

## A PERIODONTITE APICAL COMO FATOR DE RISCO ÀS MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS: UMA PERSPECTIVA HISTÓRICA ATUALIZADA

### APICAL PERIODONTITIS AS A RISK FACTOR TO SYSTEMIC MANIFESTATIONS: A UPDATED HISTORICAL PERSPECTIVE

Alexandre Marques Paes da Silva <sup>1</sup>

Rafaela Leal de Alcântara Dellazari <sup>2</sup>

Mônica Aparecida Schultz Neves <sup>3</sup>

#### RESUMO

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura científica pertinente, dando enfoque ao tratamento endodôntico e dentes portadores de necrose pulpar associados à periodontite apical como fator de risco às manifestações sistêmicas, desde a teoria da infecção focal até os dias atuais. **Metodologia:** Empregou-se fontes de catalogação bibliográfica identificadas eletronicamente pelo *MEDLINE*, até setembro de 2018. Os artigos relacionados pela busca eletrônica foram selecionados, por três revisores independentes, avaliando os critérios de inclusão e exclusão. Resultados: A busca apresentou 107 artigos, sendo que destes, 17 estudos satisfizeram os critérios de inclusão, o que possibilitou a análise dos dados. **Conclusão:** Muitos dos preceitos da teoria da infecção focal estão sendo reerguidos por pesquisas que mostram cada vez mais a existência de associações entre patologias endodônticas e sistêmicas.

**Palavras chaves:** lesão periapical; doença periapical; infecção endodôntica; infecção do canal radicular; infecção focal.

#### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this work was to review the pertinent scientific literature, focusing on endodontic treatment and teeth with pulp necrosis associated with apical periodontitis as a risk factor for systemic manifestations, from the focal infection theory to the present day. **Methodology:** The sources of bibliographic cataloging electronically identified by *MEDLINE* were used until September 2018. Articles related to the electronic search were selected by three independent reviewers, evaluating the inclusion and exclusion criteria. **Results:** The search presented 107 articles, of which, 17 studies met the inclusion criteria, which made it possible to analyze the data. **Conclusion:** Many of the precepts of the focal infection theory are being reinstated by research that increasingly shows the existence of associations between endodontic and systemic pathologies.

**Keywords:** periapical lesion; periapical disease; endodontic infection; root canal infection; focal infection.

1- Aluno de Doutorado em Odontologia com área de concentração em endodontia (UNESA-RJ)

2- Aluna de Doutorado em Odontologia com área de concentração em endodontia (UNESA-RJ)

3- Professora Dra. da Faculdade de Odontologia da UNESA-RJ

## Introdução

Em 1800, clínicos e cientistas estavam convencidos que as doenças humanas eram causadas pelas condições qualitativas do sangue, condições específicas do ar ou ainda pelas influências de espíritos maléficos. Tais “constatações” resultaram no combate a essas causas, entretanto, em decorrência da pífia melhora dos pacientes, o número de óbitos permanecia elevado. Começaram-se as suspeitas de que os microorganismos poderiam ser agentes etiológicos das doenças, dando início a era bacteriológica e uma das mais importantes descobertas na história da medicina (PALLASCH, 2003).

Estudos realizados pelo químico francês Louis Pasteur (1822-1895) e o médico alemão Robert Koch (1834-1910) conduziram o estabelecimento dos pilares da Microbiologia como ciência especializada. Em 1876, a “teoria da doença causada por microorganismos” foi introduzida no mundo científico. Em 1882, os postulados de Robert Koch, associando microorganismos com algumas doenças sistêmicas, levaram ao nascimento da “Idade Dourada da Microbiologia” (SOCRANSKY, 1994) e o acúmulo de bactérias sobre dentes e gengiva foram também considerados origem de contaminação. A partir daí, surgiu o seguinte questionamento: Poderiam os dentes e estrutura periodontal serem responsáveis por doenças? (O'REILLY, 2000). Assim, cavidade bucal surgiu como possível fator etiológico de doenças sistêmicas (MILLER, 1880; HUNTER, 1900).

W.D. Miller estava convencido que bactérias encontradas na boca poderiam explicar muitas doenças humanas e, em 1880, publicou o um trabalho intitulado: “The microorganisms of the human mouth: the local and general diseases which are causes by them”. E apesar da teoria da infecção focal também ter sido mencionada por Miller em 1891, no artigo “Dental Cosmos”, existem relatos datados de 400 AC feitos por Hipócrates, revelando que um paciente após ser submetido a uma extração dentária, ficou curado de artrite (MILLER, 1891).

Apesar disso, enquanto Miller defendia uma odontologia conservadora, sugerindo que dentes com infecções pulpares fossem submetidos a tratamentos de canais radiculares, o médico britânico William Hunter introduziu o conceito da “Septicemia Oral”, também “atacando” dentistas norte-americanos dizendo que dentes cariados que fossem submetidos a restaurações, funcionariam como fontes de armazenamento de agentes infecciosos, defendendo assim, uma odontologia menos conservadora, onde o melhor tratamento para dentes infectados seria a extração (HUNTER, 1900). O mesmo, sugeriu que a boca poderia

ser a origem de muitas doenças (HUNTER, 1911) e, posteriormente, essas doenças passaram a ser conhecidas pelo termo “Infecção Focal” (BILLINGS, 1912; ROSENO, 1919).

Ao mesmo tempo em que Miller e Hunter estudavam bactérias bucais como fonte de doenças, em 1912, surgiu o conceito da “Teoria da infecção focal”, precisada por Frank Billings, como uma infecção localizada ou generalizada causada pela disseminação de bactérias ou seus produtos tóxicos por via sanguínea e linfática a partir do foco de infecção (BILLINGS, 1912). Nessa época muitos estudiosos também tinham a mesma visão que Frank Billings, permanecendo a idéia de que a maioria das doenças sem nenhuma causa específica, eram apontadas como infecções focais de origem dentária, seios paranasais ou tonsilas (CRAIG, 1914). Em 1922, foi descrito que as tonsilas eram as principais fontes de infecção focal (Mayo, 1922). Tal teoria prevaleceu no século 19 e no início do século 20, até por volta de 1940, resultando em tratamentos extremamente invasivos, nada conservadores, prevalecendo tonsilectomias, tratamentos de sinusites e exodontias, mesmo em dentes com as formas mais simples de gengivite (GERMS, 1998).

Em 1940, começou um desinteresse por parte de muitos estudiosos, principalmente, após a publicação da revisão de literatura de Reiman e Havens criticando e contestando a teoria da infecção focal (REIMAN, 1940). A partir de então perduraram quase 50 anos de pouco, quiçá nenhum, interesse na relação entre a doença bucal e as doenças sistêmicas, até que a partir dos anos de 1989, alguns trabalhos começaram a ser publicados, associando novamente as doenças bucais como um fator de risco para algumas doenças sistêmicas, fazendo renascer a teoria da infecção focal e um novo interesse nesse tipo de investigação (MATTILA, et. al 1989; DESTEFANO, et. al 1993; OFFENBACHER, 1996).

A periodontite apical (PA) é uma patologia inflamatória de origem microbiana capaz de causar destruição óssea e periodontal, como consequência de infecções no interior do sistema de canais radiculares (SIQUEIRA, 2008). Em resposta a essa invasão microbiana, na tentativa de conter a infecção no interior dos canais radiculares, o sistema imune do hospedeiro mobiliza uma reação inflamatória na região dos tecidos perirradiculares, levando a formação da lesão perirradicular (SIQUEIRA, 2007).

Em função da PA ser considerada praticamente uma doença de origem bacteriana, ou seja, infecciosa e muitos estudos epidemiológicos realizados sugerirem envolvimento desses microorganismos orais em doenças a níveis sistêmicos, muito vem se discutindo ao longo dessas últimas duas décadas sobre a teoria da infecção focal (OLSEN, 2014).

Tal infecção do canal radicular pode causar complicações sistêmicas por três formas principais: A) a partir de uma lesão inflamatória periapical crônica, pela liberação de produtos bacterianos e mediadores químicos da inflamação; B) por meio de um abscesso periapical que pode disseminar microrganismos e seus subprodutos tóxicos; e, C) a partir de um procedimento endodôntico, em que os microrganismos são disseminados via sistema circulatório (SIQUEIRA, 2002).

Embora a doença periodontal (DP) tenha recebido maior atenção por parte dos pesquisadores, existe um crescente interesse, nos últimos anos, na associação entre as periodontites apicais e as doenças sistêmicas (AN, et. Al 2016). O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura científica pertinente, dando enfoque ao tratamento endodôntico e dentes portadores de necrose pulpar associados à PA (lesão perirradicular) como fator de risco às manifestações sistêmicas, desde a teoria da infecção focal até os dias atuais.

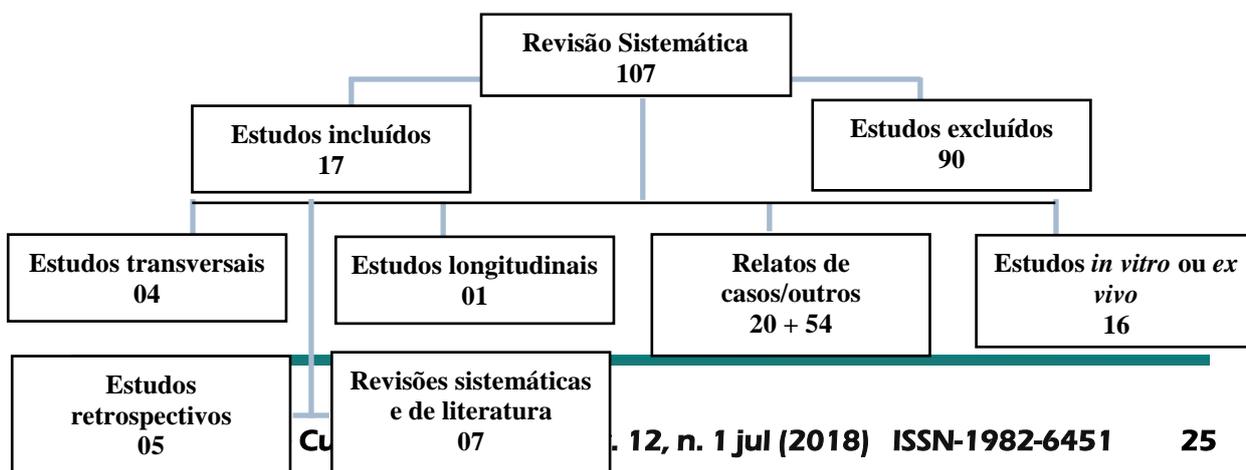
### Metodologia

O modelo de investigação adotado neste trabalho baseou-se em evidências a partir de uma revisão sistemática, levantando todas informações relevantes e atuais sobre o tema. Empregou-se fontes de catalogação bibliográfica identificadas eletronicamente pelo *MEDLINE*. A *MEDLINE* é uma base de dados da literatura internacional da área médica e biomédica, produzida pela *National Library of Medicine* – USA. A estratégia de busca dos artigos na base de dados *MEDLINE* foi realizada pelo portal *PubMed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), até setembro de 2018, com várias combinações de palavras-chave: *periapical lesion*; *periapical disease*; *endodontic infection*; *root canal infection*; *focal infection*. Os artigos relacionados pela busca eletrônica foram selecionados, por três revisores independentes, avaliando os critérios de inclusão (Estudos desenvolvidos em humanos; Estudos prospectivos e retrospectivos; Estudos publicados em idioma Inglês; Estudos relacionados à influência da infecção endodôntica nas doenças sistêmicas) e exclusão (Estudos *in vitro*; Estudos desenvolvidos em animais; Trabalhos de relatos de casos; Trabalhos com ausência de resumo). Quando as informações contidas nos títulos e resumos foram insuficientes, os artigos na íntegra foram avaliados pelos mesmos revisores, com os mesmos critérios.

### Resultados

O **Fluxograma 1** e o **Quadro 1** exibem os estudos incluídos que permitiram a análise da influência da infecção endodôntica nas alterações sistêmicas. A busca apresentou 107 artigos relacionados, sendo que destes, 17 estudos satisfizeram os critérios de inclusão, o que possibilitou a análise dos dados. Dos artigos selecionados 05 estudos eram retrospectivos, 04 incluíam estudos transversais, 07 foram de revisões sistemáticas e/ou meta-análise e de revisões de literatura e 01 estudo longitudinal. A impossibilidade da combinação de resultados causada pelas diferenças metodológicas dos estudos não possibilitou a realização da meta-análise.

**Fluxograma 1.** Distribuição dos artigos para o estudo



**Quadro1** - Características dos estudos selecionados.

<b>Autor/ Ano</b>	<b>Estudo</b>	<b>Condição Sistêmica</b>	<b>Conclusão</b>
COTTI, et. al 2011	Retrospectivo	DCV	PA predispõe disfunções endoteliais
PETERSEN, et. al 2014	Retrospectivo	DCV	PA aumentou a carga aterosclerótica
HARJUNMAA, et. al 2015	Transversal	Gestação	PA foi associada ao Parto prematuro e ao Baixo peso
GRONKJAER, 2015	Revisão Sistemática	DR	PA foi associada a Cirrose hepática
LEAL, et. al 2015	Retrospectivo	Gestação	PA foi associada ao Parto prematuro e ao Baixo peso
SEGURA-EGEA, et. al 2015	Revisão de literatura	DS	PA associada a doenças ligadas a resposta imune inata
SEGURA-EGEA, et. al 2016	Revisão sistemática e meta-análise	DM	PA associada a DM
COTTI e MERCURO, 2015	Revisão de literatura	DCV	É importante um consenso sobre PA como risco para DCV
GOMES, et. al 2016	Longitudinal	DCV	PA predispõe DCV
GREGORY, et. Al 2016	Retrospectivo	DCV	PA predispõe DCV
KHALIGHINEJAD, et. al 2017a	Transversal	DR	PA predispõe DR
KHALIGHINEJAD, et. al 2017b	Caso-controle	Gestação	PA predispõe a Pré-eclâmpsia
GOMES, et. al 2013	Revisão sistemática e meta-análise	MI	PA associada a inflamação sistêmica

VIRTANEM, et. al 2017	Transversal	DCV	PA predispõe DCV
AMINOSHARIE, et. al 2017	Revisão Sistemática	DM; DCV; HIV e osteonecrose	PA associada a DCV e DM
SINGHAL, et. al 2017	Transversal	DCV	PA predispõe DCV
AMINOSHARIE, et. al 2018	Revisão sistemática e meta-análise	DCV	Nível baixo de evidências para a associação entre as DS e a PA

Legenda: DCV: Doença Cardiovascular; DM: Diabetes Mellitus; DR: Doença Renal; DS: Doenças Sistêmicas; MI: Marcadores inflamatórios; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; PA: Periodontite Apical.

### Discussão

Para que a infecção focal seja caracterizada é preciso que as bactérias, seus produtos ou os mediadores inflamatórios do hospedeiro, cheguem ao sítio distante no corpo a partir do foco através de uma via biologicamente plausível (BEHLE, 2006; OLSEN, 2014).

Em toda a cavidade oral, mesmo em pacientes saudáveis, existe a presença de bactérias. Diante de algumas situações quadros de bacteremia podem ocorrer, como a partir de tratamentos odontológicos, traumas, lesões e infecções (OLSEN, 2014). Alguns autores, defendem que até mesmo o ato de escovar os dentes pode causar uma bacteremia, o que de certa forma pode ser um fator agravante em indivíduos com risco de desenvolvimento de endocardite infecciosa (LOCKHART, et. al 2008).

Diante dessa realidade, alguns estudos demonstraram que a intensidade da bacteremia está diretamente associada ao tipo e à gravidade do trauma, à presença de infecção no local, à densidade bacteriana e ao tipo de procedimento executado. Pode-se observar que resultados de cultura positiva variaram de acordo com o procedimento ao qual o dente foi submetido: para exodontia esse índice variou de 58% à 100%, cirurgia periodontal de 8% a 79%, raspagem radicular de 10% a 70% e de 3% a 40% após a escovação dentária (MEURMAN, 2006; LOCKHART, et. al 2008; FORNER, et. al 2006; BAHRANI-MOUGGEOT, et. al 2008). A incidência de bacteremia, avaliada após diferentes procedimentos dentários, valeu-se muitas vezes dos métodos convencionais de cultura (HUNTER, 1911; BILLINGS, 1912; CRAIG, 1914; BEHLE, 2006).

BENDER et. al em 2003 relataram que quando os procedimentos endodônticos são realizados aquém do forame apical, o risco de bacteremia é reduzido a zero, porém cerca de 15% dos canais que foram submetidos a uma instrumentação além do ápice radicular, ocorreu bacteremia. Mesmo assim, essas bactérias foram totalmente eliminadas da corrente sanguínea, após 10 minutos do término do tratamento. Ainda foi possível observar que algumas espécies bacterianas podem persistir na corrente sanguínea por pelo menos 60 minutos após uma extração dentária, sem profilaxia antibiótica (LOCKHART, et. al 2008).

Cabe destacar que a bacteremia pode ser observada mesmo em casos onde o tratamento endodôntico foi realizado com técnicas aquém do forame apical. Um estudo onde metade dos pacientes foram submetidos a uma instrumentação 1mm aquém do ápice e a outra metade foi submetida ao mesmo tratamento, porém com 2 mm além do forame apical foi

realizado com o objetivo de avaliar a incidência de bacteremia, em canais radiculares infeccionados após a realização do tratamento endodôntico. Em ambos os grupos houve bacteremia, sem diferença significativa, o que foi justificado pelo fato de que toda técnica de instrumentação de canais radiculares pode levar a extrusão de debris para a região periapical (DEBELIAN, et. al 1997). Os autores ainda ressaltaram que algumas técnicas podem gerar mais extrusão e outras menos. Outro trabalho que avaliou técnicas de instrumentação de canais radiculares aquém do forame apical encontraram resultados semelhantes do trabalho supracitado, onde a incidência de bactérias após instrumentação curta do ápice foi semelhante. Nesse mesmo trabalho, enfatizou-se a existência de um consenso entre os estudiosos de que os procedimentos realizados nos canais radiculares são capazes de desencadear bacteremia, porém não, necessariamente, são capazes de causar distúrbios em outras áreas do corpo, fato que ainda precisa ser estudado profundamente, ou seja, que necessita de uma maior investigação, para esclarecimento do real papel de um microorganismo oral específico, como agente causador de uma infecção ou doença em sítios distantes do organismo (SAVARRIO, et. al 2005).

Essa temática de que as infecções bucais podem agir como um risco independente na saúde sistêmica, vem sendo motivo de muita preocupação e despertou um grande interesse entre os dentistas, além de outros profissionais de saúde. A seguinte questão foi levantada: “Se a inflamação periodontal, especialmente a periodontite severa, pode ser demonstrada como um fator causal ou até mesmo contribuir para o desenvolvimento de muitas doenças sistêmicas, a questão que ainda permanece sem resposta com fortes evidências é se a PA também pode ter efeitos semelhantes? (TJÄDERMANE, 2015).

Tal questionamento pode ser respondido através literatura disponível (SIQUEIRA, et. al 2007) onde foram exemplificados os três mecanismos básicos de uma bacteremia que são: Infecções orais e procedimentos envolvendo sítios orais infectados podem introduzir células bacterianas na corrente sanguínea e/ou sistema linfático. Se essas bactérias disseminadas sobreviverem às defesas do hospedeiro e encontrarem um tecido ou órgão distante com condições para sua multiplicação, uma infecção secundária não oral pode se desenvolver (LI, et, al 2000); Os produtos bacterianos podem cair na circulação e dependendo de seu grau de virulência, se disseminar para áreas distantes do corpo, tendo potencial de causar graves lesões teciduais. Esses produtos bacterianos ou fragmentos celulares funcionam como antígeno, uma vez na circulação são capazes de reagir com anticorpos para formar complexos imunes que podem se depositar em qualquer lugar do corpo. Esses complexos são capazes de ativar o sistema do complemento, atacando tanto as proteínas de choque térmico do hospedeiro quanto das bactérias, ou seja, levando a incapacidade de distinguir o que é “*self*” e “*non-self*” (OLSEN, et. al 2014; LAMB, et. al 2003); Por fim, a bacteremia pode ser causada por mediadores químicos da inflamação produzidos e acumulados em sítios orais doentes que podem cair na circulação, se

disseminar e desencadear um aumento de mediadores inflamatórios sistêmicos que podem induzir, agravar ou manter uma patologia sistêmica (OLSEN, et. al 2014; LAMB, et. al 2003).

Li, *et. al.* 2000, acentuaram que ainda não existem evidências de que um quadro de bacteremia possa surgir espontaneamente a partir de canais radiculares infeccionados com PA crônica, ao contrário do que já foi possível observar em quadros envolvendo abscessos periapicais agudos, nos quais durante o tratamento dos canais radiculares infectados ou através de cirurgias, houve o desenvolvimento de bacteremia.

Recentemente, um estudo avaliou a incidência de bacteremia pós instrumentação de canais radiculares com polpas necrosadas e com PA. Os grupos amostrais possuíam indivíduos com alto risco de endocardite infecciosa e indivíduos com baixo risco, porém apenas no primeiro grupo, foi realizada a profilaxia antibiótica. Os resultados através de análises de cultura anaeróbia e métodos moleculares, mostraram que não houve diferença significativa entre a quantidade de DNA bacteriano em nenhum dos dois grupos, expondo que a profilaxia antibiótica não influenciou a incidência de bactérias na corrente sanguínea. Os autores destacaram que a introdução de métodos moleculares vêm sendo de extrema importância nas pesquisas envolvendo bacteremia, uma vez que através da PCR em tempo real, é possível não só determinar a presença de bactérias no sangue, mas também a quantidade das mesmas (REIS, et. al 2016).

BAHRANI-MOUGEOT, et. al 2008, chamaram a atenção para o fato que grande parte dos estudos realizados abordando essa temática, utilizaram métodos de baixa sensibilidade, possivelmente subestimando os resultados encontrados, uma vez que muitos desses métodos de detecção bacteriana através de cultura, são incapazes de detectar bactérias ainda não cultiváveis ou mesmo, aquelas difíceis de serem cultivadas. Contudo, a utilização de métodos moleculares, aparentemente, é mais precisa ao revelarem mais espécies bacterianas, quando comparados a métodos de cultura.

#### **Periodontite apical x Manifestações sistêmicas**

O modelo metodológico envolvido nesta revisão sistemática buscou verificar a influência da infecção endodôntica em diversas doenças sistêmicas numa ótica atual. Poucos estudos foram encontrados com nível de evidência para uma adequada correlação. Dos 107 artigos relacionados apenas 17 estudos satisfizeram os critérios de inclusão. A associação dos resultados não foi possível pelas diferenças metodológicas não permitindo a meta-análise. Os resultados clínicos com evidências para uma possível aplicação clínica constituiu uma relevante expectativa, sendo essencial destacar que partiu-se de uma questão clínica para o direcionamento de uma base aceitável e sedimentada.

A partir da leitura das diversas pesquisas, esperou-se uma decisão clínica com base na relação entre a PA e as manifestações sistêmicas. Todavia devido aos distintos desenhos experimentais alguns cuidados foram tomados como por exemplo a relevância do problema, os critérios de inclusão e exclusão, vieses de publicação, hierarquia dos estudos e critérios de análise. Estes aspectos podem até valorizar o estudo, como também podem demonstrar possíveis limitações. Recentemente, um estudo analisou as revisões sistemáticas publicadas dentro da odontologia e realçaram que a qualidade das mesmas devem ser aperfeiçoadas (GLENNY, et. al 2003).

Hoje em dia, com os avanços nos estudos relacionados as doenças humanas, vinculados ao desenvolvimento de técnicas, especialmente às da biologia molecular, tornou-se possível o reaparecimento da teoria da infecção focal. Doenças infecciosas bucais, particularmente a DP e a PA, aparecem como fontes ao desenvolvimento ou agravamento de muitas doenças sistêmicas, entre elas: as doenças cardiovasculares, os abscessos cerebrais, problemas na gestação (prematividade e baixo peso ao nascer), doença renal, endocardite infecciosa e diabetes mellitus.

Alguns estudos procuraram investigar a associação entre a PA e Doenças Cardiovasculares (DCV). Os pacientes foram selecionados e divididos em um grupo experimental (com PA) e um grupo controle (sem PA). Após submissão de completa avaliação cardiológica, mensurou-se, através do teste ELISA, os níveis séricos de interleucinas (IL) 1,2 e 6, TNF-alfa, ADMA e EFR (reserva de fluxo endotelial) em ambos os grupos. Os resultados mostraram que os indivíduos que apresentavam PA tinham níveis mais altos de todas as interleucinas, de TNF-alfa, de ADMA e níveis reduzidos de EFR. Os autores concluíram que a PA (provavelmente em decorrência dos maiores níveis dessas citocinas, que no grupo controle estavam normais) foi considerada um fator importante no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (COTTI, et. al 2011; AN, et. al 2016; GOMES, et. al 2016).

A possibilidade de que as infecções dentárias em geral e as infecções endodônticas (PA) mais especificamente, podem afetar a saúde cardiovascular, quais medidas preventivas deveriam ser adotadas durante o tratamento de infecções endodônticas para endocardite infecciosa(IE) e quais deveriam ser as prioridades para futuras pesquisas, à luz da literatura disponível constitui uma importante questão a ser discutida (COTTI, 2015). A revisão da literatura foi realizada e os resultados levaram a seguintes conclusões: (i) Pobre saúde bucal e infecções endodônticas estão associadas à doenças cardiovasculares e a infecção endodôntica parece estar associada ao dano endotelial inicial, (ii) medidas preventivas para IE devem ser adotadas durante o tratamento endodôntico de pacientes com risco de eventos cardiovasculares de acordo com as diretrizes oficiais disponíveis americanas e européias, e (iii) é necessário o desenvolvimento de pesquisas voltadas para a PA e doenças sistêmicas.

Neste contexto, um estudo longitudinal de 44 anos com o intuito de investigar a PA e a doença cardiovascular, onde 278 pacientes foram avaliados e destes, 68 desenvolveram

concomitantemente DCV e PA. Utilizando modelos de regressão, obteve-se um odds ratio de 5.3 (Gomes, et. al 2016).

Cerca de dez anos antes, um importante estudo foi realizado onde foram avaliados pacientes com lesões periapicais de origem endodôntica investigando um possível aumento na probabilidade do desenvolvimento de doenças coronarianas. Dos 278 participantes com idade  $\leq 45$  anos, 74 (27%) apresentavam uma ou mais lesões endodônticas, comparados a 176 (41%) dos 430 participantes com mais de 45 anos. O percentual de participantes com diagnóstico de doença coronariana foi maior nos indivíduos com maior número de novos casos de lesão perirradicular. Os resultados estatísticos revelaram uma associação significativa entre o número de lesões periarradiculares diagnosticadas por ano e o risco para doença coronariana entre os participantes mais jovens, ou seja, com idade inferior a 40 anos. Os autores ainda destacaram que o impacto das infecções orais sobre a doença coronariana seria bem executado em estudos prospectivos clínicos e intervencionistas (CAPLAN, et. al 2006). No entanto, vale destacar que em uma revisão sistemática os autores concluíram que embora a maioria dos estudos publicados tenham encontrado uma associação positiva entre PA e doença cardiovascular (DCV), a qualidade da evidência existente foi considerada moderada ou baixa e não foi possível estabelecer uma relação causal (BERLIN-BRONER, et. al 2017).

Anos antes, autores buscaram a descrição dos mecanismos biológicos para esta associação: infecção crônica periodontal ou periapical podem levar a um estado inflamatório crônico sistêmico, a um aumento da ativação plaquetária, a uma bacteremia intermitente associada ao um estado inflamatório crônico e, finalmente, a uma associação entre formação de ateromas relacionadas à patógenos periodontais e periapicais. Estes mecanismos, embora não totalmente conhecidos, revelam alguns princípios da teoria da infecção focal, baseados em pesquisas demonstrando cada vez mais ligações entre patologias bucais e sistêmicas (HUMPHREY, et. al 2008).

Outro estudo analisou pacientes com e sem alterações ateromatosas na carótida e a incidência de infecções crônicas dentárias. Os resultados descritos pelos autores mostraram que os pacientes que apresentavam ateroma, evidenciados por exames radiográficos, também apresentaram maior incidência de infecções dentárias crônicas do que os pacientes sem alterações radiográficas (FRIEDLANDER, et. al 2010).

Outro estudo, que verificou a relação entre PA e aterosclerose, selecionou 531 pacientes e os dividiu em um grupo controle sem PA e um grupo experimental com PA. Os

autores calcularam a carga aterosclerótica através de um método de pontuação de cálcio e observaram que pacientes sem PA apresentavam níveis de carga aterosclerótica de 0,17mL e os indivíduos doentes apresentavam essa carga em torno de 0,32 mL, sendo que essa aumentava a medida que mais dentes apresentavam PA (PETERSEN, et. al 2010; FRIEDLANDER, et. al 2010).

A partir de uma revisão sistemática e meta-análise, foram investigadas evidências que pudessem apoiar que PA pudesse modificar os níveis sistêmicos de marcadores inflamatórios (IM) em seres humanos. Foi possível observar 31 diferentes IMs, sendo a proteína imunoglobulina (Ig)A, IgM, IgG e C-reativa (CRP) mais comumente investigada. A CRP, interleucina (IL) -1, IL-2, IL-6, dimetilarginina assimétrica, IgA, IgG e IgM mostraram-se aumentadas em pacientes com PA, em comparação com os controles na maioria dos estudos. As metanálises mostraram que os níveis séricos de IgA (P = 0,001), IgG (P = 0,04) e IgM (P <0,00001) foram aumentados em humanos com PA em comparação com controles saudáveis e níveis séricos de CRP, IgA, IgE, IgG e IgM não foram significativamente diferentes entre pacientes com PA antes e após o tratamento (P > 0,05). Apesar de limitada, a evidência sugere que PA está associada a níveis aumentados de CRP, IL-1, IL-2, IL-6, dimetilarginina assimétrica, IgA, IgG e IgM em humanos. Esses achados sugerem que PA pode contribuir para uma resposta imune sistêmica não limitada à lesão localizada, levando potencialmente a uma crescente inflamação sistêmica (GOMES, et. al 2013).

Um estudo retrospectivo, também associou positivamente a DCV à presença de PA (VIRTANEM, et. al 2017). Um dos estudos, mais recente, avaliou os níveis do biomarcador TNF-R1 e TNF-R2 com teste ELISA, em indivíduos com PA e em indivíduos saudáveis. Nos indivíduos saudáveis os níveis foram respectivamente 740 e 1283 pg/ml, enquanto no portadores de PA, esses níveis foram de 820 e 1309 pg/ml. Uma vez que os níveis de TNF-R1 e 2 encontram-se elevados, foi destacado que esses são importantes marcadores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, os autores concluíram dessa forma que a PA é um fator de risco para o desenvolvimento da DCV (SINGHAL, et.al 2017). Tais achados estão de acordo com de outros estudos publicados (FRISK, et. al 2003 ; HUMPHFREY, et. al 2008 ; SMITH, et. al 2008 ; COSTA, et. al 2014) que concluíram que a PA e a DP funcionam como fatores de risco e até causadores de problemas cardíacos. Esses achados se contrapõem à diversos outros estudos que não

apresentaram relação positiva entre estas patologias (MINDIOLA, et. al 2006; ANG, et. al 2014).

Além das doenças cardiovasculares, estudos mostraram a relação entre infecções periapicais e seus efeitos na gestação. Um estudo avaliou os efeitos da presença de PA durante a gestação e compararam estes dados com gestantes que não apresentavam a patologia em questão. O que se observou foi que a presença das infecções periapicais estava possivelmente associada com uma menor duração da gestação, menor peso e comprimento do neonato (HARJUMAA, et. al 2015).

Os achados supracitados estão de com outro trabalho que associou a PA a neonatos de baixo peso ao nascer. Os resultados observados revelaram que PA estava presente em 54,5% das mães no grupo de casos e 20,0% no grupo controle (P = 0,004); as mulheres pós-parto com PA tinham cerca de 3,5 vezes mais probabilidades de recém-nascidos com baixo peso do que as mulheres sem PA (odds ratio ajustado, 3,52, intervalo de confiança de 95%, 1,01-12,32). As mulheres pós-parto que relataram 6 ou mais consultas pré-natais reduziram as probabilidades de recém-nascidos de baixo peso em 80% (odds ratio ajustado, 0,20; IC 95%, 0,06-0,69). Pode-se estimar que o aumento de 1 unidade do índice periapical teve associação significativa com a redução de 1 ½ semanas gestacionais na análise cronológica e a redução do peso ao nascer. Dessa forma, a prematuridade e o baixo peso ao nascer foram associados à PA (LEAL, et. al 2015).

A pré-eclâmpsia (PE) é caracterizada pela hipertensão e proteinúria após a 20ª semana de gestação. Diante da possível associação entre quadros inflamatórios sistêmicos e desfechos adversos da gravidez, autores buscaram verificar esta associação, levantando a PA materna e a PE. Para tanto, neste estudo caso-controle, 50 mães diagnosticadas com PE durante a gravidez foram incluídas no grupo experimental, por outro lado, o grupo controle consistiu em 50 mães com um curso normal de gravidez. O status endodôntico e periodontal de todos as participantes foi revisado usando radiografias digitais antes da gravidez. O número de dentes remanescentes, a presença de PA e dentes tratados endodonticamente foram registrados. Pelos resultados pode-se observar que a PA estava presente em pelo menos 1 dente em 27 das mães que desenvolveram PE (54%) e em 16 pacientes do controle (32%). Mostrando a PA significativamente mais prevalente no grupo experimental, fornecendo assim, evidências de que o PA materna pode ser um forte preditor independente de PE. Considerando a alta ocorrência de PE, particularmente nos países em desenvolvimento, sugere-se que o risco de PE pode ser reduzido através de

exames odontológicos abrangentes para detectar e tratar qualquer fonte de inflamação, incluindo PA, antes da gravidez (KHALIGHINEJAD, et. al 2017).

Os abscessos cerebrais, caracterizados por coleções purulentas no interior de cápsulas vascularizadas, são condições infecciosas que podem ter como foco infecções odontogênicas (MUZAMBA, et. al 2011). Como exemplo, um estudo de 20 anos de duração no qual foram diagnosticados 400 casos de abscesso cerebral. A febre e os sinais e sintomas neurológicos, normalmente, estavam ausentes nos estágios iniciais. Com base nos resultados do estudo e dos casos acompanhados e tratados no mesmo foi possível perceber que o diagnóstico precoce desse tipo de condição é imprescindível para o sucesso no tratamento. A taxa de morbidade descrita foi relativamente baixa, cerca de 22,75% (YANG, 1981).

Uma revisão sistemática a respeito da relação entre DP demonstrou que existe um aumento significativo da cirrose em indivíduos com DP e que a evolução da doença hepática ocorreu mais rapidamente nesses indivíduos, contudo as causas para tal evento ainda são desconhecidas. Os autores destacam a necessidade de estudos sobre esse tema (GRONKJAER, et. al 2015).

Outros trabalhos investigaram a relação entre PA e doença renal em fase terminal (ESRD), os autores dividiram os pacientes em dois grupos de 40 indivíduos. Um grupo saudável e um grupo com ESRD. A partir de uma avaliação odontológica completa os autores concluíram que a PA foi significativamente mais prevalente no grupo experimental, sendo capaz de modificar os níveis de ureia e essa, por sua vez, altera a função renal, portanto o tratamento da PA deveria ser incorporado aos pacientes com ESRD (KHALIGHINEJAD, et. al 2017).

A prevalência de PA na Europa tem afetado 61% dos indivíduos e aumenta com a idade. Da mesma forma, estima-se 2-9% dos dentes apresentam evidências radiográficas de PA crônica persistente em dentes tratados endodonticamente. A PA não é apenas um fenômeno local, cada vez mais aumenta o número de estudos descrevendo associações entre a inflamação periapical e as doenças sistêmicas. O objetivo de um trabalho foi revisar a literatura sobre a associação entre variáveis endodônticas e a saúde sistêmica (especialmente diabetes mellitus (DM) e tabagismo). Os resultados descritos em estudos realizados em modelos animais e humanos não são conclusivos, mas sugerem associação entre as variáveis endodônticas e DM, tabagismo, doença cardíaca coronária e outras doenças sistêmicas. Vários estudos relataram uma maior prevalência de lesões periapicais,

reparo periapical tardio, maior tamanho de lesões, maior probabilidade de infecções assintomáticas e menor prognóstico em pacientes diabéticos. Por outro lado, estudos recentes descobriram que um estado periapical mais pobre se correlaciona com níveis mais elevados de HbA1c (hemoglobina glicada) e controle de glicemia pobre em pacientes diabéticos tipo 2. No entanto, não houveram evidências científicas que sustentem um efeito causal da inflamação periapical no controle metabólico do diabetes. E a possível associação entre hábitos de tabagismo e infecção endodôntica também tem sido investigada, com resultados controversos (SEGURA-EGEA, et. al 2015).

A questão da diabetes mellitus e sua influência no resultado do tratamento do canal radicular (RCT) não está clara. Sendo assim, alguns trabalhos buscam evidências científicas disponíveis sobre a associação entre diabetes e a presença de lesões periapicais (RPLs) em dentes tratados endodonticamente (RFT), a partir do seguinte questionamento: Pacientes adultos com dentes tratados endodonticamente, a ausência ou a presença de diabetes resultaria num aumento na prevalência de RPL associadas à RFT? Os resultados concluíram que os pacientes diabéticos têm maior prevalência de RFT com RPLs do que os controles. E, desta forma, a evidência científica disponível indica que os diabéticos estão significativamente associados à maior prevalência de radiolucências periapicais em dentes tratados endodonticamente, sendo este um importante fator prognóstico pré-operatório (SEGURA-EGEA, et. al 2016).

Uma revisão sistemática abordou a relação de 4 patologias sistêmicas (Doenças cardiovasculares, Diabetes mellitus, HIV e Osteonecrose por bifosfonatos) com infecções endodônticas. O estudo foi conduzido segundo as normas da biblioteca *Cochrane*. Os autores concluíram que as Doenças cardiovasculares e o DM têm relação significativa com as infecções, entretanto essa relação não pôde ser confirmada quanto ao HIV e osteonecrose por bifosfonatos (AMINOSHARIE et al. 2017).

Numa revisão sistemática mais atual, de 2018, com o mesmo objetivo de estudos anteriormente descritos, ou seja, determinar se as infecções endodônticas tiveram impacto na patogênese de doenças sistêmicas, houve evidências de baixa certeza de que uma lesão de origem endodôntica pode contribuir para doença sistêmica, intervalo de confiança de 95%, razão de risco 1,2 (0,79–1,83). Dessa forma, os autores informaram que se a presença de uma lesão de origem endodôntica pode ou não ter algum impacto, principalmente na DCV, o nível de evidência é baixo e outras pesquisas longitudinais bem

conduzidas seriam necessárias para fazer a alegação de causalidade (AMINOSHARIE et al. 2018).

### **Conclusão**

Muitos conceitos da teoria de infecção focal estão sendo reerguidos por pesquisas que mostram cada vez mais ligações entre patologias bucais e sistêmicas. Se presença da doença endodôntica pode ou não ter algum impacto nas doenças sistêmicas, o nível de evidência atual é baixo. E para que a teoria da infecção focal não perca sua importância pela segunda vez, deve-se evitar atribuições sem embasamento ou evidências científicas. A partir desse estudo, parece oportuno um maior número de pesquisas com estabelecimento rigoroso de evidências com base na relação das patologias endodônticas e sistêmicas para uma possível e futura alegação de causalidade

### **Referências**

AMINOSHARIE A.; KULILD J.; FOUAD A.F. The Impact of Endodontic Infections on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease(s): A Systematic Review with Meta-analysis Using GRADE. *J Endod.* 2018, vol.44, n.9, pp1361-1366.

AMINOSHARIE A.; KULILD J.; MICKEL A.; FOUAD A.F. Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. *J Endod.* 2017, vol.43, n.4, pp514-519.

AN G.K; MORSE D.E; KUNIN M.; GOLDBERGER R.S; PSOTER W.J. Association of Radiographically Diagnosed Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Hospital Records-based Study. *J Endod.* 2016, vol.42, n.6, pp916-920.

BAHRANI-MOUGEOT F.K.; PASTER B.J.; COLEMAN S.; et. al. Identification of oral bacteria in blood cultures by conventional versus molecular methods. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008, vol.105, pp720-724.

BEHLE J.H.; PAPAPANOU P.N. Periodontal infections and atherosclerotic vascular disease: an update. *Int Dent J.* 2006, vol.56, pp256-262.

BENDER I.B.; SELTZER S.; YERMISH M. The incidence of bacteremia in endodontic manipulation. *J Endod.* 2003, vol.29, pp697-700.

BERLIN-BRONER Y.; FEBBRAIO M.; LEVIN L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *Int Endod J.* 2017, vol.50, n.9, pp847-859.

BILLINGS F.A. Chronic focal infection and their etiologic relations to arthritis and nephritis. *Arch Inter Med.* 1912, vol.9, pp484-498.

CAPLAN D.J.; et. al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res.* 2006, vol.85, pp996-1000.

COSTA T.H.R. Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. *J Endod.* 2014, vol.40, n.2, pp164-167.

COTTI E. Association of endodontic infection with detection of an Initial lesion to the cardiovascular system. *J Endod.* 2011, vol.37, pp1624-1629.

COTTI E.; MERCURO G. Apical periodontitis and cardio-vascular diseases: previous findings and ongoing research. *Int Endod J.* 2015, vol.48, pp926–932.

CRAIG C.B. Periodontal infection as a causative factor in nervous disease. *JAMA* 1914, vol.63, pp2127-2019.

DEBELIAN G.J.; ERIBE E.R.; OLSEN I.; TRONSTAD L. Ribotyping of bacteria from root canal and blood of patients receiving endodontic therapy. *Anaerobe.* 1997, vol.3, pp237.

DESTEFANO F.; et. al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ.* 1993, vol.306, pp688-691.

FORNER L.; et. al. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol.* 2006, vol.33, pp401-407.

FRIEDLANDER AH, SUNG EC, CHUNG EM, GARRETT NR. Radiographic quantification of chronic dental infection and its relationship to the atherosclerotic process in the carotid arteries. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109: 615-21.

FRISK F.; HAKEBERG M.; AHLQWIST M.; BENGTSSON C. Endodontic variables and coronary heart disease. *Acta Odontol Scand.* 2003, vol.61, pp257-262.

GIBBONS R.V. Dr Billings and the theory of focal infection. *Clin Infect Dis.* 1998, vol.27, pp627-633.

GLENNY A.M.; ESPOSITO M.; COULTHARD P.; WORTHINGTON H.V. The assessment of systematic reviews in dentistry. *Eur J Oral Sci.* 2003, vol.111, pp85-92.

GOMES M.S.; et. al. Can Apical Periodontitis Modify Systemic Levels of Inflammatory Markers? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod.* 2013, vol.39, n.10.

GOMES M.S.; et. al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *International Endodontic Journal*. 2016, vol.49, pp334-342.

GRONKJAER L.L.; et. al. Periodontal disease and liver cirrhosis: A systematic review. *SAGE open medicine*. 2015, vol.3.

HARJUNMAA U.; et. al. Association between maternal dental periapical infections and pregnancy outcomes: results from a cross-sectional study in Malawi. *Tropical Medicine and International Health*. 2015, vol.20, n.2, pp1549-1558.

HUMPHREY L.L.; et. al. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008, vol.23, pp2079-2086.

HUNTER W. The role of sepsis and antisepsis in medicine. *Lancet*. 1911, vol.14, pp79-86.

KHALIGHINEJAD N.; et. al. Association of End-stage Renal Disease with Radiographically and Clinically Diagnosed Apical Periodontitis: A Hospital-based Study. *J Endod*. 2017a, vol.43, n.9.

KHALIGHINEJAD N.; AMINOSHARIAE A.; KULILD J.C.; MICKEL A. Apical Periodontitis, a Predictor Variable for Preeclampsia: A Case-control Study. *J Endod*. 2017b, vol.43, n.10, pp1611-1614.

LAMB D.J.; EL-SANKARY; FERNS G.A. Molecular mimicry in atherosclerosis: a role for heat shock proteins in immunisation. *Atherosclerosis*. 2003, vol.167, n.2, pp177-185.

LEAL A.S.M.; et. al. Association of End-stage Renal Disease with Radiographically and Clinically Diagnosed Apical Periodontitis: A Hospital-based Study. *J Endod*. 2015, vol.43, n.9, pp1438-1441.

LI X.; KOLLTVEIT K.M.; TRONSTAD L.; OLSEN I. Systemic Diseases Caused by Oral Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000, vol.13, n.4; pp547-558.

LOCKHART P.B. Bacteremia associated with tooth- brushing and dental extraction. *Circulation*. 2008, vol.117, pp3118–3125.

MATTILA J.; et. al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*. 1989, vol.298, pp779-781.

MAYO C. Focal infection of dental origin. *Dent Cosmos*. 1922, vol.64, pp1006-1208.

- MEURMAN J.H.; Hämäläinen P. Oral health and morbidity – implications of oral infections on the elderly. *Gerodontology*. 2006, vol.23, pp3–16.
- MILLER W.D. The microorganisms of the human mouth: the local and general diseases which are caused by them. Philadelphia: SS White. 1880, pp274-342.
- MILLER W.D. The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos*. 1891, vol.33, pp689–713.
- MINDIOLA M.J.; et. al. Endodontic treatment in an American Indian population: a 10-year retrospective study. *J Endod*. 2006, vol.32, n.9, pp828-832.
- MUZUMDAR D.; JHAWAR S.; GOEL A. Brain abscess: An overview. *Int J Surg*. 2011, vol.9, pp136-144.
- OFFENBACHER, S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol*. 1996, vol.1, pp821-78.
- OLSEN I.; VAN WINKELHOFF AJ. Acute focal infections of dental origin. *Periodontol* 2000. 2014, vol.65, n.1, pp178-189.
- OLSEN I. Update on bacteraemia related to dental procedures. *Transfus Apher Sci*. 2008, vol.39, pp173–178.
- O'REILLY P.G.; CLAFFEY N.M. A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontol* 2000. 2000, vol.23, pp13-18.
- PALLASCH T.J; WAHL M.J. Focal infection: New age or ancient history. *Endodontic Topics*. 2003, vol.4, pp32-45.
- PETERSEN J. The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. *Clin Oral Invest*. 2014, vol.18, n.13; pp1813–1823.
- REIMAN H.A.; HAVENS W.P. Focal infections and systemic disease: A critical appraisal. *JAMA* 1940, vol.114, pp1-6.
- REIS L.C. Bacteremia after Endodontic Procedures in Patients with Heart Disease: Culture and Molecular Analyses. *J Endod*. 2016, vol.42, n.8, pp1181-1185.
- ROSENOW, E.C. Studies of elective localization focal infection with special reference to oral sepsis. *J. Dent Res*. 1919, vol.1, n.3, pp105-267.
- SAVARRIO L.; et al. Detection of bacteremias during nonsurgical root canal treatment. *J Dent*. 2005, vol.33, pp293–303.

SEGURA-EGEA J.J.; MARTIN-GONZALEZ J.; CASTELLANOS-COSANO L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J.* 2015, vol.48, pp933–51.

SEGURA-EGEA J.J.; et. al. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest.* 2016, vol.20, pp1133–1141.

SINGHAL R.K.; BALWANT R. sTNF-R Levels: Apical Periodontitis Linked to Coronary Heart Disease. *Journal of Medical Sciences.* 2017, vol.5, n.1, pp68-71.

SIQUEIRA J.F. Jr.; RÔÇAS I.N. Bacterial Pathogenesis and Mediators in Apical Periodontitis . *Braz. Dent J.* 2007, vol.18, pp267-280.

SIQUEIRA JF Jr. Endodontic infections: concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 94: 281-93.

SIQUEIRA J.F. Jr. Microbiology of apical periodontitis. In Ørstavik D, Pitt Ford T, editors:Essential endodontology, ed 2, Oxford, UK, 2008, Blackwell Munksgaard Ltd, p 135.

SMITH B.; et. al. Challenges of self-reported medical conditions and electronic medical records among members of a large military cohort. *BMC Medical Research Methodology.* 2008;, vol.8, n.1, p37.

SOCRANSKY S.S.;; HAFFAJEE A.D. Evidence of bacterial etiology. *Periodontol* 2000. 1994, vol.5, pp7-25.

TJÄDERHANE L. Endodontic infections and systemic health - where should we go? *Int Endod J.* 2015, vol.48, n.10, pp911-912.

VAN WINKELHOFF A.J.; ABBAS F.; PAVICIC M.J.; DE GRAAFF J. Chronic conjunctivitis caused by oral anaerobes and effectively treated with systemic metronidazole and amoxicillin. *J Clin Microbiol.* 1991, vol.29, pp723–725.

VIRTANEM E., et al. Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: across-sectional study from Sweden. *BMC Oral Health.* 2017;17:107.

YANG S.Y. Brain abscess: a review of 400 cases. *J Neurosurg.* 1981, vol.55, pp794-799.

WANG C.; et. al. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod.* 2011, vol.37, n.1, pp1-5.

