio.
Titulo	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Endodontic therapy and incident cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study	Cowan et al. EUA 2020	Testou-se a hipótese de que o tratamento endodôntico está associado a um risco elevado de doença coronária AVC isquémico, insuficiência cardíaca, ou tromboembolismo venoso.	Participantes com risco de aterosclerose que completaram o exame de estudo auxiliar dentário 4 (1996-1998; n = 6,638) foram incluídas nas análises.	Entre os participantes, 21,0% reportaram um apenas uma terapia endodôntica enquanto 28,5% reportaram múltiplas terapias endodônticas ao longo de uma média de 15,8 anos de seguimento, registaram-se 506 doenças coronárias e, 311 AVC isquémicos, 739 insuficiência cardíaca e 219 tromboembolismos venosos. Não houve	Os resultados não apoiam uma associação independente entre tratamentos e terapias endodônticas e o desenvolvimento de doença coronária AVC isquémico, insuficiência cardíaca, ou tromboembolismo venoso.

				associações significativas entre o auto-relato de terapia endodôntica e qualquer um dos resultados obtidos.	
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Relationship between Apical Periodontitis and Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events: A Cross-Sectional Study	González-Navarro, B. Espanha 2020	Investigar a prevalência da periodontite apical e a carga inflamatória oral em pacientes que sofreram eventos cardiovasculares, analisando a possível associação entre periodontite apical e a carga inflamatória oral com síndrome metabólica.	Usando um desenho de corte transversal, 83 pacientes que sofreram um evento cardiovascular foram recrutados no grupo de estudo (SG), e 48 pacientes sem eventos cardiovasculares foram incluídos no grupo de controlo (CG). O índice Periapical foi utilizado para diagnosticar a periodontite apical, e o índice dentário total foi utilizado para avaliar a inflamação da cavidade oral	Na análise de regressão logística multivariada, o número de dentes com PA (OR = 2,3; 95% C.I. = 1,3-4,3; p = 0,006) e pontuação TDI (OR = 1,5; 95% C.I. = 1,2-1,9; p = 0,001), significativamente correlacionado com eventos cardiovasculares. O MetS foi fortemente associado (OR = 18,0; 95% I.C. = 6,5-49,7; p = 0,000) com eventos cardiovasculares. As pontuações mais elevadas do TDI foram significativamente associado ao MetS (OR =	A PA está significativamente associada a eventos cardiovasculares. A carga inflamatória oral total avaliada por TDI, mas não só o PA, está associado ao MetS.

				1,3; 95% C.I. = 1,1-1,6; p = 0,003. Nem o número de root-filled dentes (RFT) (OR = 0,9; 95% C.I. = 0,6-1,3; p = 0,61) nem o número de dentes com PA (OR = 1,1; 95% C.I. = 0,8-1,7; p = 0,49) foram associados ao MetS	
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
The Effect of treated apical periodontitis before heart valve surgery on C-reactive protein levels	Alim, B., Canturk, E. & Koksal, C. Turquia 2020	Este estudo avaliou os níveis de proteína C-reativa pós-operatória de acordo com os pacientes com dentes tratados ou não tratados para periodontite apical antes da cirurgia às válvulas cardíacas.	Níveis de proteína C-reativa pré-operatórios, pós-operatórios de terceiro e quinto dias, e os dados dentários de 91 pacientes foram investigados. Se os pacientes tinham sido tratados para a periodontite apical e se tinham utilizado profilaxia antibiótica para este tratamento foram determinados através do exame dos	Não houve diferenças estatisticamente significativas no PCR pré-operatório e os níveis de PCR do terceiro dia entre todos os doentes tratados e os que não foram tratados para PA (p > .05). Os níveis médios de CRP do quinto dia dos pacientes com dentes tratados para PA era significativamente mais baixa do que a dos doentes com dentes não tratados para a PA	A diminuição dos níveis de PCR após o tratamento para periodontite apical pode contribuir para aliviar doença da válvula cardíaca e tendo importantes implicações para a manutenção da saúde cardíaca.

			dados anteriores.	(p < .05). A profilaxia AB teve um efeito significativo nos níveis de PCR do 5º dia.	
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: a cross-sectional study from Sweden	Virtanen, E. et al. Suécia 2017	O objectivo era estudar a associação entre a PA e a prevalência de doenças sistémicas numa população seleccionada da Suécia.	Os sujeitos eram 150 doentes de uma amostra epidemiológica seleccionada aleatoriamente de 1676 indivíduos. 120 aceites a participar e os seus dados de exame básico e clínico estavam disponíveis para estes secundários análises em que foram utilizadas radiografias dentárias para registar sinais para tratamentos endodónticos e AP. Índice Periapical e as pontuações modificadas do Índice Dentário Total foram	Dos 120 doentes, 41% tinham PA e 61% tinham recebido tratamentos endodónticos, dos quais 52% eram radiograficamente insatisfatório. Os doentes com PA eram mais velhos e metade deles eram fumadores. Apareceu frequentemente e no mesmo doente (32,5%). De todos os diagnósticos hospitalares, as doenças cardiovasculares foram as mais comuns, mostrando uma prevalência de 20,4% em	Os resultados confirmaram a hipótese, mostrando que a periodontite apical está estatisticamente associada à doença cardiovasculares.

			calculadas a partir das radiografias para classificar a gravidade da PA e dos dentes carga de infecção. Foram recolhidos dados demográficos e de registos hospitalares.	doentes com PA.	
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Variation of vascular and blood indicators of early endothelial dysfunction after root canal therapy: A clinical and biomolecular study	Giuggia et al. 2019 Itália	Este estudo foi concebido para investigar a expressão de marcadores de ED precoce em adultos jovens com PA crónica, antes e após tratamento endodóntico	41 indivíduos (20 controlos e 21 pacientes com PA) foram examinados no momento da inscrição. O ENDO-PAT foi utilizado para medir a reserva de fluxo endotelial (EFR) e ELISAs foram utilizados para avaliar os níveis plasmáticos de interleucina (IL)-1, IL-6 e TNF-alfa, vasoconstrictor ED endotelina (ET)-1, a aderência endotelial circulante marcadores de aderência intercelular molécula-1 (ICAM)-1/	Níveis de soro de base de ET-1, ICAM-1, E-selectina, IL-1, e sCD14 foram elevados nos doentes com PA, em comparação com o grupo de controlo. Nenhuma prova macroscópica de redução do EFR em nenhum dos grupo. O tratamento da PA foi associado à redução de inflamação e ED inicial melhorada, indicado por uma redução de IL-1, sCD14, ET-1, ICAM-1/ CD54 e E-selectin para se	A ED vascular precoce pode ser impulsionada por PA mas é reversível com um tratamento endodóntico eficaz.

			CD54 e molécula de aderência celular vascular solúvel... 1 (sVCAM)-1/CD106, CD14 solúvel, e o molécula de adesão leucocitária endotelial E-selectina.	assemelharem aos níveis de temas de controlo.	
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Prevalence of Periapical Abscesses in Patients with Hypertension: A Cross-sectional Study of a Large Hospital Population	Kats, J. & Rotstein, I. EUA 2021	Avaliar a prevalência de abscessos periapicais em pacientes com diferentes tipos de condições de hipertensão e para avaliar os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos comumente utilizados sobre a prevalência de abscessos periapicais	Foram utilizados os dados integrados de pacientes hospitalares. Os dados e os códigos de diagnóstico correspondentes para condições hipertensivas e abscesso periapicais foram recuperados através da pesquisa e consulta apropriada. Os medicamentos foram calculados e analisados estatisticamente.	A prevalência de abscessos periapicais em doentes com condições hipertensivas foi de 1,2% em comparação com 0,558% no população geral. Os abscessos periapicais para a prevalência de lesões periapicais em pacientes com hipertensão foi de 2,32. Para hipertensão primária, o BO foi de 2,02; para doença cardíaca hipertensiva, o BO era de 2,68; para a doença renal crónica hipertensiva, o BO	A prevalência de abscessos periapicais é significativamente maior nos doentes hipertensos. A prevalência de abscessos periapicais é maior em doentes com hipertensão secundária do que em aqueles com hipertensão primária. Os bloqueadores dos receptores de Angiotensina II podem baixar significativamente a prevalência de abscessos periapicais em doentes hipertensos.

				foi de 2,1; para doenças cardíacas hipertensivas e doenças renais crônicas, o BO foi de 4,16; para doenças secundárias hipertensão, o BO foi 4,16; e para a crise de hipertensão, o BO foi 5,64.	
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Oral Inflammator y Burden and Carotid Atherosclerosis Among Stroke Patients	Leão, T. et al. Brasil 2022	Este estudo visa testar a hipótese de que a carga inflamatória oral (OIB) é independentemente associada à carga aterosclerótica carotídea entre indivíduos com derrame isquémico (IS) ou ataque isquémico transitório (TIA).	Este estudo de coorte transversal e observacional inclui 240 pacientes hospitalares com o diagnóstico de IS. As principais exposições foram periodontite apical (PA), tratamento de canal radicular, e cristais alveolares (periodontal) perda óssea, e o principal resultado foi o CAB. Exposição e resultado as variáveis foram medidas através de uma tomografia computadorizada	A idade média foi de 62,15 613,1 anos, com 56,7% de homens. As análises univariadas mostraram que AP 2 (PR 5 1,83; 95% confiança intervalo [CI], 1,05-3,17) e carga endodôntica (EB) (AP e/ou RCT 2) (PR 5 1,98; 95% CI, 1.13-3.47) foram associados a CAB 50%. Os modelos multivariados, ajustados para covariates sociodemográficos e médicos, revelaram que os covariates periodontais e endodônticos	Um OIB mais elevado foi associado independentemente com níveis aumentados de CAB entre pacientes hospitalares com IS ou TIA. A combinação de parâmetros endodônticos e periodontais reforçaram a associação observada e devem ser avaliado em estudos futuros sobre a relação entre saúde oral e doenças cardiovascular

			multidetectors de cabeça e pescoço angiografia e CAB foi dicotomizado em, 50% e 50% de oclusão de vasos. OIB pontuado como uma medida composta da exposição endodôntica e periodontal a doenças.	parâmetros (OIB 5 BL 5 mm e EB 2) foram associados independentemente com CAB 50% (PR 5 2,47; 95% CI, 1,04-5,87).	
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis	Petersen, J. et al. 2014 Áustria	Estudar a influência da PA na aterosclerose e examinar o efeito potencial do tratamento endodôntico.	A tomografia computadorizada de corpo inteiro de 531 pacientes com uma idade média de 50 anos $\pm 15,7$ anos foram avaliadas retrospectivamente. A aorta abdominal aterosclerótica foi quantificada utilizando um método de pontuação de cálcio. Os parâmetros da periodontite foram medidos utilizando a tomografia computadorizada.	Os pacientes apresentavam um total de 11.191 dentes. O volume de a carga aterosclerótica da aorta para doentes com pelo menos um A lesão PAC foi de $0,32 \pm 0,92$ ml, superior à dos doentes sem PAC ($0,17 \pm 0,51$ ml; $p < 0,05$). A carga aterosclerótica aumentou com a idade e o número de lesões da PAC tratamento de raiz dos canais, mas não com o número de	A PAC foi positivamente correlacionada com a aterosclerose da aorta. Nos modelos de regressão linear, a PAC sem tratamento endodôntico associado mostrou ser um importante factor. É necessária mais investigação para clarificar a possível significado clínico destas associações.

				<p>lesões PAC com tratamentos endodônticos ($p < 0,05$ cada). Em regressão logística modelos, idade (Wald 90.8), PAC sem tratamento endodôntico (Wald 39.9), sexo masculino (Wald 9.8), e cárie por dente (Wald 9.0) correlacionou positivamente e o número de recheios (Wald 11) correlacionado negativamente com a carga aterosclerótica ($p < 0,05$ cada). Radiotransparências apicais em dentes com endodontia tratamento eram irrelevantes no que diz respeito à aterosclerose.</p>	
Título	Autores, ano, local	Objectivos	Metodologia	Resultados	Principais conclusões/ implicações para a prática
Systemic burden and cardiovascular risk to Porphyrom	Jiménez, C. et al. Chile	Este estudo explorou as associações entre a infecção endodôntica	Estudo de corte transversal. Inclui-se indivíduos saudáveis com	A detecção intracanal de <i>P. endodontalis</i> e <i>P. gingivalis</i> em PA foi de	PA e infecção com <i>P. endodontalis</i> positivamente associada ao risco cardiovascular com

<p>onas species in apical periodontitis</p>	<p>2022</p>	<p>com espécies de Porphyromonas, a carga bacteriana sistêmica, e o risco cardiovascular, com base na proteína C reactiva de alta sensibilidade e (hsCRP), em jovens adultos com PA.</p>	<p>PA e controlos (n = 80, ≤ 40 anos) foram recrutados na Clínica Dentária Universitária. Foram registados parâmetros orais e factores clássicos de risco cardiovascular. Endodôntico As Porphyromonas endodontalis e Porphyromonas gingivalis foram identificadas utilizando metodologias laboratoriais convencionais. Concentrações de soro de anticorpos anti-P. endodontalis e anti-P. gingivalis, e as endotoxinas foram determinadas através de ELISA e Limulusamebo cyte ensaios. O soro hsCRP foi determinado analisar risco cardiovascular.</p>	<p>33,3% e 22,9%, respetivamente. Soro anti-P. endodontalis e anti-P. gingivalis IgG era mais elevado em PA do que em controlos (p < 0,05 e p = 0,057, respetivamente). Intra canal P. endodontalis associado a endotoxemia mais elevada (p < 0,05). Entre os factores endodônticos, a presença (OU 4,2-5,5, p < 0,05) e o número de lesões apicais (OU 2,3, p < 0,05) associadas a risco cardiovascular moderado, enquanto que anti-P. endodontalis IgG eram protectores (OR 0,3, p > 0,05).</p>	<p>base nos níveis de hsCRP e endotoxemia, respectivamente, enquanto a resposta anti-P. endodontalis IgG parece ser protectora contra o sistema de inflamação de baixo. A periodontite apical e a endodontia <i>P. endodontalis</i> podem influenciar a carga sistêmica com impacto sobre o marcador de risco cardiovascular de substituição hsCRP, fornecendo ligações mecanicistas.</p>
---	-------------	--	--	--	---

4. DISCUSSÃO

4.1. Periodontite apical e o processo inflamatório

A PA é uma patologia localizada aos tecidos periapicais, associada a uma infecção localizada nos sistemas de canais radiculares provocada principalmente por bactérias anaeróbias gram-negativas^[9] vírus e fungos^[11].

A PA pode ser detetada radiograficamente como uma lesão radiotransparente no osso, adjacente ao ápex do dente afetado, sendo referida como lesão periapical^[11,12].

A subsequente resposta do hospedeiro, inicia uma resposta inflamatória local na polpa dentária que evolui para o ligamento periodontal, originando assim, alterações histopatológicas nos tecidos periapicais^[5,8].

Embora as infecções periapicais causem uma série de respostas inflamatórias locais nos tecidos, a PA pode não ser um fenómeno local, devido a alguns processos biológicos que ocorrem, dos quais, os lipopolissacarídeos (LPS), das bactérias gram-negativas anaeróbias nomeadamente causadores de PA com receptores toll-like 4 (TLR4), em macrófagos e neutrófilos, ativa o amplo eixo da imunidade inata, regulando positivamente citocinas pro-inflamatórias como a IL-1b, IL-6, IL-8, TNF- α , prostaglandinas E2, (PGE₂). Estas citocinas, são libertadas na circulação sistémica, induzindo ou perpetuando um estado inflamatório sistémico^[10].

As bactérias localizadas nos tecidos infetados, em combinação com os subprodutos da inflamação sistémica e da formação dos granulomas nos tecidos, podem entrar na circulação sistémica e assim afetar as artérias principais. Por esta razão, Aloutaibi et.al. (2021) afirma que pode ser biologicamente credível uma correlação entre as duas doenças^[13].

A PA está associada a disfunção endotelial e inflamação periapical crónica tem sido associada a várias alterações ao nível do endotélio vascular e do fluxo endotelial, no âmbito da prevenção e sentido e a terapia endodôntica poderia melhorar esta disfunção endodôntica precoce^[14].

Foi possível encontrar em diversos estudos, uma associação significativa entre a periodontite apical e eventos cardiovasculares, sendo possível confirmar esta hipótese ^[14,15, 16].

4.2. As doenças cardiovasculares e os mecanismos de ação

As DCVs são um problema crescente mundial, devido a um perfil evolutivo de fatores de risco, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade [17,18].

Devido à ativação das células endoteliais, parece ocorrer um aumento das DCVs e da Periodontite apical, sendo relatada esta correlação entre a presença de inflamação pulpar e o risco de doença isquêmica do coração [17,18,19].

Os mecanismos que explicam esta relação, são caracterizados pela atuação do endotélio como modulador do tônus vascular, por meio da produção de fatores como prostaglandinas vasodilatadoras, óxido nítrico e fatores de hiperpolarização dependentes do endotélio [18,19].

A expressão de moléculas de adesão de superfície celular ao endotélio, em particular molécula-1 de adesão intercelular (ICAM-1), molécula-1 de adesão celular vascular solúvel (sVCAM-1) e molécula de adesão de leucócitos endoteliais (ELAM, também conhecida como E-seleção), promove a ligação dos leucócitos circulantes ao endotélio e impulsiona a ativação das células endoteliais [18,19].

O risco de DCV é influenciado pelo aumento da concentração de citocinas, PCR, fibrinogênio e ácido siálico, que são promotoras das DCV [5].

A passagem dos antígenos bacterianos como as LPS, de bactérias gram-negativas e ácido lipoteicoico de bactérias gram-positivas, conhecidos como os padrões associados a patógenos-PAMPs, de biofilmes intraradiculares e/ou extra-radiculares para a corrente sanguínea, podem também influenciar o estado imunológico do hospedeiro [5,12].

4.3. A relação entre a periodontite apical e as doenças cardiovasculares

São vários os possíveis mecanismos envolvidos na associação entre DCV e infecções endodônticas, as bactérias endodônticas e endotoxinas, LPS, reações inflamatórias, processos hematológicos, metabolismo lipídicos e integridade do endotélio vascular, podem explicar a relação entre as DVC e PA. [3,5,17]

A hipertensão arterial - HA é uma patologia crônica, na qual a pressão sanguínea arterial se torna elevada, originando uma patologia como HA primária, pelo fato de não estar relacionada com uma causa identificável e HA secundária, geralmente causada por patologias que afetam os rins, artérias, coração ou sistema endócrino [18,19].

Em alguns estudos epidemiológicos e genéticos, encontraram uma associação significativa entre doentes com HA e com patologias de origem endodôntica^[20].

Assim, nos resultados de Sebring, et al., 2021 e de Katz et al. 2021, verificou-se que a prevalência de abscessos periapicais, é significativamente maior em pacientes com HA, quando comparado com doentes saudáveis. Para além disso, pacientes com HA secundária, apresentam o dobro da prevalência de periodontite apical quando comparada com a prevalência em doentes com HA primária^[20, 21].

Foi observado que a presença de periodontite apical, está associada a níveis plasmáticos mais Proteína C reativa, IL – 6 e fibrogénio em populações de doentes hipertensos^[3].

A arterosclerose refere-se a constrição progressiva das artérias, que pode levar à oclusão devido a deposição de lipídios. Esta é uma doença de etiologia multifatorial que pode vir a desencadear o aparecimento de doenças coronárias, enfarte do miocárdio, entre outras^[17].

A aterosclerose tem uma etiologia multifatorial e a PA pode contribuir para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas em alguns indivíduos é possível considerar que mecanismos semelhantes possam ser responsáveis por uma ligação entre PA e DCV^[11].

Acredita-se que o mimetismo molecular entre bactérias endodônticas e antígenos do hospedeiro poderão ser outro mecanismo que explica esta relação. A progressão da aterosclerose pode ser explicada em termos de resposta imune as proteínas do stress, como as Hsp, que são proteínas do stress presentes em humanos e estão implicadas na aterosclerose, por via da resposta dos anticorpos^[5].

Garg et al (2016), levantou a hipótese de que a microflora endodôntica, pode predispor o paciente a arterosclerose, através do aumento de mediadores inflamatórios ou na disseminação direta de bactérias endodônticas na corrente sanguínea^[12].

Por se tratar de uma patologia infecciosa e inflamatória, a PA pode aumentar o risco do indivíduo vir a desenvolver algumas doenças sistémicas, como é o caso da arteriosclerose^[17].

Segundo o estudo relatado por Jimenez, feito em placas ateroscleróticas, obtidas durante a endarterectomia carotídea em humanos, foram positivas para *T. forsythans* ou *P. gingivallis* e a presença de 23 espécies bacterianas orais, incluindo bactérias endodônticas como a *P. gingivallis*, *P. edodontalis* e *P. intermédia*^[5].

A cavidade oral é uma via de entrada na circulação sanguínea de bactérias patogénicas, sendo respostas como a inata, a adaptativa e o stress oxidativo as respostas típicas para esta

tipologia de situação. Embora os mecanismos exatos não sejam claros contra estes agentes microbianos, a microorganismos da cavidade oral podem mediar a inflamação sistêmica, contribuindo assim para o desenvolvimento de DCV^[22].

Foi encontrada associação entre quantidades aumentadas de microorganismos periodontais salivares e um aumento do risco de aterosclerose subclínica e DCV^[22].

Outros autores verificaram uma associação direta entre a periodontite apical e a doença cardiovascular arterotrombótica. Os autores, observaram ainda que os pacientes com esta doença cardíaca, apresentavam um estado de higiene oral mais deficiente e perda dentária significativa^[23].

O mesmo tipo de relação foi encontrada em pacientes com fibrilação auricular, verificou-se à relação entre a PA e alguns tipos de arritmia cardíaca, durante a observação oral, verificou-se a presença de periodontite apical e também detetou a presença da fibrilação, confirmando a prevalência de DVC em indivíduos com infecções apicais^[24].

Foi encontrada uma associação entre a baixa saúde oral e a presença de infecções endodônticas com as doenças cardiovasculares, estas infecções parecem estar diretamente associadas ao início dos danos endoteliais^[19].

Apesar de alguns resultados não serem conclusivos, alguns estudos sugerem a associação entre variáveis endodônticas, como é o caso da presença de periodontite apical, com várias condições de saúde, nomeadamente, com patologias cardíacas^[10].

Os estudos de Pasqualini, verificaram que os indivíduos com DCV, apresentavam uma prevalência mais elevada de doenças orais e um cuidado menor com a sua saúde oral, tendo sido encontrado uma associação positiva entre a periodontite apical crônica e a doença coronária, sendo que os autores consideram que a presença de doenças orais, podem ser consideradas como um fator de risco não convencional par as doenças coronárias^[25].

A doença inflamatória endodôntica, constitui-se como um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares, uma vez que as evidências obtidas, mostraram que lesões como a periodontite apical, quando não tratadas e dependendo da idade, encontravam-se associadas significativamente com a ocorrência do primeiro enfarte do miocárdio^[3, 26].

Foi possível identificar neste estudo, os indivíduos com periodontite apical que apresentavam uma probabilidade entre 3 e 5 vezes maior de apresentarem doenças cardiovasculares do que os indivíduos sem periodontite apical, sendo necessário, no entanto, reforçar a associação entre estas duas condições de saúde^[27].

Foram encontradas várias associações, nomeadamente, entre doenças endodônticas com destaque para a periodontite apical e DCV, como o enfarte do miocárdio, o acidente cardiovascular, a insuficiência cardíaca, a trombose venosa e a existência de história de cirurgia cardíaca ou *pacemaker*, assim como se associou as doenças endodônticas a fatores de risco de doenças cardiovasculares, como é o caso da hipertensão arterial^[20].

Através da análise de marcadores serológicos relativamente ao risco cardiovascular, como a altamente sensível proteína hsCRP, encontraram uma associação significativa entre a existência de lesões apicais de origem endodôntica com o risco de carga inflamatória sistémica e cardiovascular, apoiando, deste modo, uma ligação mecanicista entre estas infeções orais e as doenças cardiovasculares em jovens adultos^[2].

Recorrendo a métodos não invasivos, como a tomografia computadorizada, foi possível associar a calcificação da artéria carótica com a existência de periodontite apical, enfatizando, deste modo, o papel das infeções orais nas doenças coronárias^[22].

Uma associação estatisticamente significativa, entre as DCV e a existência de periodontite apical foi também encontrada no seu estudo realizado na população sueca^[8].

Assim, consideraram muito importante observar a relação entre a saúde oral e os resultados relacionados com doenças cardiovasculares, após terem encontrado associações positivas entre uma maior carga inflamatória oral, resultante da periodontite apical, e doentes internados devido a AVC isquémico ou ataque isquémico transitório^[28].

A PA mostrou também estar associada, ao desenvolvimento precoce de disfunção endotelial, um tipo de doença arterial coronária não obstrutiva, através de métodos não invasivos, como por exemplo a dilatação medida por fluxo e a espessura da carotídea íntima-média^[14,27].

Foi possível encontrar associações positivas entre a presença de infeções endodônticas, nomeadamente, de periodontite apical, com doenças cardiovasculares^[14].

É importante também referir na presente revisão narrativa, os resultados inconclusivos de alguns estudos, pois alguns afirmam não ter sido possível apurar a existência entre a periodontite apical e as doenças cardiovasculares, sugerindo a necessidade de mais estudos nesse sentido^[11, 13,15].

Ao tentar observar a existência de uma relação entre a PA e apesar de observar uma evidência, este estudo concluiu a existência de apenas uma evidência fraca entre as doenças cardiovasculares e a presença de periodontite apical. ^[26] Os resultados deste estudo também são inconsistentes, a relação de causalidade entre as doenças cardiovasculares e as infeções endodôntica, não se pode, por si só afirmar uma relação de causa e efeito, sendo que os fatores de risco comuns às duas doenças podem causar confusão entre elas^[5].

O estudo deste autor, também apresentou resultados fracos, associado à qualidade das evidências obtidas com baixa classificação, não foi possível estabelecer uma associação entre as infeções endodônticas crónicas e as doenças cardiovasculares com um grande nível de certeza, apesar de terem sido identificadas, indicações no sentido dessa relação^[29].

Num outro estudo, também não foi possível assegurar a existência de uma relação entre as duas condições em estudo devido ao nível de evidência e de confiança ter sido baixo, sendo necessário a realização de estudo longitudinal bem conduzido para aceder a relação de causalidade^[9,13,30].

Se propõem ainda, a realização de estudos prospetivos de forma a avaliar a redução do risco cardiovascular com o tratamento da periodontite apical^[31].

4.4. Medidas de prevenção

A saúde oral apresenta um potencial muito importante no que concerne à prevenção e controlo de doenças cardiovasculares, neste sentido, devem ser tomadas medidas preventivas no que concerne às infeções endodônticas em doentes de risco cardiovascular^[11].

O aparecimento da periodontite apical, quase sempre está associado ao aparecimento da disfunção endotelial, o tratamento da PA é fundamental na prevenção do aparecimento desta disfunção cardiovascular^[14,18].

O médico dentista, deverá ter um papel ativo, no âmbito da prevenção destas patologias, visto que a periodontite apical crónica, quando não é tratada, é tido como um importante fator de risco para o aparecimento de doenças cardiovasculares, aliás, este fator foi identificado em várias áreas médicas, através da pesquisa realizada por Haheim et. al.2014, tendo concluído que as infeções orais são consideradas fatores de risco, no que concerne às doenças cardiovasculares^[18,19].

Assim, os programas de rastreio em contexto de medicina dentária, podem facilitar a intervenção precoce no que concerne ao tratamento de infeções endodônticas, prevenindo assim problemas cardiovasculares, resultando em benefícios para os doentes, assim como para os sistemas de saúde nacionais^[18,32].

De facto, a necessidade de se realizar investigações mais profunda no que concerne à relação entre a periodontite apical e as doenças cardiovasculares são de extrema importância, não só do ponto de vista científico, como do ponto de vista da saúde pública^[12].

5. CONCLUSÃO

Embora as infeções periapicais sejam responsáveis por respostas tecidulares localizadas, a periodontite apical pode não ser apenas um fenómeno exclusivamente local. Diversos estudos confirmam que a presença de periodontite apical está associada a um aumento de marcadores inflamatórios, incluindo a Proteína C-reativa (PCR), diversas Interleucinas (IL-1, IL-2 e IL-6) e Imunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), induzindo ou perpetuando um estado inflamatório sistémico crónico elevado.

Apesar dos mecanismos patofisiológicos da periodontite apical e das doenças cardiovasculares estarem bem descritos, no que se refere à relação entre ambas as doenças, há evidência de uma sinergia cujas implicações deverão ser alvo de mais estudos.

Sobre esta associação, devem ser estudados todos os critérios de causalidade. É facto que a PA e a DCV compartilham fatores de risco comuns, mas, por si só, não podem assumir uma relação de causa e efeito existente

Nos diversos estudos analisados, de facto há uma elevada prevalência em pacientes com periodontite apical e com a patologia cardiovascular, comparativamente a indivíduos saudáveis, sendo possível verificar esta informação em diversos estudos aqui citados.

Apesar destes resultados e de modo que se possa obter conclusões mais seguras e definitivas quanto à prevalência da periodontite apical em doentes cardiovasculares, sugere-se o desenvolvimento de mais estudos nesta área, nomeadamente estudos epidemiológicos longitudinais, de forma a conseguir estabelecer com maior e melhor evidência a relação real entre a periodontite apical e as doenças cardiovasculares.

6. AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor Manuel Marques Ferreira, pela dedicação, motivação constante, apoio, cuidado e pela paciência, quero expressar os meus sinceros agradecimentos. Eu não poderia ter escolhido melhor orientador, que ao longo de todo este tempo, me fez ter gosto pela endodontia, sem a sua orientação, não teria sido possível a realização deste trabalho.

Ao meu co-orientador, Dr. José Pedro Martinho, por toda a partilha de conhecimentos, pelo apoio incondicional, por toda a paciência e pela preocupação que demonstrou durante todo o desenvolvimento deste trabalho, pela disponibilidade, a todo momento, deixo aqui expresso todo o meu reconhecimento. Este trabalho não teria sido possível sem a sua coorientação.

Aos meus colegas, amigos e outras pessoas que estão ou estiveram presentes, pelo suporte e otimismo em momentos bons e menos bons.

Ao meu marido, Bruno, que foi incansável durante este ano e que cuidou da nossa família em toda a minha ausência.

Aos meus filhos, que me apoiaram até ao fim, suportando a minha ausência como mãe.

Aos meus pais: à minha mãe, Bernadete, pelo suporte emocional e incondicional. Ao meu Pai, Virgílio, que me ensinou a gostar da ciência, a enfrentar todos os desafios e nunca desistir quando se tem um sonho.

Por fim, a Deus.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alim, B. A., Canturk, E., & Koksall, C. (2021). The effect of treated apical periodontitis before heart valve surgery on C-reactive protein levels. *Oral diseases*, 27(3), 632–638.
2. Aloutaibi, Y. A., Alkarim, A. S., Qumri, E. M., Almansour, L. A., & Alghamdi, F. T. (2021). Chronic Endodontic Infections and Cardiovascular Diseases: Does the Evidence Support an Independent Association?. *Cureus*, 13(11), e19864.
3. Aminoshariae, A., Kulild, J. C., & 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*, 44(9), 1361–1366.e3.
4. Aminoshariae, A., Kulild, J., & Fouad, A. F. (2020). The impact of cardiovascular disease and endodontic outcome: a systematic review of longitudinal studies. *Clinical oral investigations*, 24(11), 3813–3819.
5. An, G., Morse, D. E., Kunin, M., Goldberger, R. S., & Psoter, W. J. (2016). Association of Radiographically Diagnosed Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Hospital Records-based Study. *Journal of endodontics*, 42(6), 916–920.
6. Apóstolo, J., Cardoso, D., & Rodrigues, M. A. (2016). It takes three to tango: embracing EBP. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, 14(4), 1–2.
7. Bains, R., & Bains, V. K. (2018). Lesions of endodontic origin: An emerging risk factor for coronary heart diseases. *Indian heart journal*, 70 Suppl 3(Suppl 3), S431–S434.
8. Bergandi, L., Giuggia, B., Alovisi, M., Comba, A., Silvagno, F., Maule, M., Aldieri, E., Scotti, N., Scacciatella, P., Conrotto, F., Berutti, E., & Pasqualini, D. (2019). Endothelial Dysfunction Marker Variation in Young Adults with Chronic Apical Periodontitis before and after Endodontic Treatment. *Journal of endodontics*, 45(5), 500–506.
9. Berlin-Broner, Y., Febbraio, M., & Levin, L. (2016). Apical periodontitis and atherosclerosis: is there a link? Review of the literature and potential mechanism of linkage. *Quintessence international*, 48(7), 527–534.
10. Berlin-Broner, Y., Febbraio, M., & Levin, L. (2017). Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *International endodontic journal*, 50(9), 847–859.
11. Berwanger, O. (2017). Como avaliar criticamente revisões sistemáticas e metanálises? *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 19, 475-480.
12. Carvalho, F., Bregagnollo, E., Silva, V., Brunie, A., Franco, R., Martin, L., Gavras, I., & Gavras, H. (2006). Frequency of Coronary Artery Disease in Patients With Renal Artery

- Stenosis Without Clinical Manifestations of Coronary Insufficiency. *American Journal of Hypertension*, 19 (11), 1125–1128.
13. Chauhan, N., Mittal, S., Tewari, S., Sen, J., & Laller, K. (2019). Association of Apical Periodontitis with Cardiovascular Disease via Noninvasive Assessment of Endothelial Function and Subclinical Atherosclerosis. *Journal of endodontics*, 45(6), 681–690
 14. Correia-Sousa, J., Madureira, A., Carvalho, M., Teles, A. & Pina-Vaz, I. (2015). Apical periodontitis and related risk factors: Cross-sectional study. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilfac*, 56(4), 226–232.
 15. Cotti, E., Dessì, C., Piras, A., & Mercuro, G. (2011). Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. *International journal of cardiology*, 148(1), 4–10.
 16. Cotti, E., & Mercuro, G. (2015). Apical periodontitis and cardiovascular diseases: previous findings and ongoing research. *International endodontic journal*, 48(10), 926–932.
 17. Cowan, L. T., Lakshminarayan, K., Lutsey, P. L., Beck, J., Offenbacher, S., & Pankow, J. S. (2020). Endodontic therapy and incident cardiovascular disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Journal of public health dentistry*, 80(1), 79–91.
 18. González-Navarro, B., Segura-Egea, J., Estrugo-Devesa, A., Pintó-Sala, Jane-Salas, E., Jiménez-Sánchez, M., Cabanillas-Balsera, D., & López-López, J. (2020). Relationship between Apical Periodontitis and Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events: A Cross-Sectional Study. *J. Clin. Med*, 9 (3205), 1–13.
 19. Garg, P., & Chaman, C. (2016). Apical Periodontitis - Is It Accountable for Cardiovascular Diseases?. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 10(8), ZE08–ZE12.
 20. Gomes, M. S., Hugo, F. N., Hilgert, J. B., Sant'Ana Filho, M., Padilha, D. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., & Reynolds, M. A. (2016). Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *International endodontic journal*, 49(4), 334–342.
 21. Garrido, M., Cárdenas, A. M., Astorga, J., Quinlan, F., Valdés, M., Chaparro, A., Carvajal, P., Pussinen, P., Huamán-Chipana, P., Jalil, J. E., & Hernández, M. (2019). Elevated Systemic Inflammatory Burden and Cardiovascular Risk in Young Adults with Endodontic Apical Lesions. *Journal of endodontics*, 45(2), 111–115.
 22. Giuggia, B., Bergandi, L., Comba, A., Alovise, M., Carpegna, G., G., Scotti, N., Pasqualini, D., & Berutti, E. (2019). Variation of vascular and blood indicators of early endothelial dysfunction after root canal therapy: A clinical and biomolecular study- *Giornale Italiano di Endodonzia*, 33 (1).

23. González Navarro, B., Pintó Sala, X., & Jané Salas, E. (2017). Relationship between cardiovascular disease and dental pathology. Systematic review. Relación entre la enfermedad cardiovascular y la afección dental. Revisión sistemática. *Medicina clinica*, 149(5), 211–216.
24. Håheim, L. (2014). The Infection Hypothesis Revisited: Oral Infection and Cardiovascular Disease. *Epidemiology Research International*, 1–9.
25. Hassan, A., Lip, G., & Harris, R. V. (2021). Atrial fibrillation and cardiac arrhythmia associated with acute dental infection: A systematic literature review and case report. *International journal of clinical practice*, 75(5), e13875.
26. Jakovljevic, A., Duncan, H. F., Nagendrababu, V., Jacimovic, J., Milasin, J., & Dummer, P. (2020). Association between cardiovascular diseases and apical periodontitis: an umbrella review. *International endodontic journal*, 53(10), 1374–1386.
27. Jiménez-Sánchez, M., Cabanillas-Balsera, D., Areal-Quecuty, V., Velasco-Ortega, E., Martín-González, J., & Segura-Egea, J. (2020). Cardiovascular diseases and apical periodontitis association not always implies causality. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 25(5), e652–659.
28. Jiménez, C., Garrido, M., Pussinen, P., Bordagaray, M. J., Fernández, A., Vega, C., Chaparro, A., Hoare, A., & Hernández, M. (2022). Systemic burden and cardiovascular risk to Porphyromonas species in apical periodontitis. *Clinical oral investigations*, 26(1), 993–1001.
29. Katz, J., & Rotstein, I. (2021). Prevalence of Periapical Abscesses in Patients with Hypertension: A Cross-sectional Study of a Large Hospital Population. *Journal of endodontics*, 47(7), 1070–1074.
30. Koletsi, D., Iliadi, A., Tzanetakis, G. N., Vavuranakis, M., & Eliades, T. (2021). Cardiovascular Disease and Chronic Endodontic Infection. Is There an Association? A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 18(17), 9111.
31. Leão, T., Tomasi, G. H., Conzatti, L. P., Marrone, L., Reynolds, M. A., & Gomes, M. S. (2022). Oral Inflammatory Burden and Carotid Atherosclerosis Among Stroke Patients. *Journal of endodontics*, 48(5), 597–605.
32. Messing, M., Souza, L. C., Cavalla, F., Kookal, K. K., Rizzo, G., Walji, M., Silva, R., & Letra, A. (2019). Investigating Potential Correlations between Endodontic Pathology and Cardiovascular Diseases Using Epidemiological and Genetic Approaches. *Journal of endodontics*, 45(2), 104–110.

33. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7), e1000097.
34. Muñoz. M, Jiménez Soriano, Y., Poveda Roda, R., & Sarrión G. (2008). Cardiovascular diseases in dental practice. Practical considerations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13, e296–e302.
35. Paju, S., Pietiäinen, M., Liljestrand, J. M., Lahdentausta, L., Salminen, A., Kopra, E., Mäntylä, P., Buhlin, K., Hörkkö, S., Sinisalo, J., & Pussinen, P. J. (2021). Carotid artery calcification in panoramic radiographs associates with oral infections and mortality. *International endodontic journal*, 54(1), 15–25.
36. Pasqualini, D., Bergandi, L., Palumbo, L., Borraccino, A., Dambra, V., Alovise, M., Migliaretti, G., Ferraro, G., Ghigo, D., Bergerone, S., Scotti, N., Aimetti, M., & Berutti, E. (2012). Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *Journal of endodontics*, 38(12), 1570–1577.
37. Petersen, J., Glaßl, E. M., Nasser, P., Crismani, A., Luger, A. K., Schoenherr, E., Bertl, K., & Glodny, B. (2014). The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. *Clinical oral investigations*, 18(7), 1813–1823.
38. Polit D., & Beck C. (2011). *Fundamentos de pesquisa em enfermagem: avaliação de evidências para a prática de enfermagem*. Porto Alegre: Artmed.
39. Sebring, D., Buhlin, K., Norhammar, A., Rydén, L., Jonasson, P., EndoReCo, Lund, H., & Kvist, T. (2022). Endodontic inflammatory disease: A risk indicator for a first myocardial infarction. *International endodontic journal*, 55(1), 6–17.
40. Segura-Egea, J, Martín-González, J., & Castellanos-Cosano, L. (2015). Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*, 48, 933–951.
41. Virtanen, E., Nurmi, T., Söder, P. Ö., Airila-Månsson, S., Söder, B., & Meurman, J. H. (2017). Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: a cross-sectional study from Sweden. *BMC oral health*, 17(1), 107.
42. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I, Zahorka D, Briseño B, Blettner M, et al. (2009). Association between Chronic Dental Infection and Acute Myocardial Infarction. *J Endod*, 35, 626–630
43. Martinho, P.J, Coelho, A, Oliveiros, B, Pires, Salomé, Abrantes, A M, Paulo S, Carvalho A, Carrilho E, Paula A, Carvalho L, Seiça R, Botelho M, Marto C, Spagnuolo, Mataforme, P, Ferreira, MM et al. (2021). Impairment of the angiogenic process may contribute to lower

success rate of root canal treatments in diabetes mellitus. J Endod, 2021 Oct;54 (10):1687–1698.