

ASSOCIAÇÃO ENTRE A PERIODONTITE APICAL E AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases:
 a review of the literature

 Guilherme Pauletto^a,  Mariana De Carlo Bello^a

RESUMO

Objetivo: o presente estudo tem como objetivo revisar os dados disponíveis na literatura para verificar se a periodontite apical (PA) é um fator de risco para as doenças cardiovasculares (DCVs). **Materiais e Métodos:** foi realizada uma busca nas bases de dados do Pubmed e Google Acadêmico sobre a possível associação da PA com o desenvolvimento de problemas cardiovasculares. Após os critérios de seleção, foram incluídos 8 artigos científicos para serem detalhadamente abordados. **Revisão de literatura:** embora a PA seja um processo inflamatório local, sua patogênese pode influenciar no desenvolvimento de complicações sistêmicas. Partindo do princípio que uma resposta inflamatória localizada é capaz de acarretar à liberação e ativação de mediadores pró-inflamatórios sistêmicos, como as citocinas interleucinas e fatores de necrose tumoral, alguns autores sugerem uma possível associação entre a PA crônica e as DCVs, devido o potencial de surgimento de danos endoteliais e formação de ateromas. **Discussão:** embora ainda seja questionável a correlação existente entre lesões inflamatórias periapicais e doenças sistêmicas, devido principalmente ao descrédito em que o assunto era tratado no passado e na quantidade limitada de informações conclusivas disponíveis atualmente, os dados revisados neste trabalho propõem que existe uma associação positiva entre a PA e as DCVs, podendo-se verificar uma maior prevalência de PA em pacientes com problemas cardiovasculares. **Conclusão:** tem-se disponível cientificamente uma quantidade limitada de achados. Portanto, sugere-se a realização de mais pesquisas sobre o tema, objetivando a busca por evidências relevantes e bem fundamentadas sobre esta associação.

Palavras-chave: Doenças periapicais. Mediadores da inflamação. Sistema cardiovascular.

ABSTRACT

Aim: The present study aims to review the data available in the literature to verify whether apical periodontitis (AP) is a risk factor for cardiovascular diseases (CVDs). **Materials and Methods:** a search was carried out in the databases of Pubmed and Google Scholar about a possible association of AP with the development of cardiovascular problems. After the selection criteria, 8 scientific articles were included to be analyzed in detail. **Literature Review:** although BP is a local inflammatory process, its pathogenesis can result in the development of systemic complications. Assuming that a localized inflammatory response is capable of causing the release and activation of systemic pro-inflammatory mediators, such as interleukin cytokines and tumor necrosis factors, some automatic effects are a possible association between a chronic AP and CVDs, due to the potential for the emergence of endothelial damage and atheroma. **Discussion:** although the correlation between periapical inflammatory lesions and systemic diseases is still questionable, mainly due to the discredit in which the subject was treated in the past and the limited amount of conclusive information currently available, the data reviewed in this paper propose that there is a positive association between AP and CVDs, with a higher prevalence of AP in patients with cardiovascular problems. **Conclusion:** a limited amount of findings are scientifically available. Therefore, it is suggested to carry out more research on the subject, aiming the search for relevant and well-grounded evidence on this association.

Keywords: Periapical diseases. Inflammation mediators. Cardiovascular system.

^a Lutheran University of Brazil, Cachoeira do Sul, RS, Brazil.

Autora de correspondência: Mariana De Carlo Bello - E-mail: maridcbello@yahoo.com.br

Data de envio: 01/12/2020 **Data de aceite:** 01/03/2021



INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) estão entre os principais problemas mundiais de saúde, representando a principal causa da mortalidade global. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 17,9 milhões de pessoas morrem de DCVs no mundo todos os anos, representando aproximadamente 31% de todas as mortes globais¹. A doença cardíaca isquêmica foi a principal causa de mortes em vários países desenvolvidos, incluindo França e Japão, refletindo em uma epidemia cardiovascular em países de alta renda. Também se destaca o aumento da taxa de mortalidade para doenças isquêmicas do coração em países de baixa e média renda, como Argentina e África do Sul, onde as políticas de saúde pública têm se concentrado historicamente em doenças infecciosas². A periodontite apical (PA) caracteriza-se por uma perda óssea na região do periápice dental decorrente da colonização de microrganismos no sistema de canais radiculares³⁻⁵. Embora a PA seja um processo inflamatório local, sua patogênese pode influenciar no desenvolvimento de complicações sistêmicas⁶. Uma possível associação entre a PA e problemas cardiovasculares é biologicamente plausível, pois ambas condições partilham de uma flora bacteriana semelhante e apresentam reações inflamatórias destrutivas similares, as quais tem potencial de acarretar na progressão das patologias cardiovasculares⁷.

Na odontologia, estudos que associam manifestações na cavidade oral a doenças sistêmicas são bem evidentes na medicina periodontal, principalmente relacionando a doença periodontal (DP) com a etiopatogenia de alguma alteração sistêmica. Embora a endodontia tenha uma ligação forte com a periodontia, estudos que elucidem com embasamento científico, a forma como a infecção endodôntica pode se manifestar sistemicamente, ainda são muito escassos, e por consequência, tem-se poucas evidências consistentes sobre o tema⁸. Dessa forma, esta revisão se propõe a reunir o compilado de informações científicas disponíveis, na busca de achados esclarecedores sobre a associação proposta. Contudo, o presente trabalho tem como objetivo revisar os dados disponíveis na literatura para verificar se a PA é um fator de risco para as DCVs.

MATERIAIS E MÉTODOS

Uma busca na literatura especializada por artigos relevantes sobre a associação entre a PA e as DCVs foi realizada, consultando as bases de dados do Pubmed e Google Acadêmico, a partir dos seguintes descritores: “apical periodontitis” AND “cardiovascular diseases”, “apical periodontitis” AND “coronary artery disease”, “apical periodontitis” AND “coronary heart disease”, “apical periodontitis” AND “inflammatory markers”, “apical periodontitis” AND “pathogenesis”, “lesions endodontic” AND “coronary disease”, “endodontic medicine”, “periodontal-endodontic lesions”, “global cardiovascular mortality”. Também se realizou uma busca manual nas referências dos estudos selecionados a partir das bases de dados, e consultou-se a homepage na internet da OMS para a obtenção de dados estatísticos mais atuais sobre as DCVs. Tais descritores foram utilizados na língua inglesa para busca de artigos no PubMed e na língua portuguesa para busca de artigos no Google Acadêmico. A busca nas bases de dados foi realizada em 2020, e foi utilizado o operador booleano “AND” para obtenção de achados mais restritivos e combinações mais específicas sobre o tema.

Após definida a estratégia de busca, foram identificados 459 artigos no Google Acadêmico e 206 no PubMed, totalizando 665 resultados. Foi realizada, inicialmente, a leitura dos títulos e resumos e aqueles considerados relevantes foram incluídos para leitura na íntegra. Os critérios de seleção estão relacionados ao conteúdo dos artigos, sendo incluídos neste trabalho artigos relevantes, que contribuíssem para enriquecer o tema e esclarecer

controvérsias ainda existentes sobre o possível estabelecimento da PA como um fator de risco para as DCVs. Foram excluídos os artigos que não possuíam em seu título uma relação lógica com o tema proposto, artigos que, durante a leitura na íntegra, não versassem sobre o assunto e artigos que não estavam disponíveis em sua íntegra. Por fim, foram incluídos 8 artigos científicos para serem detalhadamente abordados.

REVISÃO DE LITERATURA

Doenças cardiovasculares

As DCVs são um grupo de distúrbios do coração e vasos sanguíneos composto pela doença cardíaca coronária, definida como a doença dos vasos sanguíneos que suprem o músculo cardíaco; doença cerebrovascular, definida como a doença dos vasos sanguíneos que alimentam o cérebro; doença arterial periférica, definida como a doença dos vasos sanguíneos que suprem os braços e pernas; doença cardíaca reumática, definida como a doença que causa danos ao músculo cardíaco e válvulas cardíacas da febre reumática; cardiopatia congênita, definida como a doença relacionada a malformações da estrutura cardíaca existentes no nascimento; e a trombose venosa profunda e embolia pulmonar, definida como a doença que envolve coágulos sanguíneos nas veias da perna, que podem desalojar e passar para o coração e pulmões¹.

As DCVs são resultado da interação de fatores genéticos e fatores de risco ambientais. Dentre os fatores de riscos convencionais reconhecidos para as DCVs, inclui-se sexo, tabagismo, dislipidemia, diabetes, hipertensão e a obesidade^{9,10}. Recentemente, fatores não convencionais, como a presença de doenças inflamatórias crônicas, também foram associados a cardiopatias. Assim sendo, processos inflamatórios crônicos presentes na cavidade oral podem ser considerados preditores de DCVs⁹, gerando nas últimas décadas o surgimento de investigações sobre o tema, as quais tem como finalidade descobrir a existência de possíveis riscos adicionais^{7,10}.

Periodontite apical

A PA é uma doença inflamatória causada por microrganismos que colonizam o sistema de canais radiculares, no qual representa uma sequela de uma infecção endodôntica, em que os canais radiculares infectados agem como uma fonte de microrganismos patogênicos responsáveis por liberarem fatores de virulência nos tecidos periapicais^{3,5,11}. A infecção pulpar é uma infecção polimicrobiana, com predomínio de bactérias anaeróbias gram-negativas, e uma vez que as bactérias invadem e colonizam o tecido dentinário, sua remoção é muito difícil^{5,12}. Quando o sistema vascular pulpar se torna disfuncional, a infecção pulpar normalmente progride para necrose pulpar, e surge então uma fonte persistente de patógenos bacterianos, que estimulam secundariamente uma resposta imunológica e inflamatória na região periapical⁵. Como consequência, o processo inflamatório existente visando conter o avanço da infecção endodôntica, ocasiona a reabsorção dos tecidos duros e do ligamento periodontal na região apical³. Contudo, o canal radicular infectado constitui a principal via para microrganismos atingirem os tecidos perirradiculares^{13,14}.

Dependendo da intensidade e duração do evento iniciador, a lesão inflamatória pulpar e perirradicular pode se desenvolver em um estágio agudo ou crônico⁶. Embora a resposta imune local tenha como objetivo a prevenção contra a invasão microbiana, a mesma pode

acarretar em danos teciduais. Fato este que ocorre devido diversos fatores, os quais relacionam à inflamação periapical e a estimulação da reabsorção óssea. Destacam-se os produtos bacterianos, principalmente o lipopolissacarídeo (LPS), os mediadores de defesa do hospedeiro, como as citocinas interleucinas -1, 1 β e -6 (IL-1, IL-1 β , IL-6), fatores de necrose tumoral - α e - β (TNF- α , TNF- β), derivados do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos) e os complexos antígeno-anticorpo¹⁵.

No entanto, essas reações inflamatórias não estão restritas somente à região periapical, uma vez que os microrganismos e seus subprodutos e os mediadores da inflamação produzidos localmente podem se disseminar via corrente sanguínea, atingindo diversos tecidos do organismo^{6,16,17}. Algumas alterações sistêmicas têm sido associadas a PA, no qual inclui-se o diabetes, a osteoporose, doenças respiratórias e as DCVs¹⁵.

Periodontite apical x Doenças cardiovasculares

A correlação entre as lesões inflamatórias periapicais e a saúde sistêmica ainda é um assunto de cunho questionável na área odontológica¹⁵. Alguns autores sugerem uma possível associação entre a PA crônica e as DCVs, devido a ocorrência de eventos inflamatórios semelhantes aos observados nas doenças periodontais e outras infecções crônicas, partindo do princípio que uma resposta inflamatória localizada é capaz de acarretar à liberação e ativação de mediadores pró-inflamatórios sistêmicos, os quais implicam no início da cascata de reações envolvidas no processo inflamatório, ocasionando danos endoteliais e formação de ateromas^{18,19}. Esta hipótese associativa entre a PA e problemas cardiovasculares é biologicamente plausível, pois nas infecções endodônticas há predomínio de bactérias anaeróbias gram negativas, ocorre a produção de citocinas pró-inflamatórias e é possível observar níveis séricos elevados de mediadores inflamatórios²⁰.

Um processo infeccioso na cavidade oral pode se disseminar a partir de focos abertos ou fechados. Os focos abertos incluem lesões de cárie, bolsas periodontais e alvéolos pós-extração, ao passo que os focos fechados incluem as infecções pulpares e lesões periapicais²¹. Uma infecção no canal radicular pode causar complicações a nível sistêmico de três formas principais: a partir de uma lesão inflamatória periapical crônica, com a subsequente liberação de produtos bacterianos e mediadores químicos do processo inflamatório; através de um abscesso periapical em que possa ocorrer uma disseminação de microrganismos e seus subprodutos; e a partir de um procedimento endodôntico, através da ocorrência de bacteremias²².

Evidências disponíveis sobre a possível associação entre a periodontite apical e doenças cardiovasculares

Em 2011, Cotti et al.²³ avaliaram em seu estudo observacional de corte transversal se indivíduos com PA estavam mais expostos aos índices patogênicos de uma lesão aterosclerótica, na ausência de fatores de risco para as DCVs. A amostra da pesquisa contou com 40 homens entre 20 e 40 anos de idade, sem DP, DCVs e fatores de risco tradicionais a mesma (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus*, obesidade, história de tabagismo). Os indivíduos foram divididos em 2 grupos: pacientes afetados por PA (n = 20) e grupo controle (n = 20), livre de lesão apical. Todos os indivíduos foram submetidos a exame odontológico e avaliação cardíaca completa, incluindo anamnese, exame físico, eletrocardiograma, ecocardiograma com Doppler convencional e tecidual, e mensuração da reserva de fluxo endotelial (EFR). Os seguintes parâmetros laboratoriais foram testados: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , e dimetilarginina assimétrica (ADMA). Um exame odontológico completo foi realizado em cada paciente. Uma radiografia panorâmica foi examinada e usada como triagem inicial e seguida por radiogra-

fias periapicais realizada em dentes suspeitos de apresentar PA e em todos os dentes com tratamento endodôntico ou com restaurações extensas, com ou sem tratamento endodôntico prévio. Quanto aos resultados, ambos os grupos não apresentaram lesão cardíaca clínica e pré-clínica. Os pacientes com PA apresentaram concentrações sanguíneas significativamente maiores de IL-1, IL-2, IL-6 (marcadores de estresse inflamatório) e ADMA (componente natural do plasma sanguíneo humano, resultante da metilação da arginina no interior das células, no qual possui capacidade de inibir a enzima óxido nítrico sintase, indicando dessa forma, que níveis plasmáticos elevados de ADMA estão associados a disfunção endotelial), e um redução significativa de EFR (método capaz de mensurar a função endotelial). Portanto, o aumento dos níveis de ADMA e sua relação com a EFR insuficiente e o aumento da IL-2 podem sugerir a existência de uma disfunção endotelial precoce em adultos jovens com PA.

Em 2012, Pasqualini et al.⁹ realizaram um ensaio clínico observacional controlado por caso, com a finalidade de avaliar as associações existentes entre o estado clínico de saúde bucal, polimorfismos do gene CD14 e a doença arterial coronariana (DAC). Foram incluídos no estudo um total de 100 indivíduos, os quais foram divididos em 2 grupos. Um grupo contou com indivíduos com DAC que sofreram infarto agudo do miocárdio ou angina instável dentro de 12 meses do evento agudo (n = 51) e o outro grupo envolveu pessoas saudáveis (n = 49). A presença de DAC foi excluída no grupo controle antes da coleta de dados através de um check-up cardiológico e eletrocardiograma. Os participantes foram pareados por idade (abaixo de 55 anos, sexo e status socioeconômico). O exame intraoral foi realizado por um mesmo examinador previamente calibrado. Para cada paciente, o status pulpar e perirradicular foi avaliado através de testes térmicos e elétricos de vitalidade, palpação e percussão. Foi obtido também gráficos periodontais completos, e realizado um levantamento radiográfico de toda boca. Os polimorfismos do gene CD14 foram analisados por meio da reação em cadeia da polimerase. Quanto aos resultados, não houve nenhuma associação estatisticamente significativa entre os polimorfismos do gene CD14, patologias endodônticas, DP ou DAC. No entanto, os indivíduos com DAC apresentaram maior prevalência de doenças bucais e menor adesão às estratégias preventivas orais do que os controles saudáveis. Dessa forma, doenças bucais crônicas podem aumentar o risco de doença coronariana e podem ser um fator de risco não convencional para a mesma.

Em 2014, Costa et al.²⁴ realizaram um estudo transversal objetivando estabelecer a relação entre PA crônica e DAC. A amostra total contou com 103 pacientes, 52 homens e 51 mulheres, com média de idade de 61,9 anos, em tratamento no Serviço de Hemodinâmica do Hospital Universitário Presidente Dutra, da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), no Brasil. A amostra selecionada foi dividida em 2 grupos, onde o grupo 1 consistiu de pacientes saudáveis (n = 36) e o grupo 2 de pacientes com DAC (n = 67). Os pacientes foram categorizados como tendo DAC se tivessem obstrução arterial coronariana > 50% em pelo menos 1 artéria coronária. Na amostra estudada, a prevalência de PA crônica foi de 41,7% e de DAC 65%. Portanto, conclui-se que os pacientes com PA crônica tiveram um risco 2,79 vezes maior de desenvolver DAC.

Em 2015, Cotti et al.²⁵ realizaram um estudo observacional de corte transversal visando investigar o potencial elo entre a PA e a função cardiovascular, a partir da avaliação de marcadores da inflamação, EFR e níveis ADMA. Foram incluídos no estudo 40 homens e 41 mulheres, entre 20 e 40 anos de idade, sem DP, DCVs e fatores de risco tradicionais a mesma (hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus*, obesidade, história de tabagismo). Os indivíduos foram divididos em 4 grupos: pacientes masculinos afetados por PA (n = 20), pacientes femininos afetados por PA (n = 21), grupo controle masculino (n = 20) e grupo controle feminino (n = 20). Todos os indivíduos foram submetidos a exame odontológico e avaliação cardíaca completa, incluindo anamnese, exame físico, medição da pressão arterial, eletrocardiograma, mensuração da EFR, análise ecocardiográfica convencional e por dissincronia cardíaca pelo Doppler tecidual (TDI). Além disso, amostras de sangue foram coletadas

para a avaliação dos níveis circulantes de IL-2, TNF- α , espécies reativas de oxigênio (ROS) e ADMA. Um exame odontológico completo foi realizado em cada paciente. Uma radiografia panorâmica foi examinada e usada como triagem inicial e seguida por radiografias periapicais realizada em dentes suspeitos de apresentar PA e em todos os dentes com tratamento endodôntico ou com restaurações extensas, com ou sem tratamento endodôntico prévio. Quanto aos resultados, ambos os grupos não apresentaram lesão cardíaca clínica e pré-clínica. Os pacientes com PA de ambos os sexos demonstraram uma redução significativa na RFE e um aumento significativo na IL-2, enquanto as ROS aumentaram significativamente apenas em mulheres. Os níveis ADMA foram inalterados em mulheres com PA, mas significativamente aumentados em homens. Conclui-se que a presença de inflamação crônica em adultos jovens com PA pode causar disfunção endotelial precoce registrada pela redução da EFR. A PA em homens pode influenciar o metabolismo da ROS, enquanto em mulheres parece implicar em um mecanismo prejudicial mais direto. Essa diferença é dependente do sexo e pode ser atribuída à ação protetora do estrogênio nas mulheres.

Em 2016, Gomes et al.¹⁰ realizaram um estudo de coorte retrospectivo com a finalidade de avaliar se a presença de PA, tratamento de canal (root canal treatment - RCT) e carga endodôntica (endodontic burden - EB), definida como a soma dos locais PA e RCT, apresentaram associação com risco a longo prazo de eventos cardiovasculares incidentes (CVE), incluindo mortalidade relacionada as DCVs, usando dados sobre participantes do Estudo Longitudinal do Envelhecimento de Baltimore (BLSA). A amostra inicial deste estudo compreendeu 325 indivíduos que realizaram o questionário BLSA, o exame clínico oral e uma radiografia panorâmica em até 12 meses após o exame. Informações detalhadas sobre o diagnóstico dentário foram coletadas entre 1962 e 1995. Trinta e seis indivíduos foram excluídos devido à má qualidade da radiografia panorâmica. Dos 289 indivíduos restantes, 11 foram desdentados e excluídos da análise, permanecendo dessa forma, uma amostra total de 278 participantes. Exames médicos completos, exames laboratoriais e avaliação clínica oral foram realizados. Os valores sanguíneos utilizados na análise incluíam glicemia de jejum, glicose sérica avaliada 2 horas após o desafio com glicose (75g de glicose em 300 ml de solução), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos. A mortalidade dos participantes inativos foi verificada por meio de acompanhamento telefônico, correspondência de parentes e pesquisas anuais do National Death Index. A DP e os dentes perdidos foram registrados, e o número total de locais PA e RCT foi determinado a partir de radiografias panorâmicas. O EB foi calculado como a soma dos locais PA e RCT. A carga inflamatória oral (oral inflammatory burden - OIB) foi calculada combinando PD e EB. Os participantes foram monitorados por até 44 anos (média = 17,4 - 11,1 anos) após o exame odontológico. A idade média dos participantes no exame odontológico foi de 16,8 - 55,0 anos (22-89 anos), sendo que 143 (51,4%) eram homens. Quanto aos resultados, um total de 62 participantes (22,3%) desenvolveram acidente vascular cerebral (AVC), que incluiu angina (N = 16, 5,8%), infarto do miocárdio (N = 17, 6,1%) e morte relacionada ao sistema cardiovascular (N = 36, 39,6%). Sete participantes apresentaram mais de um incidente CVE. Entre os participantes que morreram por motivos cardiovasculares, 20 (55,5%) apresentaram problema arterial coronário, 10 (27,8%) tiveram AVC e 6 (16,7%) faleceram por outras razões cardíacas. Cinquenta e cinco (60,4%) participantes morreram por outras razões que não as cardiovasculares, incluindo o câncer 24 (43,6%). A análise bivariada mostrou que DP, EB, número de dentes e OIB foram associados com CVE incidente. Conclui-se que a EB na meia-idade foi um preditor independente de doença cardiovascular entre os participantes da comunidade no BLSA. Sugere-se realizar estudos prospectivos para avaliar a redução do risco cardiovascular com o tratamento da PA.

Em 2016, An et al.²⁶ realizaram um estudo transversal com intuito de verificar uma possível associação entre a PA e as DCVs. O estudo foi conduzido no Centro Médico Luterano da Universidade de Nova York, nos Estados Unidos, e os dados foram apurados através da

revisão de registros médicos e odontológicos, os quais foram incluídos prontuários digitais e exames radiográficos dentários. Foram incluídos no estudo um total de 364 pacientes (73% do sexo feminino e 27% do sexo masculino), com 30 anos de idade ou mais (média de 49 anos), os quais foram divididos em dois grupos. O grupo PA (n = 182) foi composto por pacientes com PA visível radiograficamente, e o grupo não PA (n = 182) foi composto por pacientes sem PA detectável radiograficamente. PA foi definida radiograficamente por uma radiolucência periapical que excedia duas vezes a largura do espaço normal do ligamento periodontal, e os pacientes com pelo menos 1 dente exibindo imagem radiográfica no ápice dentário foram designados no grupo PA. O aspecto da lesão apical radiográfica foi validado e correlacionado com achados histológicos de inflamação periapical. O diagnóstico das alterações cardiovasculares, foi identificado utilizando-se a Classificação Internacional de Doenças. Os resultados demonstraram que pacientes com PA apresentaram 5,3 vezes mais chance de possuírem DCVs se comparados a pacientes sem lesão periapical.

Em 2017, Singhal e Rai²⁷ conduziram seu estudo visando examinar se o biomarcador denominado receptores do fator de necrose tumoral solúvel (sTNF-R) encontrava-se elevado em pacientes com PA, já que o sTNF-R é um marcador sistêmico de inflamação e foi identificado como fator de risco para DCVs. A amostra total de 72 pacientes foi quantificada em dois grupos. Destes, 52 pacientes foram diagnosticados com PA, com idade entre 20 e 45 anos. Já 20 pacientes, com condição periodontal normal, foram selecionados para controle. Todos participantes se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão, não podendo ser alcoólatras ou fumantes crônicos, e apresentando ausência de história de doença inflamatória crônica, diabetes, hipertensão, uso de esteroides ou drogas. De todos os indivíduos foram amostrados 10 ml de sangue com etilenodiaminotetracético (EDTA). Após arrefecimento por centrifugação, o plasma foi congelado durante até 30 dias. A medição de sTNF-R1 e sTNF-R2 foi realizada em duplicado com imunoenaios enzimáticos comercialmente disponíveis e padronizados. Os resultados demonstraram uma alta relação positiva entre os marcadores cardiovasculares sTNF-R1 e sTNF-R2 e a PA.

Em 2017, Virtanen et al.²⁸ realizaram um estudo transversal com o objetivo de verificar a associação existente entre a PA e a prevalência de doenças sistêmicas, dentre elas, as DCVs. O estudo foi conduzido em uma população na área metropolitana de Estocolmo, na Suécia, e contou com 120 participantes. O índice periapical e os escores modificados do Índice Dental Total foram calculados a partir das radiografias para classificar a gravidade da PA e a carga da infecção dentária, respectivamente. Os dados demográficos e hospitalares foram coletados do Centro Nacional de Estatísticas da Suécia. Quantos aos resultados, dos 120 pacientes, 41% apresentaram PA e 61% receberam tratamentos endodônticos. De todos os diagnósticos hospitalares, as DCVs foram as mais comuns, apresentando prevalência de 20,4% nos pacientes com PA. Dessa forma, conclui-se que a PA está estatisticamente associada as DCVs, e que indivíduos com PA frequentemente também apresentavam periodontite, indicando assim, um aumento da carga inflamatória oral.

DISCUSSÃO

O modelo biológico explicativo sobre a relação da PA e as DCVs assemelha-se as evidências bem definidas que existem para a DP. Ambas condições partilham de uma flora bacteriana semelhante, principalmente composta por microrganismos anaeróbicos gram negativos, e reações inflamatórias destrutivas similares, podendo implicar diretamente na progressão das patologias cardiovasculares⁷. Com o avanço da microbiologia oral, com o surgimento e aprimoramento das pesquisas na área da genética molecular, descobriu-se que as bactérias orais atuam especificamente e seletivamente sobre diferentes órgãos-alvo,

liberando toxinas e podendo produzir assim, efeitos sistêmicos adversos. Desse modo, surge uma possível justificativa para danos no sistema cardiovascular oriundos da microbiota residente em dentes com PA⁸. As DCVs e PA também apresentam em comum a resposta inflamatória^{9,29}, a qual está associada a níveis de proteína C-reativa, IL-1, IL-2, IL-6, ADMA, imunoglobulinas A, G e M (IgA, IgG e IgM). Os níveis séricos de marcadores inflamatórios são conhecidos por predizer risco as DCVs, ao passo que a PA crônica pode não ser diagnosticada durante anos, a inflamação sistêmica pode ser potencialmente elevada. Assim a PA também pode representar um fator de risco para as DCVs⁹. Em uma linha de raciocínio semelhante, Segura-Egea et al.⁴, afirmam que com o surgimento da medicina endodôntica, teve-se um crescente no número de relatos descrevendo a associação entre inflamação periapical e doenças sistêmicas, no qual sugere-se uma associação entre variáveis endodônticas, como a PA, e doenças sistêmicas, como as DCVs.

Cotti et al.²³ realizaram um estudo observacional de corte transversal para verificar se indivíduos com PA estavam mais sujeitos ao desenvolvimento de aterosclerose. Todos os indivíduos foram submetidos a exame odontológico e avaliação cardíaca completa, incluindo anamnese, exame físico, eletrocardiograma, ecocardiograma com Doppler convencional e tecidual, e EFR. Quanto aos resultados, o aumento do nível de IL-2, juntamente com um EFR insuficiente, sugere a existência de uma disfunção endotelial precoce em adultos jovens com PA. Os resultados obtidos corroboram com a pesquisa experimental elaborada por Stopeck et al.³⁰, a qual conclui em seu estudo a nível celular, que as interleucinas, principalmente IL-1 e IL-6, o fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos e o TNF são capazes de aumentar a força de ligação de LDL ao endotélio e à musculatura lisa do vaso, consequentemente favorecendo o surgimento de aterosclerose.

Em seu estudo transversal, Virtanen et al.²⁸ verificaram a associação entre a PA e a prevalência de doenças sistêmicas em uma população residente na Suécia. Dos 120 pacientes, 41% apresentaram PA e 61% receberam tratamentos endodônticos, sendo que de todos os diagnósticos hospitalares, as DCVs foram as mais comuns, apresentando prevalência de 20,4% nos pacientes com PA. Assim sendo, o estudo demonstrou que a PA está estatisticamente associada as DCVs. Os achados de Virtanen et al.²⁸ são consolidados pelos resultados obtidos no estudo transversal realizado por An et al.²⁶, no qual avaliou em 364 pacientes a associação existente entre a PA e as DCVs. O estudo teve como conclusão que pacientes com PA apresentaram 5,3 vezes mais chance de possuírem DCVs se comparados a pacientes sem lesão periapical.

Embora ainda seja questionável a correlação existente entre lesões inflamatórias periapicais e doenças sistêmicas, devido principalmente ao descrédito em que o assunto era tratado no passado e na quantidade limitada de informações conclusivas disponíveis atualmente, os dados revisados neste trabalho propõem que existe uma associação positiva entre a PA e as DCVs, podendo-se verificar uma maior prevalência de PA em pacientes com problemas cardiovasculares. Entretanto, nota-se que existem poucos estudos sobre a temática, e falta uma padronização metodológica entre os mesmos, a qual possibilitaria o fornecimento de dados mais fidedignos e sólidos. Dessa forma, faz-se necessário a realização de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte que possuem grande validade científica, os quais teriam potencial de obter descobertas relevantes sobre a temática.

CONCLUSÃO

O advento da medicina endodôntica proporcionou o surgimento de questionamentos sobre a influência que variáveis endodônticas teriam sobre a saúde sistêmica. Nesse contexto, a PA tem sido associada a algumas complicações sistêmicas, como por exemplo, as DCVs. Apesar de haver estudos que afirmam existir uma relação positiva entre ambas as condições, tem-se disponível cientificamente uma quantidade limitada de achados. Portanto, sugere-se a realização de mais pesquisas objetivando a busca por evidências relevantes e bem fundamentadas sobre esta associação.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Redaction World Health Organization [Internet]. Genebra: World Health Organization; c1948-2021. Cardiovascular Diseases (CVDs); 2017 Mai 17 [cited 2019 Mar 09]; [about 4 screens]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
2. Ahern RM, Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Gakidou E, Murray CJ. Improving the public health utility of global cardiovascular mortality data: the rise of ischemic heart disease. *Popul Health Metr*. 2011;9(8).
3. Nair PN. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004;15(6):348-81.
4. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015;48(10):933-51.
5. Sasaki H, Hirai K, Martins CM, Furusho H, Battaglino R, Hashimoto K. Interrelationship between periapical lesion and systemic metabolic disorders. *Curr Pharm Des*. 2016;22(15):2204-15.
6. Márton IJ, Kiss C. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 2000;15(3):139-50.
7. Saviczki PL, Rebouças MMS, Guerisoli DMZ, Domingues FHF, Saviczki VL. Infecção endodôntica associada a alterações no sistema cardiovascular. *Arch Health Invest*. 2017;6(11):500-4.
8. Silva JM, Marceliano MFV, Souza PARS, Lamarão SMS. Infecção endodôntica como fator de risco para manifestações sistêmicas: revisão da literatura. *Rev Odontol UNESP*. 2007;36(4):357-64.
9. Pasqualini D, Bergandi L, Palumbo L, Borraccino A, Dambra V, Alovise M, et al. Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *J Endod*. 2012;38(12):1570-7.
10. Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, Sant'Ana Filho M, Padilha DM, Simonsick EM, et al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Int Endod J*. 2016;49(4):334-42.
11. Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, Cai J, Kang S, Garcia RI, et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res*. 2006; 85(11):996-1000.
12. Liljestrand JM, Mäntylä P, Paju S, Buhlin K, Kopra KA, Persson GR, et al. Association of Endodontic Lesions with Coronary Artery Disease. *J Dent Res*. 2016;95(12):1358-65.
13. Siqueira JF Jr. Endodontic infections: concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002; 94(3):281-93.
14. Rotstein I, Simon JH. Diagnosis, prognosis and decision-making in the treatment of combined periodontal-endodontic lesions. *Periodontol*. 2000 2004; 34(1):165-203.
15. Silva FWGP, Queiroz AM, Díaz-Serrano KV, Silva LAB, Ito IY. Reação inflamatória periapical: repercussões sistêmicas? *Odontol Clín-Cient*. 2010;9 (4):299-302.
16. Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, Grecca FS, Hugo FN, Fouad AF, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod*. 2013;39(10):1205-17.
17. Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *Int Endod J*. 2017;50(9):847-59.

18. Meurman JH. Dental infections and general health. *Quintessence Int.* 1997;28(12):807-11.
19. Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offenbacher S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J.* 1999;138(5 Pt 2):S528-33.
20. Marques TVF, Gonçalves L, Marques FV. Influência da periodontite apical nos níveis séricos de marcadores de Proteína C-reativa: revisão da literatura. *Rev bras odontol.* 2015;72(1/2):16-9.
21. Newman HN. Focal infection. *J Dent Res.* 1996;75(12):1912-9.
22. Cardinal HH, Borges AH, Guedes OA, Bândeca MC, Decurcio DA, Estrela CRA. Infecção endodôntica como fator de risco para doença coronariana. *Rev Odontol Bras Central.* 2013;21(60):61-6.
23. Cotti E, Dessì C, Piras A, Flore G, Deidda M, Madeddu C, et al. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. *J Endod.* 2011;37(12):1624-9.
24. Costa TH, de Figueiredo Neto JA, de Oliveira AE, Lopes e Maia Mde F, de Almeida AL. Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. *J Endod.* 2014;40(2):164-7.
25. Cotti E, Zedda A, Deidda M, Piras A, Flore G, Ideo F, et al. Endodontic infection and endothelial dysfunction are associated with different mechanisms in men and women. *J Endod.* 2015;41(5):594-600.
26. An GK, Morse DE, Kunin M, Goldberger RS, Psoter WJ. Association of radiographically diagnosed apical periodontitis and cardiovascular disease: a hospital records-based study. *J Endod.* 2016;42(6):916-20.
27. Singhal RK, Rai B. sTNF-R Levels: apical periodontitis linked to coronary heart disease. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(1):68-71.
28. Virtanen E, Nurmi T, Söder PÖ, Airila-Månsson S, Söder B, Meurman JH. Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: a cross-sectional study from Sweden. *BMC Oral Health.* 2017;17(1):107.
29. Willershausen I, Weyer V, Peter M, Weichert C, Kasaj A, Münzel T, et al. Association between chronic periodontal and apical inflammation and acute myocardial infarction. *Odontology.* 2014;102(2):297-302.
30. Stopeck AT, Nicholson AC, Mancini FP, Hajjar DP. Cytokine regulation of low density lipoprotein receptor gene transcription in HepG2 cells. *J Biol Chem.* 1993; 268(23):17489-94.