



Universidade de Cuiabá

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas Integradas  
Área de Concentração em Biociências**

**HEDILZA HARRAS CARDINAL**

**AVALIAÇÃO EM ESTUDOS LONGITUDINAIS DA INFECÇÃO ENDODÔNTICA  
COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR**

Cuiabá, 2013

**HEDILZA HARRAS CARDINAL**

**AVALIAÇÃO EM ESTUDOS LONGITUDINAIS DA INFECÇÃO ENDODÔNTICA  
COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas Integradas, da Universidade de Cuiabá – UNIC, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências Odontológicas Integradas, Área de Concentração Odontologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cyntia Rodrigues de Araújo Estrela.

Cuiabá, 2013

**FICHA CATALOGRÁFICA**  
**Catálogo na Fonte**

C267a Cardinal, Hedilza, H.  
Avaliação em estudos longitudinais da infecção endodôntica como fator de risco para doença cardiovascular / Hedilza Harras Cardinal – Cuiabá: Universidade de Cuiabá - UNIC, 2013.  
66 f. : il.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas da Universidade de Cuiabá – UNIC, para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas Integradas. Área de concentração Odontologia.  
Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cyntia Rodrigues de Araújo Estrela

1. Odontologia. 2. Doença Cardiovascular. 3. Infecção - Endodontia. 4. Periodontia. 5. Radiografia Periapical. 6. Radiografia Panorâmica. 7. Tomografia Computadorizada. 8. Ápice Dentário – Inflamação. 9. Tratamento Endodôntico.  
Título. II. Cardinal, Hedilza Harras. III. Universidade de Cuiabá - UNIC.

CDU: 616.311.2-002:616.12

Bibliotecárias  
Patrícia Jaeger / CRB1-1736  
Valéria Oliveira dos Anjos / CRB1-1713

**HEDILZA HARRAS CARDINAL**

**AVALIAÇÃO EM ESTUDOS LONGITUDINAIS DA INFECÇÃO ENDODÔNTICA  
COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Odontológicas Integradas, da Universidade de Cuiabá – UNIC como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências Odontológicas Integradas – Área de Concentração Odontologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cyntia Rodrigues de Araújo Estrela

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cyntia Rodrigues de Araújo Estrela

---

Membro Titular: Prof. Dr. Hugo Alexandre Souza

---

Membro Titular: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Evanice Menezes Marçal Vieira

Cuiabá, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2013.

Conceito Final: \_\_\_\_\_

A Deus por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar o caminho nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pelo privilégio desta conquista, porque tudo posso Nele que me fortalece.

A minha Orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cyntia Rodrigues de Araújo Estrela, pela força, apoio e permitindo que esse momento fosse possível.

Aos meus filhos, Alexandre, Alice e André pelo amor, carinho, valores, determinação e principalmente acreditarem na minha capacidade dessa importante conquista.

Aos meus netos amados Ana Júlia, Carlos Eduardo e Luana, que mesmo sem ter entendimento das dificuldades me impulsionaram a continuar mais uma caminhada árdua com a sua ingenuidade e amor.

A toda minha família mãe, sobrinhas, sobrinhos, irmão e nora pelo amor, carinho e alegria estimulando a caminhada nos momentos de desânimo.

Ao Prof<sup>o</sup> e Dr Álvaro Henrique Borges por ter acreditado na existência deste trabalho, quando eu não conseguia visualizá-lo.

Ao prof<sup>o</sup> e Dr<sup>o</sup> Orlando Aguirre Guedes pela valiosa contribuição me auxiliando na caminhada em busca do conhecimento.

Ao meu querido amigo Rogério Noro pela força, dedicação me auxiliando a superar minhas próprias fraquezas.

A minha querida amiga da Maria Sônia, pelo carinho, convivência pacífica, compreensão, dedicação, paciência e principalmente incentivo a não desistir.

A querida equipe do laboratório de enfermagem meu muito obrigada pelo apoio e carinho.

Aos Professores do curso de Mestrado em Ciências Odontológicas Integradas: Álvaro Henrique Borges, Andreza Maria Fábio Aranha, Artur Aburad de Carvalhosa, Alessandra Nogueira Porto, Alex Semenoff Segundo, Evanice Menezes Marçal Vieira, Fábio Luiz Miranda Pedro, Luiz Evaristo Ricci Volpato, Tereza Aparecida Delle Vedove Semenoff e Vinícius Canavarros Palma. Muito obrigada.

Às secretárias do mestrado: Auxiliadora Cristina Rosa da Silva e Cátia Balduino

Enfim, a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho, meu Muito Obrigada.

"Há homens que lutam um dia e são bons.  
Há outros que lutam um ano e são melhores.  
Há os que lutam muitos anos e são muito bons.  
Porém, há os que lutam toda a vida.  
Esses são os imprescindíveis."  
Bertolt Brecht

Ora, a fé é a certeza das coisas que se esperam,  
a convicção de fatos que não se vêem.  
Hb. 11:1

# RESUMO





## RESUMO

CARDINAL, H. H. **Avaliação em estudos longitudinais da infecção endodôntica como fator de risco para doença cardiovascular.** 2013. 66 f. Dissertação (Mestrado) – Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Universidade de Cuiabá, Cuiabá, 2013.

Avaliou-se em estudos longitudinais a influência da infecção endodôntica no desenvolvimento das alterações cardiovasculares, por meio de revisão sistemática. Empregou-se fontes de catalogação bibliográfica identificadas eletronicamente por MEDLINE, a partir de 1966 até 02 de dezembro de 2012 e Cochrane Library. Como estratégia de busca utilizou-se os termos – *cardiovascular disease, coronary heart disease, periapical lesion, periapical disease, endodontic infection e root canal infection* – em diferentes combinações. Os estudos foram selecionados por dois revisores independentes, que também determinaram os critérios de inclusão e exclusão. A busca apresentou 191 artigos, sendo que destes, 33 artigos eram de revisão de literatura, 58 artigos relacionavam-se com estudos *in vivo* (humanos ou animais), 38 estudos eram relatos de casos clínicos e 2 incluíam estudos *in vitro*. Dos 58 estudos *in vivo*, 9 estudos satisfizeram os critérios de inclusão, o que possibilitou a análise dos dados. A impossibilidade da combinação de resultados causada pelas diferenças nos métodos de estudos não favoreceu o desenvolvimento de meta-análise. A partir da pequena quantidade de estudos incluídos, dos métodos utilizados, parece oportuno e necessário maior evidência para se estabelecer as possíveis relações entre estas duas doenças.

**Palavras-chave:** Doença Cardiovascular. Infecção Endodôntica. Periodontite Apical. Revisão Sistemática.



# ABSTRACT

## ABSTRACT

CARDINAL, H.H. **Evaluation in longitudinal studies of endodontic infection as a risk factor for cardiovascular disease.** 2013. 66 f. Dissertation (Master's Program) – Post-Graduate Dental Science Integrated, University of Cuiaba-UNIC, Cuiaba, 2013.

Longitudinal studies about the influence of endodontic infection as a risk factor for cardiovascular disease were studied through a systematic review. Bibliographic tabulation sources identified electronically by MEDLINE, since 1966 until December 2<sup>nd</sup> of 2012 and Cochrane Library, on the same period, were used. As searching strategy the following terms were used in different combinations: *cardiovascular disease, coronary heart disease, periapical lesion, periapical disease, endodontic infection e root canal infection*. The studies were selected by two independent reviewers, which also determined the inclusion and exclusion criteria. The search presented 191 related articles, and from these, 33 articles were literature reviews, 58 articles were related to *in vivo* studies (humans or animals), 38 studies were cases reports, and 2 included *in vitro* and/or *ex vivo* studies. From the 58 *in vivo* studies, 9 studies satisfied the inclusion criteria, what enabled the data analysis. The impossibility of results combination caused by the methodology differences of the studies did not allow the execution of meta-analysis. From the small number of studies included and the methods used, it seems more appropriate and necessary more evidences to establish the possible relationship between these two diseases.

**Keywords:** Cardiovascular disease. Endodontic Infection. Apical Periodontitis. Systematic Review.



# LISTA DE TABELAS

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Critérios de inclusão dos estudos .....	39
<b>Tabela 2</b> - Critérios de exclusão dos estudos .....	39
<b>Tabela 3</b> - Estudos excluídos com análise em evidência científica.....	40
<b>Tabela 4</b> - Estudos incluídos que permitiram a análise da influência da infecção endodôntica no desenvolvimento das alterações cardiovasculares .....	49



## **LISTA DE FIGURAS**

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Distribuição dos artigos para a revisão sistemática.....	51
--	----



# LISTA DE ABREVIATURAS



## LISTA DE ABREVIATURAS

ADMA	Dimetilarginina Assimétrica
DCV	Doença Cardiovascular
EFR	Reserva de Fluxo Endotelial
GC	Grupo Controle
GE	Grupo Experimental
H	Homens
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
mL	Mililitros
mm	Milímetros
M	Mulheres
PA	Periodontite Apical
RNA	Ácido Ribonucleico
RP	Radiografia Periapical
RPA	Radiografia Panorâmica
rRNA	RNA Ribossômico
sp.	Espécie
TC	Tomografia Computadorizada
Ufc	Unidades Formadoras de Colônias
ufc/mL	Unidades Formadoras de Colônias por Mililitro
VMGA III	Tipo de Meio para Transporte de Microrganismos
#	Número

# SUMÁRIO



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>24</b>
<b>3 PROPOSIÇÃO .....</b>	<b>36</b>
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>38</b>
4.1 ESTRATÉGIA DE ESTUDO.....	38
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS .....	39
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>48</b>
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>53</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>65</b>



# 1 INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

O controle de infecções e as possíveis manifestações sistêmicas em áreas de saúde têm motivado estudos com o objetivo de melhor esclarecer os mecanismos de patogenicidade e direcionar alternativas eficazes para o controle dos microrganismos. (XIAOJING et al., 2000; CAPLAN, 2004; RODA et al., 2008; OLSEN, 2008).

A presença de microrganismos na cavidade bucal constitui uma antiga preocupação. Em meados de 1683, Antonie Von Leeuwenhoek a partir de um microscópio rudimentar descreveu a presença de “animalículos” na saliva. Posteriormente observou-se estudos microbiológicos que culminaram com a publicação da “teoria da doença causada por microrganismos” por Robert Koch (1876), o que alterou o cenário científico da época.

Miller (1880), considerado o pai da microbiologia oral, publicou o estudo “The microorganisms of the human mouth: the local and general diseases which are causes by them” e em 1891 “The human mouth as a focus of infection”. A relação entre os microrganismos da cavidade bucal e o estabelecimento de doenças tais como a otite, osteomielite, septicemia, meningite, pneumonia, angina de Ludwig representou um dos alvos deste trabalho. (O'REILLY; CLAFFEY, 2000).

O conceito de sepse oral foi introduzido por Hunter (1900) com o estudo intitulado “*Oral Sepsis as a Cause of Disease*”, no qual relacionou o papel da doença bucal ao problema sistêmico. Simultaneamente, Frank Billings e Edward Rosenow reportaram que as bactérias localizadas em sítios de infecção como a boca ou seios paranasais causavam muitas doenças sistêmicas (PALLASCH; WAHL, 2003; BEESON, 1992; GIBBONS, 1998; BILLINGS, 1912, REIMAN; HAVENS, 1940). A partir desta afirmação surgiu a teoria da infecção focal. A infecção focal, de acordo com Frank Billings, foi definida como uma infecção localizada ou generalizada promovida pela disseminação de microrganismos e seus subprodutos a partir do foco de infecção e através do sistema sanguíneo e linfático. (BILLINGS, 1913, 1914; SPOLIDÓRIO et al., 2010).

Todavia, Cecil e Angevine (1938) realizaram um experimento no qual contestaram esta teoria. Este fato levou ao desinteresse em se avaliar a relação

entre a doença bucal e as doenças sistêmicas. Somente a partir de 1989 é que se verificou novamente o interesse sobre o impacto da infecção focal dentária sobre o risco de desenvolvimento de doenças sistêmicas. (MATILLA et al., 1989; DE STEFANO et al., 1993; OFFENBACHER, 1996).

Com o ressurgimento da teoria da infecção focal, outros estudos analisaram a relação entre a existência do foco infeccioso de natureza bacteriana com a capacidade de disseminação, o que poderia resultar em doenças sistêmicas, como, por exemplo, a endocardite bacteriana. (DEBELIAN; OLSEN; TRONSTAD, 1994).

Assim, a verificação da disseminação microbiana como fator de risco para a doença cardíaca coronariana tem sido investigada em vários estudos (JOSHIPURA et al., 1996; MATTILA et al., 1993, 1995, 2000; JANSSON; LAVSTEDT; FRITHIOF, 2001; KARHUNEN et al., 2006; CAPLAN et al., 2006). Análises epidemiológicas demonstraram a relação entre a doença periodontal crônica e doença cardíaca coronariana (JANKET et al., 2003), acidente vascular cerebral (BECK et al., 1996; GRAU et al., 2004), prematuridade e baixo peso ao nascimento (JEFFCOAT et al., 2003) e doença respiratória (SCANNAPIECO; BUSH; PAJU, 2003). Entretanto, o papel da periodontite apical associada a infecções endodônticas no desenvolvimento de alterações sistêmicas tem sido alvo de poucos estudos. (MURRAY; SAUNDERS, 2000; MÁRTON, 2004; CAPLAN, 2004).

A periodontite apical é a inflamação do ápice dentário que geralmente se inicia a partir da infecção do canal radicular. Observa-se uma resposta de defesa do organismo frente às bactérias que alcançam a região apical do dente (NAIR, 1997).

A infecção do canal radicular pode causar complicações sistêmicas a partir de três formas principais: a partir de uma lesão inflamatória periapical crônica, da liberação de produtos bacterianos e mediadores químicos da inflamação; por meio de um abscesso periapical que pode disseminar microrganismos e seus subprodutos tóxicos; e, a partir de um procedimento endodôntico, em que os microrganismos são disseminados via sistema circulatório. (BAUMGARTNER; HEGGERS; HARRISON, 1976; DEBELIAN; OLSEN; TRONSTAD, 1994, 1995; MURRAY; SAUNDERS, 2000; SIQUEIRA JR., 2002).

O tipo, a frequência e a magnitude de bacteremias posterior aos

procedimentos odontológicos foram avaliados (BAUMGARTNER; HEGGERS; HARRISON, 1976, 1977; HEIMDAHL et al., 1990; KINANE et al., 2005; TAKAI et al., 2005; LOCKHART et al., 2008), e identificados uma prevalência entre 17 a 100% (PALLASCH; WAHL, 2003). A interpretação e comparação entre os resultados constituem um desafio, uma vez que a seleção dos participantes, as técnicas microbiológicas utilizadas no isolamento e identificação dos microrganismos descritos foram diferentes.

Alguns estudos que associaram o tratamento endodôntico a bacteremias apresentaram discrepâncias em suas metodologias, como a não adoção de técnicas assépticas durante as coletas das amostras e o não estabelecimento de paridade entre os microrganismos isolados do canal radicular e a corrente sanguínea. (MURRAY; SAUNDERS, 2000; PALLASCH; WAHL, 2003; SAVARRIO et al., 2005).

Paralelamente a estas inovações científicas, tem sido verificado uma importante discussão da tomada de decisão clínica a partir de evidência. Por este motivo, estudos que envolvem a revisão sistemática tem recebido expressivo valor. A revisão sistemática expressa um modelo de estudo relacionado à elevada qualidade, que busca reunir e examinar evidências, dentro de uma abordagem sistemática, a fim de minimizar distorções científicas, o que certamente influencia as tomadas de decisões. A combinação de resultados dos estudos selecionados, que agregam uma estimativa uniforme nas metodologias e resultados (análise qualitativa, frequência, análise quantitativa) às vezes pode levar a realização de uma meta-análise. Assim, observa-se que poucos estudos aplicados a endodontia foram realizados a partir de revisões sistemáticas e/ou meta-análise. (LAW; MESSER, 2004; KOJIMA et al., 2004; SATHORN; PARASHOS; MESSER, 2007; ESTRELA et al., 2007, 2009).

Uma importante questão clínica é verificar o atual conhecimento que possa colaborar nas tomadas de decisões clínicas, como a análise da influência da infecção endodôntica no desenvolvimento das alterações cardiovasculares, a partir de estudos longitudinais, valendo-se de uma revisão sistemática.



## **2 REVISÃO DE LITERATURA**



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A correlação da doença periapical com as doenças cardiovasculares mereceu preocupação a partir de alguns estudos, porém considerando o modelo de estudo empregado foram discutidos os mais expressivos.

Baumgartner, Heggens e Harrison (1977) determinaram a incidência de bacteremias resultantes de procedimentos endodônticos cirúrgicos. Amostras de sangue pré e pós-operatórias foram coletadas de 13 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico de lesões periapicais de origem endodôntica. Amostras de sangue dos pacientes pertencentes ao grupo 1 foram retiradas 5 minutos após a realização do retalho cirúrgico. Pacientes do grupo 2 tiveram suas amostras coletadas 5 minutos após a realização da curetagem dos tecidos periapicais. Amostras de sangue pré e pós-operatórias de pacientes submetidos a extrações dentárias foram coletadas e serviram como controle. Neste caso, a coleta pós-operatória foi realizada 5 minutos após a realização das exodontias. O material obtido foi dividido em alíquotas e incubado aerobicamente e anaerobicamente. Com o objetivo de se confirmar a fonte primária dos microrganismos identificados no sangue e avaliar a possível ocorrência de contaminações durante os procedimentos, duas amostras foram obtidas dos sítios cirúrgicos com o auxílio de pontas de papel. Amostras obtidas dos sítios cirúrgicos de todos os pacientes evidenciaram crescimento bacteriano. Amostras pós-operatórias de 5 pacientes pertencentes ao grupo 1 foram positivas. Com relação aos pacientes do grupo 2, crescimento bacteriano foi identificado em 2 amostras pré-operatórias. Em ambos os grupos, microrganismos presentes nas amostras de sangue foram também identificados nas amostras retiradas dos sítios cirúrgicos.

Heimdahl et al. (1990) investigaram a frequência, tipo e magnitude de bacteremias após 5 diferentes intervenções orais. Cem pacientes (56 homens e 44 mulheres, com idade variando entre 15 a 75 anos) necessitando de tratamento odontológico e cirúrgico foram envolvidos no estudo. O critério de exclusão incluiu o uso de antibióticos sistêmicos no período de seis semanas antes do início do estudo. Amostras de sangue (8,3 mL) foram coletadas antes, durante e 10 minutos após a realização de exodontias simples, exodontias complexas (remoção de terceiros

molares impactados ou parcialmente impactados), raspagem e alisamento radicular, tratamento endodôntico e remoção das amígdalas, sendo as bacteremias identificadas por meio da técnica da *lysis-filtration*. Ao todo, 201 diferentes isolados bacterianos foram obtidos nas coletas realizadas durante e após os procedimentos. *Streptococcus intermedius* e *Actinomyces* spp. foram os microrganismos mais rotineiramente identificados e cepas anaeróbias as mais comumente isoladas. A incidência de bacteremia variou de 100% (extração dentária) a 20% (tratamento endodôntico). A incidência de bacteremias nas amostras obtidas durante a realização das intervenções clínicas e cirúrgicas foi maior (variação de 95 a 15%) do que nas amostras conseguidas 10 minutos após a conclusão dos procedimentos (variação de 40 a 0%). A magnitude das bacteremias variou de 2,19 ufc/mL durante a remoção de terceiros molares a 0,2 ufc/mL durante a realização do tratamento endodôntico. Estreptococos do grupo viridans foram isolados das amostras de sangue de todos os 5 grupos de pacientes, sendo isolados com maior frequência após as extrações dentárias (85%) e raspagem e alisamento radicular (55%). Bacteremias com a presença de microrganismos anaeróbios foram observadas durante as extrações dentárias simples (70%), complexas (45%), raspagem e alisamento radicular (60%) e remoção das amígdalas (40%).

Debelian, Olsen e Tronstad (1995) investigaram a incidência de bacteremias após a realização do tratamento endodôntico em dentes com periodontite apical e avaliaram se os microrganismos encontrados na corrente sanguínea tinham o canal como fonte primária da infecção. Vinte e seis pacientes, todos apresentando pelo menos um dente, unirradicular, com o diagnóstico de periodontite apical assintomática foram envolvidos no estudo. Uma vez realizada a abertura coronária, pontas de papel absorventes estéreis foram introduzidas nos canais radiculares. As pontas de papel foram acondicionadas em tubos de vidro contendo 10 ml de VMGA III e em seguida encaminhadas ao laboratório para realização de exame e identificação microbiana. No tratamento de 13 pacientes (grupo 1), as três primeiras limas, #15, #20 e #25 foram utilizadas ultrapassando o limite do forame apical em 2 mm, as demais limas foram utilizadas respeitando o valor estabelecido na odontometria. A solução de hipoclorito de sódio a 0,5% foi empregada como irrigante durante todo o preparo. No tratamento dos 13 pacientes restantes (grupo 2), não foi realizada a sobre-instrumentação do canal radicular.

Depois de completado o preparo, uma pasta de hidróxido de cálcio foi colocada no interior do canal radicular, o dente foi então selado com um cimento a base de óxido de zinco e eugenol, sendo em seguida removido o isolamento absoluto. Aproximadamente 8,3 mL de sangue foram retirados dos pacientes em dois momentos distintos, o primeiro durante a realização do tratamento endodôntico e o segundo 10 minutos após a conclusão do tratamento. Identificação preliminar das culturas foi baseada no comportamento frente ao oxigênio, morfologia celular e das colônias, pigmentação, coloração de Gram e motilidade celular. Testes bioquímicos foram realizados para a identificação dos diferentes microrganismos. Testes de susceptibilidade antimicrobiana foram realizados com as bactérias isoladas dos canais radiculares e corrente sangüínea. Bactérias anaeróbias foram recuperadas de todas as amostras obtidas dos canais radiculares. Ao todo foram isoladas 132 cepas microbianas o mais freqüentemente encontrado foi o *Fusobacterium nucleatum* (53%). Microrganismos foram recuperados das amostras de sangue de 7 dos 13 pacientes pertencentes ao grupo 1 e em 4 amostras de sangue de pacientes do grupo 2. Testes bioquímicos e antibiogramas utilizados para análise e identificação microbianas, revelaram cepas do mesmo perfil genético no sangue e no canal radicular. Comparações entre os pacientes revelaram cepas com diferentes características bioquímicas.

Grau et al. (2004) investigaram se as infecções respiratórias, otorrinolaringológicas e dentárias são fatores de risco para o desenvolvimento de acidentes cerebrovasculares. A amostra do estudo foi composta por 166 pacientes (56 mulheres e 110 homens, com idade variando entre 22 e 85 anos), atendidos entre agosto de 1995 e janeiro de 1996, todos com histórico de acidente cerebrovascular. Cento e sessenta e seis indivíduos (56 mulheres e 110 homens, com idade variando entre 19 e 87 anos) apresentando outras doenças foram incluídos na amostra e serviram como grupo controle. História pregressa sobre o diagnóstico de bronquites, sinusites, amigdalite ou infecção do trato urinário foi obtida por meio da aplicação de um questionário padronizado. Os participantes tiveram seu status social classificado de acordo com o grau de escolaridade e tipo de atividade desempenhada. Sessenta e seis pacientes com histórico de acidente cerebrovascular e 60 pertencentes ao grupo controle passaram por exame dentário. A inspeção odontológica consistia da avaliação clínica de todos os dentes, do

periodonto e da realização de tomadas radiográficas de ambos os maxilares. A condição dentária foi classificada por meio de 2 índices, havendo o registro da presença de cárie dentária, periodontite, lesões periapicais, dentes com ausência de resposta aos testes de vitalidade pulpar e sem lesão periapical e pericoronarites. Todos os exames foram realizados por 2 cirurgiões dentistas, sendo realizada ao final do estudo nova análise por apenas um cirurgião dentista sem o conhecimento da condição do indivíduo. Informações relacionadas ao número de lesões periapicais, bolsas periodontais, lesões cariosas e lesões de furca foram também coletadas. Com base nos índices empregados, pacientes com histórico de acidente cerebrovascular apresentaram piores condições dentárias do que os componentes do grupo controle. Má higiene bucal foi observada entre os participantes do gênero masculino e idade igual ou superior a 50 anos. Pacientes com acidente cerebrovascular apresentaram periodontites e lesões periapicais mais severas quando comparados aos do grupo controle. Pobre condição bucal estava associada com o risco aumentado para acidente cerebrovascular. Análise de regressão logística múltipla revelou que esta associação não estava ligada à presença de tabagismo, diabetes, baixa condição social e doença vascular preexistente. Pacientes com grandes arterioscleroses apresentavam graves condições dentárias se comparados a pacientes com acidentes cerebrovasculares de outras origens.

Terezhalmay et al. (1997) determinaram o ônus das doenças bucais em pacientes submetidos à colocação de válvulas cardíacas. Pacientes com alterações cardíacas necessitando da colocação de válvulas protéticas atendidos no ano de 1993 foram incluídos no estudo. Exames clínico e radiológico foram realizados com a finalidade de diagnosticar cáries dentárias e patologias periapical e periodontal. A condição periodontal foi categorizada de acordo com o índice proposto pela Associação Americana de Odontologia. Dados de 156 pacientes (59 mulheres e 97 homens, com idade média de 62,8 anos) foram revisados. Em média foram observados 19,32 dentes por pacientes. O número médio de dentes cariados e superfícies dentárias cariadas foi de 1,07 e 2,51, respectivamente. Achados radiográficos revelaram a associação de abscesso periapical com dentes cariados ou restaurados em 15,38% (24/156) da amostra. Histórico de tratamento endodôntico prévio foi observado em 30,76% dos participantes, envolvendo ao todo 113 dentes. Sete pacientes (4,5%) apresentaram periodontite do tipo I, 78 (50,0%)

do tipo II, 42 (26,9%) do tipo III e 26 (16,7%) do tipo IV.

Takai et al. (2005) determinaram a incidência de bacteremias associadas a vários procedimentos cirúrgicos orais e maxilofaciais. Duzentos e trinta e sete pacientes participaram do estudo. Participantes apresentando sinais de inflamação não associada à doença ou trauma, imunocomprometidos, fazendo uso de antibióticos ou qualquer medicação que prejudicasse o sistema imune foram excluídos. Dados relacionados ao número de dentes presentes na cavidade oral e a presença ou ausência de infecções odontogênicas foram coletados por meio da realização de exames clínicos e radiográficos. A saúde gengival e o grau de higiene oral foram avaliados utilizando-se o índice gengival e o índice simplificado de higiene oral. Para se determinar a frequência de bacteremia antes dos procedimentos cirúrgicos, amostras de sangue foram obtidas 3 minutos antes da administração das anestésias geral e local em 46 dos 237 participantes. Extrações dentárias, tratamento de osteomielites, cirurgias ortognáticas, reparo cirúrgico de fratura dos maxilares, operação radical do seio maxilar, reconstrução cirúrgica dos maxilares com enxerto ósseo, enucleação de cisto odontogênico, cirurgias para a remoção de tumores orais, cirurgias para remoção de placas de titânio dos maxilares e artroscopia das desordens temporomandibulares foram realizadas adotando-se métodos cirúrgicos padronizados. Amostras de sangue foram retiradas assim que as principais etapas cirúrgicas de cada modalidade terapêutica fossem realizadas. Testes bioquímicos foram empregados na identificação microbiana. Bacteremias foram detectadas na maioria dos procedimentos cirúrgicos avaliados. Tratamento cirúrgico da osteomielite resultou nas maiores prevalências (58,3%), acompanhado pelas extrações dentárias (57,9%) e cirurgias ortognáticas (30%). Estreptococos do grupo viridans foram os microrganismos mais comumente isolados (51,4%). Anaeróbios estritos, como por exemplo, *Actinomyces sp.*, e *Prevotella sp.* também foram isolados com significativa frequência.

Kinane et al. (2005) avaliaram a incidência de bacteremias após a realização de procedimentos periodontais de rotina. A amostra do estudo era formada por pacientes diagnosticados com doença periodontal crônica. Os critérios de exclusão adotados incluíam: pacientes com perfil hematológico anormal, com risco de endocardite bacteriana, apresentando contra-indicações médicas e dentárias, uso de medicação sistêmica, histórico de doenças infecciosas, abuso de

medicamentos, alergia a produtos odontológicos e problemas anteriores com venipuntura. Informações sobre a história médica dos pacientes e uma amostra de sangue (amostra 1) foram coletadas durante a realização da consulta inicial. Exames de profundidade de sondagem, recessão gengival, níveis de perda de inserção, sangramento a sondagem a análise da mobilidade dentária foram registrados para cada dente, havendo a coleta de sangue imediatamente após a realização destes procedimentos (amostra 2). No início da segunda visita uma nova amostra (amostra 3) foi obtida, os pacientes foram orientados a realizar o procedimento de escovação por 2 minutos e ao final deste procedimento outra coleta foi realizada (amostra 4). A quinta e última amostra de sangue foi obtida após a realização do procedimento de raspagem e alisamento radicular de todos os dentes. As amostras de sangue foram analisadas quanto à ocorrência de bacteremias por meio de testes convencionais de cultura microbiana e pela reação em cadeia da polimerase. Trinta pacientes, 18 homens e 12 mulheres, com idade média de 42,3 anos foram envolvidos no estudo. Quando do emprego dos métodos convencionais de cultura o índice de bacteremia após a realização da raspagem e alisamento radicular, exame de profundidade de sondagem e escovação foram 13%, 20% e 3%, respectivamente. Análise através da reação em cadeia da polimerase revelou índices de 23%, 16% e 13%.

Dourado et al. (2005) analisaram a freqüência de bacteremias durante o tratamento endodôntico de dentes com necrose pulpar e lesões periapicais visíveis ao exame radiográfico. Foram envolvidos no estudo 50 pacientes de ambos os gêneros, com idade variando entre 16 a 52 anos, todos necessitando de tratamento endodôntico em dentes unirradiculares. Pacientes com alterações sistêmicas necessitando de profilaxia antibiótica, fazendo ou que já fizeram o uso de antibióticos num período inferior a 30 dias do início do estudo, com o diagnóstico de gengivite na mesma região do dente a ser tratado, com culturas de sangue positivas no período pré-operatório e necessitando de retratamento endodôntico foram excluídos do estudo. Os componentes do grupo 1 foram submetidos a tratamento endodôntico pela técnica ápice-coroa com o emprego de limas de aço inoxidável e os participantes do grupo 2 pela técnica coroa-ápice com instrumentos de níquel-titânio acionados a motor. A primeira amostra de sangue foi obtida antes de iniciado o tratamento endodôntico, a segunda imediatamente após o término do preparo do canal radicular e a terceira coleta 10 minutos após a conclusão do tratamento. A

maioria dos participantes era do gênero feminino (26%), com 16-26 anos de idade (52%). Os resultados das duas primeiras culturas do sangue foram idênticos, observou-se 25 casos negativos em ambos os grupos. Com relação à terceira amostra, apenas um caso no grupo 1 foi positivo (4%). No entanto esta diferença não foi estatisticamente significativa. O teste da catalase foi negativo e demonstrou a presença de estreptococos, o sistema de identificação automática revelou que o microrganismo encontrado era *Streptococcus mitis*.

Roberts et al. (2006) investigaram a duração, prevalência e intensidade de bacteremias após a realização de extrações dentárias em crianças. Pacientes com histórico de desordens hemorrágicas, fazendo uso de antibióticos e pesando menos que 17,5 kg foram excluídos do estudo. Os exames dentários foram realizados de acordo com os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde para diagnóstico da cárie dentária, sendo também coletadas informações sobre os índices de placa e sangramento gengival. As crianças foram distribuídas em diferentes grupos de tempo: 10 segundos, 30 segundos, 1 minuto, 2 minutos, 4 minutos, 7,5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos e 1 hora. Uma vez alcançada a anestesia geral, realizou-se a coleta de sangue. Os primeiros 0,5 mL foram descartados a fim de se evitar contaminação pela pele, em seguida foram retirados outros 13 mL. Três mililitros foram inoculados em meios de aerobiose e anaerobiose, 6 mL foram processados por meio *da lysis filtration* e 1 mL foi congelado e armazenado para análise futura através da reação em cadeia da polimerase. Ao todo, 500 crianças, com idade média de 7,6 anos, foram envolvidas no estudo. Com relação a amplitude das bacteremias, os resultados evidenciaram uma maior intensidade no período pós-operatório do que no pré-operatório até o tempo de 7,5 minutos. Passados 15 minutos a diferença observada não foi estatisticamente significativa. Os gêneros mais comumente detectados foram *Streptococcus*, *Actinomyces* e *Staphylococcus*. O número de culturas positivas foi maior nas coletadas realizadas após o procedimento cirúrgico até o tempo de 7,5 minutos. Em geral a bacteremia foi eliminada no intervalo de 12 minutos após as exodontias.

Caplan et al. (2006) avaliaram se pacientes apresentando lesões periapicais de origem endodôntica apresentam maior probabilidade de desenvolver doenças coronarianas. A amostra inicial do estudo foi composta por 1158 pacientes

do gênero masculino. Todos os participantes passaram por avaliação médica e dentária detalhadas no início do estudo e apresentavam-se saudáveis. Consultas para acompanhamento médico e dentário foram realizadas com a periodicidade de 3 anos. A cada nova consulta tomadas radiográficas de toda a boca eram realizadas e os exames avaliados por 2 estudantes do segundo ano, quanto a presença de tratamento endodôntico e periodontite apical crônica. Os dentes foram classificados como tendo tratamento endodôntico quando da presença de material radiopaco no interior do canal radicular e com periodontite apical quando exibiam rarefações ósseas periapicais  $\geq 2$  mm e ausência da integridade de lâmina dura. Informações relacionadas a relação do número de lesões de origem endodôntica diagnosticadas por ano, o momento do diagnóstico de doença coronariana, nível de instrução, rendimento salarial, índice de massa corporal, demais alterações sistêmicas, níveis de colesterol e triglicérides e o número total de dentes foram coletadas de cada participante. Dos 1158 pacientes envolvidos no estudo, estavam disponíveis para análise dados de 708 participantes. A média de idade no início do estudo era de 47,4 anos, o número médio de visitas foi de 7,1 (variando entre 2 a 11 visitas) e o tempo médio de acompanhamento foi de 24 anos (máximo de 32 anos). Um total de 250 participantes (35,3%) apresentava uma ou mais lesões de origem endodôntica e 166 participantes (23,4%) receberam o diagnóstico de doença coronariana. A proporção de pacientes apresentando novas lesões periapicais foi maior entre aqueles de maior idade, com maior perda óssea, com um ou mais dentes tratados endodonticamente, com um ou mais dentes com lesão periapical ou com o valor do índice de massa corporal mais elevado. A relação do número de lesões diagnosticadas em função da idade diminuiu com o aumento da idade, dos 278 participantes com idade  $\leq 45$  anos no início do estudo, 74 (27%) apresentavam uma ou mais lesões de origem endodôntica, comparados a 176 (41%) dos 430 participantes com mais de 45 anos. Entre os participantes mais jovens, a porcentagem de indivíduos com diagnóstico de doença coronariana foi maior naqueles com maior número de novos casos de lesão periapical diagnosticados, o oposto foi observado entre os participantes de maior idade. Testes estatísticos revelaram a existência de associação entre o número de lesões periapicais diagnosticadas por ano e o risco para doença coronariana entre os participantes com idade inferior a 40 anos.



Bahrani-Mougeot et al. (2008) compararam métodos convencionais bioquímicos utilizados em laboratórios de microbiologia com métodos de biologia molecular na identificação de bactérias orais em amostras de sangue. Foram envolvidos no estudo 30 pacientes submetidos a extrações dentárias. Os critérios de exclusão incluíam uso de antibióticos sistêmicos no período de duas semanas antes do início do estudo, presença de doença infecciosa, pacientes imunocomprometidos, celulite facial e histórico de manipulação dos tecidos gengivais 1 hora antes do estudo. A primeira coleta de sangue (20 mL) foi retirada antes dos procedimentos cirúrgicos e serviu com referência inicial para avaliação das bacteremias. Novas amostras (20 mL) foram obtidas nos intervalos de 2 e 5 minutos após o início das exodontias e 20, 40 e 60 minutos após a conclusão do procedimento cirúrgico. A identificação bacteriana foi realizada por meio de análises bioquímicas e análise do seqüenciamento do gene 16S rRNA. Os resultados da comparação realizada entre os 2 métodos para cada espécie bacteriana foi definido como: “sim” (mesma espécie), “um pouco” (mesmo gênero mais de espécie diferente) e “nenhum” (gênero diferente). Culturas positivas pós-cirúrgicas foram selecionadas de 22 participantes e subcultivadas. Ao todo, 58 isolados bacterianos foram analisados por ambos os métodos de identificação, desses 10 (17%) pertenciam a mesma espécie, 32 (55%) pertenciam ao mesmo gênero mais a espécies diferentes e 16 (28%) eram de gêneros diferentes. Ampla variedade de espécies bacterianas foi identificada. A adoção do método de biologia molecular resultou na identificação de 40 espécies bacterianas, 31 espécies foram identificadas com o emprego do teste bioquímico.

Caplan et al. (2009) avaliaram a relação entre a presença de tratamento endodôntico e a ocorrência de alterações coronarianas. Dados retirados da avaliação odontológica de 6651 indivíduos, realizada durante levantamento epidemiológico que analisou os fatores determinantes para a ocorrência de aterosclerose e o seu efeito sobre a morbidade e mortalidade, foram analisados. Todos os participantes tiveram sua condição bucal avaliada por meio de questionários e exames clínicos. Exames radiográficos não foram realizados. O diagnóstico das alterações coronarianas foi obtido através do relato dos próprios pacientes e dos registros hospitalares. Participantes submetidos a procedimento de revascularização das coronárias ou com sinais eletrocardiográficos de infarto do miocárdio antes da avaliação dentária foram diagnosticados como tendo alteração

coronariana. Não foi incluída na análise qualquer alteração observada após o exame dentário. Os participantes foram questionados quanto à presença e o número de tratamentos endodônticos. Entre os 6651 participantes envolvidos na pesquisa, 395 (5,9%) apresentavam alteração cardíaca. Ausência de tratamento endodôntico foi observada em 3356 participantes (50,4% - grupo 0), 1432 reportaram ter apenas 1 dente tratado endodonticamente (21,5% - grupo 1) e 1863 (28,0% - grupo 2) tinham 2 ou mais dentes com histórico de terapia endodôntica. Com relação aos aspectos sócio-demográficos, participantes relatando ausência de tratamento endodôntico apresentaram os menores níveis de formação educacional e rendimento salarial. Neste grupo foram observadas as piores condições de higiene bucal, com maior número de superfícies dentárias cariadas, elevadas perdas de inserção e profundidade de sondagem. Aproximadamente, 7,0% das alterações coronarianas foram observadas entre os participantes sem tratamento endodôntico com até 24 dentes, assim como maior número de casos de diabetes e hipertensão arterial. Entre os indivíduos com 25 ou mais dentes, os participantes com histórico de 2 ou mais dentes tratados apresentaram maior prevalência de alterações coronarianas quando comparados aos indivíduos sem histórico de intervenção endodôntica.

Friedlander et al. (2010) estudaram pacientes com ateromas na artéria carótida evidenciados radiograficamente, ou seja, pacientes que apresentam elevada probabilidade de aterosclerose (doença inflamatória crônica caracterizada pela formação de ateromas – placas compostas especialmente por lípidos e tecido fibroso - dentro dos vasos sanguíneos, levando à diminuição do diâmetro do vaso, podendo chegar à obstrução total do mesmo). Os autores analisaram a incidência de infecções dentária crônicas em pacientes com e sem ateromas na carótida. Foi verificado que os pacientes que apresentavam ateromas evidenciados radiograficamente apresentaram incidência mais elevada de infecções dentárias crônicas que os pacientes sem a presença radiográfica dos ateromas.

Cotti et al. (2011) considerando que as infecções dentárias podem predispor à doença cardiovascular, avaliaram se pacientes sem fatores de risco cardiovasculares e com periodontite apical estavam mais expostos aos fatores patogênicos da aterosclerose. Desta forma, os pacientes foram submetidos a exame dentário e exame cardiológico completo (exame físico, eletrocardiograma, ecocardiografia, e mensuração da reserva do fluxo endotelial (EFR), além dos

seguintes exames laboratoriais: interleucinas -1, -2, e -6 (IL-1, IL-2, IL-6), fator de necrose tumoral alfa e dimetilarginina assimétrica (ADMA), um componente natural do plasma sanguíneo humano. Os resultados mostraram que os pacientes com periodontite apical apresentaram maiores concentrações sanguíneas de IL-1, IL-2, IL-6, e ADMA e uma significativa redução do EFR. Os autores puderam concluir que níveis aumentados de ADMA, sua relação com baixos níveis de EFR e níveis aumentados de IL-2 podem sugerir a existência de uma disfunção endotelial inicial em adultos jovens com periodontite apical.

# 3 PROPOSIÇÃO



### **3 PROPOSIÇÃO**

O presente estudo teve como objetivo avaliar em estudos longitudinais a influência da infecção endodôntica com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.



## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

O modelo de investigação adotado neste trabalho baseou-se em protocolos de estudos clínicos com base em evidência a partir de uma revisão sistemática. (GREENHALGH, 2001; GLASZIOU, 2001; SIWEK et al., 2002; MCINTOSH et al., 2004; GIANNOTTI, 2004; LYMAN; KUDERER, 2005).

### 4.1 ESTRATÉGIA DE ESTUDO

O trabalho foi realizado a partir da análise em estudos longitudinais, valendo-se de uma revisão sistemática quantitativa de várias investigações. Selecionou-se desta maneira estudos prospectivos frente à influência da infecção endodôntica no desenvolvimento das alterações cardiovasculares. Para tanto, empregou-se fontes de catalogação bibliográfica identificadas eletronicamente pela MEDLINE e *Cochrane Collaboration*. 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>), no período entre o ano de 1966 até 02 de dezembro de 2012, em várias combinações de palavras-chave, conforme descrito abaixo:

1. cardiovascular diseases OR
2. coronary heart disease OR
3. periapical lesion OR
4. periapical disease OR
5. endodontic infection OR
6. root canal infection

Os artigos relacionados pela busca eletrônica foram selecionados, por dois revisores independentes, avaliando os critérios de inclusão e exclusão. Quando as informações contidas nos títulos e resumos foram insuficientes, os artigos na

íntegra foram avaliados pelos mesmos revisores, com os mesmos critérios.

## 4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os revisores analisaram todos os estudos selecionados e determinaram os critérios de inclusão e exclusão, conforme as **Tabelas 1 e 2**. A **Tabela 3** evidencia os estudos excluídos com análise em evidência científica, bem como as razões para a rejeição.

**Tabela 1** - Critérios de inclusão dos estudos

---

1. Estudos *in vivo*
  2. Desenvolvidos em humanos
  3. Prospectivos
  4. Estudos publicados em idioma Inglês
  5. Relacionados à influência da infecção endodôntica no desenvolvimento de doenças cardiovasculares
- 

**Tabela 2** - Critérios de exclusão dos estudos

---

1. Estudos *in vitro*
  2. Desenvolvidos em animais
  3. Estudos retrospectivos
  4. Trabalhos de revisão de literatura
  5. *Cases Reports*
  6. Trabalhos com ausência de resumo
  7. Estudo em idioma de origem não inglesa
  8. Ausência de relação com a influência da infecção endodôntica no desenvolvimento de doenças cardiovasculares
  9. Trabalhos em dentes decíduos
-



**Tabela 3** - Estudos excluídos com análise em evidência científica

Estudos excluídos		Razões para exclusão
1.	Prpić et al. Coll Antropol, 2012	8
2.	King et al. J Orofac Pain, 2012	8
3.	Neil et al. Heart, 2012	8
4.	Lipski et al. J Can Dent Assoc, 2012	5
5.	Beltrame et al. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2012	8, 9
6.	Mylona et al. J Clin Microbiol, 2012	5
7.	Paschoalino et al. Gen Dent, 2012	5, 8
8.	Wisniewska-Spychala et al. Med Sci Monit, 2012	8
9.	Brilhante Wolle et al. J Endod, 2012	2
10.	Wilbrand et al. J Endod, 2011	5
11.	Segura-Egea et al. J Endod, 2011	3
12.	Adeyemo et al. Community Dent Health, 2011	8
13.	Kolega et al. J Vasc Res, 2011	2
14.	Zoellner. Semin Thromb Hemost, 2011	4
15.	Pace et al. J Endod, 2011	5
16.	Somma et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2011	4
17.	Ivanović et al. Srp Arh Celok Lek, 2010	7
18.	Igawa et al. Int J Dermatol, 2011	3, 8
19.	Akar et al. Clin J Am Soc Nephrol, 2011	4, 8
20.	Morimoto et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010	8
21.	Pizzo et al. Eur J Intern Med, 2010	4
22.	Plicht & Erbel. Herz, 2010	7
23.	Segura-Egea et al. J Endod, 2010	3
24.	Nayak et al. Indian J Dent Res, 2010	8
25.	Cotti et al. Int J Cardiol, 2011	4
26.	Colbert et al. Br J Oral Maxillofac Surg 2011	5
27.	Valle-Caballero et al. Infect Disord Drug Targets, 2010	4

Continuação **Tabela 3** - Estudos excluídos com análise em evidência científica

Estudos excluídos	Razões para exclusão
28. Divya et al. Br Dent J 2010	5
29. Kansu et al. Dentomaxillofac Radiol, 2009	8
30. Coutinho et al. Spec Care Dentist, 2009	8
31. Corotti et al. Arch Oral Biol, 2009	2
32. Sanchez-Rodriguez et al. Bol Asoc Med P R, 2008	4
33. Rosado et al. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2009	5
34. Gianni et al. Blood Coagul Fibrinolysis, 2009	5
35. Ruskin et al. J Oral Maxillofac Surg, 2009	6
36. Armas et al. Int Endod J, 2008	5
37. Serefhanoglu et al. Quintessence Int, 2008	5
38. Zadik et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008	8
39. Olsen. Transfus Apher Sci, 2008	4
40. Akpunonu et al. Geriatrics, 2008	4
41. Marković et al. Med Pregl, 2007	7
42. Sener et al. Clin Oral Investig, 2009	8
43. Inoue et al. Clin Rheumatol, 2008	8
44. Wu et al. Spec Care Dentist, 2008	3
45. Wilson et al. J Am Dent Assoc, 2008	4
46. Morimoto et al. J Oral Maxillofac Surg, 2008	6
47. Ojehanon & Akhionbare. Niger J Clin Pract, 2007	8
48. Jaju et al. Indian J Dent Res, 2007	8
49. Lambrecht. Quintessence Int, 2007	4
50. Deppe et al. J Craniomaxillofac Surg, 2007	8
51. Krennmair et al. Oral Health Prev Dent, 2007	8
52. Sem autor. J N J Dent Assoc, 2007	6
53. Wilson et al. J Am Dent Assoc, 2007	4
54. Butler et al. Aust Dent J, 2007	5

Continuação **Tabela 3** - Estudos excluídos com análise em evidência científica

Estudos excluídos	Razões para exclusão
55. Stypułkowska et al. Wiad Lek, 2002	7
56. Wilson et al. Circulation, 2007	4
57. Tahmassebi & Paterson. Int J Paediatr Dent, 2007	5
58. Misthos et al. J Oral Maxillofac Surg, 2007	8
59. Rankin. J Endod, 2007	5
60. Magremanne et al. Rev Stomatol Chir Maxillofac, 2006	5, 7
61. Pasqualotto & Denning. Clin Microbiol Infect, 2006	4
62. Ricci et al. Ann Thorac Surg, 2006	6
63. Brincat et al. Int Endod J, 2006	4
64. Goolamali et al. J R Soc Med, 2006	6
65. Rallis et al. Gen Dent, 2006	5
66. Karhunen et al. J Dent Res, 2005	1
67. Maimon et al. Chest, 2005	6
68. Marx et al. J Oral Maxillofac Surg, 2005	8
69. Macan et al. Lijec Vjesn, 2005	4, 7
70. Kazanci et al. J Child Neurol, 2005	5
71. Edds et al. J Endod, 2005	8
72. Chambers & McGovern. Palliat Med, 2004	6
73. Goymerac & Woollard. Gen Dent, 2004	4
74. Băncescu & Băncescu. Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol, 2003	6, 7
75. Cleaton-Jones et al. SADJ, 2004	2, 8, 9
76. West. Dent Today, 2004	4
77. Ayadi et al. Arch Inst Pasteur Tunis, 1999	7
78. Bender & Bender. J Endod, 2003	4, 8
79. Liu et al. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2003	7, 8
80. Lund et al. Int J Oral Maxillofac Surg, 2002	8
81. López et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002	8

Continuação **Tabela 3** - Estudos excluídos com análise em evidência científica

Estudos excluídos	Razões para exclusão
82. Staaks et al. N Engl J Med, 2002	6
83. Jansma & Vissink. Ned Tijdschr Tandheelkd, 1998	4, 7
84. Sambrook. Ann R Australas Coll Dent Surg, 2000	4, 5, 6
85. Wahlgren et al. J Pathol, 2001	1, 8
86. Ehrmann. Aust Endod J, 2000	6
87. Ngeow et al. J Ir Dent Assoc, 2000	5
88. Murray et al. Int Endod J, 2000	4
89. Bate et al. Int Endod J, 2000	8
90. Huang et al. Clin Exp Rheumatol, 2000	5
91. Ilgenli et al. Periodontal Clin Investig, 1999	5
92. Merten et al. Mund Kiefer Gesichtschir, 1999	7, 8
93. Tar et al. Fogorv Sz, 1999	7
94. Chevalet et al. Presse Med, 1999	5, 7
95. Shahgoli et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1999	5
96. Ziegler et al. Mund Kiefer Gesichtschir, 1998	7
97. Voci et al. Am J Cardiol, 1998	8
98. Frank et al. Ann Thorac Surg, 1998	5
99. Lorber. Stroke, 1998	6
100. Mohammadi et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1997	5
101. Grau et al. Stroke, 1997	3
102. Voci et al. Cardiologia, 1997	7
103. Martin et al. Br Dent J, 1997	3
104. Dhanrajani et al. Indian J Dent Res, 1997	5
105. Wappler et al. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1997	4, 7
106. Terezhalmay et al. Ann Thorac Surg, 1997	3
107. Grad. Alpha Omegan, 1997	6
108. Kilmartin & Barry. Br J Ophthalmol, 1996	6

Continuação **Tabela 3** - Estudos excluídos com análise em evidência científica

Estudos excluídos	Razões para exclusão
109. Lavelle. Endod Dent Traumatol, 1996	4
110. Schulman & Owens. J Clin Pediatr Dent, 1996	5
111. Ferrera et al. Am J Emerg Med, 1996	6
112. Krennmair et al. Wien Klin Wochenschr, 1996	7
113. Lacassin et al. Eur Heart J, 1995	8
114. Bonapart et al. J Oral Maxillofac Surg, 1995	6
115. Russo et al. Arthritis Rheum, 1995	8
116. Tighe et al. J Nucl Med, 1994	5
117. Whyman & MacFadyen, Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994	5
118. Debelian et al. Endod Dent Traumatol, 1994	4
119. Meehan et al. Spec Care Dentist, 1994	5
120. Lombardi et al. J Oral Pathol Med, 1993	4
121. Cone. Br J Hosp Med, 1993	6
122. Hay. N Z Dent J, 1993	6
123. Bilge et al. Ann Dent, 1992	8
124. Wang. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 1991	6, 7
125. Zivković. Stomatol Glas Srb, 1990	5, 7
126. Abbott et al. Aust Dent J, 1990	5
127. Hansen et al. S D J Med, 1989	5
128. Pignat et al. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord), 1989	5, 7
129. Kirch et al. Zahnarztl Mitt, 1988	6, 7
130. Jean et al. Rev Fr Endod, 1988	6, 7
131. Kirch et al. Med Klin (Munich), 1988	6, 7
132. Zachariades et al. J Oral Maxillofac Surg, 1988	6
133. Boenning et al. Pediatr Infect Dis J, 1988	6
134. Prati et al. Minerva Stomatol, 1987	6, 7
135. Sollmann et al. Reg Anaesth, 1987	5, 6

Continuação **Tabela 3** - Estudos excluídos com análise em evidência científica

Estudos excluídos	Razões para exclusão
136. Thaller et al. Am Fam Physician, 1987	4
137. Iaroshenko et al. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med, 1987	6, 7
138. Bender & Montgomery. J Endod, 1986	6
139. Kilmartin & Munroe. J Can Dent Assoc, 1986	6
140. Phelps & Jacobs. JAMA, 1985	6
141. Mansur et al. Arq Bras Cardiol, 1984	6, 7
142. Crawford & Russell. J Med Microbiol, 1983	8
143. Seymour. Br Dent J, 1983	6
144. Harty. Br Dent J, 1983	6
145. McGowan. Int Endod J, 1982	6
146. Descrozailles et al. Actual Odontostomatol (Paris), 1981	6, 7
147. Fustini & Montanari. Minerva Stomatol, 1981	6, 7
148. Najzar-Fleger & Njemirovskij. Acta Stomatol Croat, 1981	6, 7
149. Valachovic & Hargreaves. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1979	4, 5
150. Palank et al. Am J Cardiol, 1979	5
151. Krekeler & Schilli. Dtsch Zahnarztl Z, 1979	5, 7
152. Sem autor. N Engl J Med, 1978	6
153. Yoshida et al. Rinsho Shinkeigaku, 1978	6, 7
154. Herd. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1978	4
155. Levitan. Tex Dent J, 1978	6
156. Ehrmann. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1977	6
157. Morse et al. J Am Dent Assoc, 1977	4
158. Wood. Alumni Bull Sch Dent Indiana Univ, 1977	6
159. Sem autor. Schweiz Rundsch Med Prax, 1976	6
160. Herd. Aust Dent J, 1976	3
161. Rogers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1976	4
162. Nazarian et al. J Thorac Cardiovasc Surg, 1976	5

Continuação **Tabela 3** - Estudos excluídos com análise em evidência científica

Estudos excluídos	Razões para exclusão
163. Descrozailles. Rev Odontostomatol (Paris), 1975	6, 7
164. Mejàre. Odontol Revy, 1975	8
165. Ryan & Ryan. Postgrad Med, 1974	6
166. Langdon. Br Dent J, 1974	6
167. Latronica & Shukes. J Oral Surg, 1973	6
168. Eriksen. Scand J Dent Res, 1973	6
169. Taguchi. Shikwa Gakuho, 1972	6, 7
170. Hattiyasy. Acta Morphol Acad Sci Hung, 1972	6
171. Watanuki. Shikwa Gakuho, 1971	6, 7
172. Pratesi. Med Welt, 1969	6, 7
173. Recant & Lipman. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1969	6
174. Descrozailles et al. Rev Stomatol Chir Maxillofac, 1969	6, 7
175. McGowan. Br Dent J, 1968	6
176. Henny. Int Dent J, 1968	6
177. Conterno et al. Arch Sci Med (Torino), 1967	6, 7
178. Okada et al. Arch Oral Biol, 1967	6
179. Smith et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1967	6
180. Pomprians-Miniac. Rev Fr Odontostomatol, 1966	6, 7
181. Schnüriger. Schweiz Med Wochenschr, 1966	6, 7
182. Gould & Sperber. Am Heart J, 1966	6

Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>

ESMADE DE CUIA



## 5 RESULTADOS



## 5 RESULTADOS

A **Tabela 4** exhibe os estudos incluídos que permitiram a análise da influência da infecção endodôntica no desenvolvimento das alterações cardiovasculares. Assim, alguns aspectos importantes dos estudos foram considerados, entre os quais incluem: tamanho da amostra, faixa etária, história de saúde pregressa, método de diagnóstico da periodontite apical, método de diagnóstico da doença cardíaca, presença dos fatores de risco, tempo de acompanhamento e resultados observados.

A busca apresentou 191 artigos relacionados, sendo que destes, 31 artigos eram de revisão de literatura, 58 artigos relacionavam-se com estudos *in vivo* (humanos ou animais), 37 estudos eram relatos de casos clínicos, e 2 incluíam estudos *in vitro*. Dos 58 estudos *in vivo*, 9 estudos satisfizeram os critérios de inclusão, o que possibilitou a análise dos dados. A impossibilidade da combinação de resultados causada pelas diferenças metodológicas dos estudos não possibilitou a realização da meta-análise.

A **Figura 1** exemplifica o delineamento do processo de distribuição dos artigos para a revisão sistemática.

**Tabela 4 - Estudos incluídos que permitiram a análise da influência da infecção endodôntica no desenvolvimento das alterações cardiovasculares.**

Referência	n	Faixa Etária / Gênero	Histórico médico	Diagnóstico da PA	Diagnóstico da DCV	Fatores de risco para DCV	Tempo de acompanhamento	Resultado
Cotti <i>et al.</i> , (2011)	40 (20 GE e 20 GC)	20 – 40 anos (H)	Ausência de alteração sistêmica	Exame radiográfico (RPA e RP)	Eletrocardiograma , ecocardiograma, pressão arterial, marcadores inflamatórios, nível plasmático de ADMA e função endotelial	Ausência de fatores de risco	-	Não foi observada alteração cardiovascular nos pacientes estudados. Níveis de ADMA foram inversamente correlacionados com a função endotelial. Pacientes com PA apresentaram maiores concentrações no sangue de IL- 1, IL-2, IL-6 e ADMA e significativa redução da função endotelial
Friedlander <i>et al.</i> , (2010)	72 (36 GE e 36 GC)	≥ 40 anos (H e M)	Ateroma em artéria carótida	Exame radiográfico (RPA) (índice de Matilla)	Ultrassonografia	Tabagismo, hipertensão, diabetes do tipo II e hiperlipidemia	-	Pacientes com ateromas apresentaram condição bucal inferior quando comparados aos pacientes do grupo controle, principalmente no que se refere à doença periodontal
Caplan <i>et al.</i> , (2009)	6651	(H)	-	Questionário e exame clínico	Questionário e exame médico	Tabagismo, IMC, diabetes, hipertensão e lipidemia	-	Pacientes apresentando 25 ou mais dentes e história de tratamento endodôntico apresentaram maior prevalência de DCV
Willershausen <i>et al.</i> , (2009)	250 (125 GE e 125 GC)	50 – 82 anos	Infarto agudo do miocárdio	Questionário, exames clínico e radiográfico (RPA, RP e TC)	Pressão arterial, nível de glicose, hemoglobina glicosilada, hemoglobina, colesterol LDL, triglicédeos, leucócitos, creatinina fosfoquinase, fibrinogênio, proteína C reativa e desnível no segmento ST	Tabagismo, IMC, diabetes, hipertensão e história familiar	-	Pacientes com histórico de infarto agudo do miocárdio apresentaram condição bucal desfavorável, com elevado número de dentes ausentes, reduzida porcentagem de dentes tratados endodenticamente, significativa quantidade de dentes com PA e altos valores para o exame de profundidade de sondagem

Legendas: PA: periodontite apical; DCV: doença cardiovascular; GE: grupo experimental; GC: grupo controle; H: homens; M: mulheres; RPA: radiografia panorâmica; RP: radiografia periapical; TC: tomografia computadorizada; ADMA: dimetilarginina assimétrica; IMC: índice de massa corporal.

Continuação Tabela 4. Estudos incluídos que permitiram a análise da influência da infecção endodôntica no desenvolvimento das alterações cardiovasculares.

Referência	n	Faixa Etária / Gênero	Histórico médico	Diagnóstico da PA	Diagnóstico da DCV	Fatores de risco para DCV	Tempo de acompanhamento	Resultado
Oikarinen <i>et al.</i> , (2010)	176 (88 GE e 88 GC)	Média de 48 anos (H e M)	Angina de peito e infarto agudo do miocárdio	Exame radiográfico (RPA) (índice de Matilla)	Desnível do segmento ST, contagem de células sanguíneas da série branca, níveis de glicose e colesterol	Diabetes, hiperlipidemia, tabagismo, hipertensão e IMC.	-	Pacientes com angina de peito e infarto agudo do miocárdio apresentaram alta necessidade de extrações dentárias, elevados números de PA, lesões de furca e perda óssea vertical
Frisk (2007)	491	38 – 84 anos (M)	-	Exame radiográfico (RP)	-	-	30 anos	Não foi observada associação entre a PA e a DCV
Caplan <i>et al.</i> , (2006)	708	Média de 47 anos (H)	Ausência de alteração sistêmica	Exames clínico e radiográfico	-	Tabagismo, diabetes, hipertensão, IMC, triglicérides e colesterol	32 anos	Associação entre o diagnóstico de PA e o risco de DCV foi observada nos participantes com idade $\leq$ 40 anos. Nesta faixa etária, o diagnóstico de DCV foi realizado 1,4 vezes mais cedo
Frisk <i>et al.</i> , (2003)	1056	38 – 84 anos (M)	Angina de peito e infarto agudo do miocárdio	Questionário e exames clínico e radiográfico (RPA)	Questionário, dor no peito, aumento da atividade da transaminase e eletrocardiograma	Diabetes, hipertensão, colesterol, triglicérides, IMC, tabagismo e alcoolismo	1 ano	Não foi observada associação entre a presença da PA e dentes tratados endodonticamente com a ocorrência de DCV
Jansson <i>et al.</i> , (2002)	1393	18 – 65 anos (H e M)	-	exames clínico e radiográfico (RP)	-	Tabagismo	26 anos	Observou-se correlação entre a saúde bucal deficiente e um aumento no risco de mortalidade

Legendas: PA: periodontite apical; DCV: doença cardiovascular; GE: grupo experimental; GC: grupo controle; H: homens; M: mulheres; RPA: radiografia panorâmica; RP: radiografia periapical; TC: tomografia computadorizada; ADMA: dimetilarginina assimétrica; IMC: índice de massa corporal.

(Continuação)

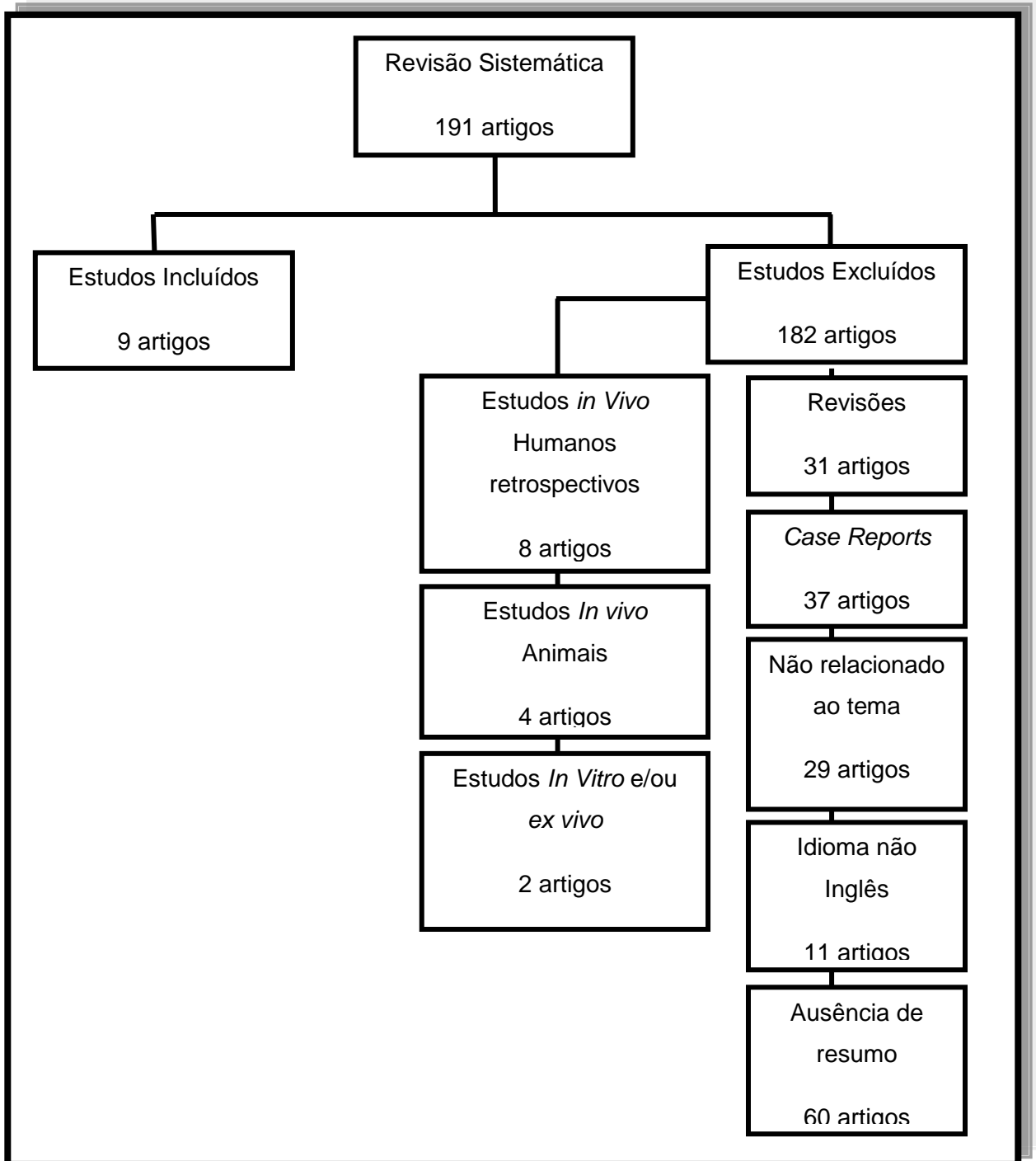


Figura 2 - Distribuição dos artigos para a revisão sistemática.

# 6 DISCUSSÃO



## 6 DISCUSSÃO

O modelo de metodologia que envolveu a revisão sistemática, em que foi avaliada em estudos longitudinais a influência da infecção endodôntica com o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, mostrou poucos estudos com nível de evidência para uma adequada correlação. Nos 191 artigos relacionados, 33 artigos eram de revisão de literatura, 58 artigos desenvolvidos *in vivo* (humanos ou animais), e destes apenas 9 estudos satisfizeram os critérios de inclusão. A combinação de resultados foi impossibilitada devido às diferenças de metodologias, o que inviabilizou o desenvolvimento da meta-análise.

Estudos sistemáticos em busca de evidência científica têm sido priorizados para tomadas de decisões clínicas. Todavia, muita dificuldade tem sido encontrada em decorrência dos desenhos iniciais e da ausência de padronização de protocolos clínicos terapêuticos. A aplicação dos resultados clínicos com evidência constitui uma relevante expectativa nas revisões sistemáticas. (LAW; MESSER, 2004; KOJIMA et al., 2004; SATHORN; PARASHOS; MESSER, 2007; ESTRELA et al., 2007, 2009).

É essencial destacar que a revisão sistemática parte de uma questão clínica que direciona para uma solução aceitável e sedimentada. Vários estudos têm mostrado conclusões concordantes e discordantes, o que vem sendo questionado. O caminho mais coerente direciona à pesquisa com evidências, particularmente frente à extraordinária quantidade de informações (Anexo 1). (ESTRELA et al., 2007, 2009).

Alguns fatores foram decisivos ao desfecho dos estudos, e frente à análise crítica dos dados encontrados, observaram-se aspectos importantes, os quais incluíram: o tamanho da amostra, a faixa etária, a presença de história de saúde pregressa, o método de diagnóstico da periodontite apical, o método de diagnóstico da doença cardíaca, a presença dos fatores de risco, o tempo de acompanhamento e os resultados descritos.

A questão clínica envolvendo a influência da infecção endodôntica com o desenvolvimento das alterações cardiovasculares implica em vários aspectos de

reflexão, que dentro da limitação do modelo de estudo, deve-se tomar cuidado na interpretação dos resultados, a ponto de não se subestimar a possibilidade de ocorrência ou de se padronizar medidas profiláticas frequentes. Assim, torna-se oportuno ao método empregado e rotina científica verificar a validade dos estudos incluídos que buscaram subsidiar esta discussão científica, que muitas vezes necessitam ser resguardados devido a embasamento com evidência.

A partir de uma revisão envolvendo estes aspectos, Spolidório et al. (2010) discutiram os mecanismos biológicos pelos quais a doença periodontal e periapical podem estar diretamente associadas às doenças cardíacas. Estes mecanismos embora não sejam totalmente conhecidos alguns princípios da teoria da infecção focal estão sendo revividos sob a luz de pesquisas que mostraram ligações entre patologias bucais e sistêmicas. Humphrey et al. (2008) sugerem os seguintes mecanismos biológicos para esta correlação: infecção crônica (periodontal ou periapical) resultando em um estado inflamatório crônico sistêmico; aumento da ativação plaquetária; bacteremia intermitente associada com doença periodontal ou periapical e seu papel no estado inflamatório crônico; associação entre formação de ateromas associados à exposição a patógenos periodontais e periapicais.

Neste contexto clínico, alguns estudos encontraram correlação positiva entre a doença periodontal e as doenças coronarianas. (SOCRANSKY; HAFFAJEE, 1994; MATTILA et al., 1995, 1993, 2000; HARASZTHY, 2000; O'REILLY; CLAFFEY, 2000, GENCO; OFFENBACHER; BECK, 2001; WEIDLICH et al., 2008; HUMPHREY et al., 2008).

A análise dos estudos envolvendo o questionamento em foco e a metodologia adotada, não permitiu uma efetiva associação. (COTTI et al., 2011; FRIEDLANDER et al., 2010; OIKARINEN et al., 2009; CAPLAN et al., 2009; WILLERSHAUSEN et al., 2009; FRISK, 2007; CAPLAN et al., 2006; FRISK et al., 2003; JANSSON; LAVSTEDT; FRITHIOF, 2001, 2002).

Debelian, Olsen e Tronstad (1994) verificaram que a complexa microbiota da cavidade bucal pode ser disseminada no organismo através da corrente sanguínea. Em pacientes sadios estes microrganismos são controlados pelo sistema imunológico, porém em pacientes com doenças vasculares ou problemas nas válvulas cardíacas esta bacteremia pode levar a endocardite bacteriana e outras doenças sistêmicas, tais como abscessos cerebrais e infecções hematológicas.

Debelian, Olsen e Tronstad (1995) analisaram a incidência de bacteremias após a realização do tratamento endodôntico em dentes com periodontite apical, e se os microrganismos apresentam o canal radicular como fonte primária da infecção. Testes bioquímicos e antibiogramas utilizados para análise e identificação microbianas, revelaram cepas do mesmo perfil genético no sangue e no canal radicular. Frisk et al. (2003, 2007) analisando a possibilidade de associação entre dentes com tratamento endodôntico e a doença cardíaca coronariana verificaram ausência de correlação positiva. Caplan et al. (2006) avaliaram se pacientes com lesões periapicais de origem endodôntica apresentam maior probabilidade de desenvolver doenças coronarianas. A relação do número de lesões diagnosticadas em função da idade diminuiu com o aumento da idade; dos 278 participantes com idade  $\leq 45$  anos no início do estudo, 74 (27%) apresentavam uma ou mais lesões de origem endodôntica, comparados a 176 (41%) dos 430 participantes com mais de 45 anos. Entre os participantes mais jovens, a porcentagem de indivíduos com diagnóstico de doença coronariana foi maior naqueles com maior número de novos casos diagnosticados de lesão periapical, o oposto foi observado entre os participantes de maior idade. Testes estatísticos revelaram a existência de associação entre o número de lesões periapicais diagnosticadas por ano e o risco para doença coronariana entre os participantes com idade inferior a 40 anos. Willershausen et al. (2009) verificaram a presença de correlação positiva entre infarto agudo de miocárdio com pacientes com estado dentário desfavorável (infecção de origem dentária). Oikarinen et al. (2009) investigaram o potencial associação entre doença coronariana e doenças infecciosas dentárias detectáveis por radiografias. Os resultados direcionaram a não considera-los como indicativos de uma relação causal, especialmente tendo em conta que o diagnóstico de periodontite foi baseado apenas em um exame radiográfico. O verdadeiro impacto de infecções orais sobre doença coronariana deve ser examinado em um estudo prospectivo clínico e intervencionista. Friedlander et al. (2010) analisaram a incidência de infecções dentária crônicas em pacientes com e sem ateromas na carótida. Foi verificado que os pacientes que apresentavam ateromas evidenciados radiograficamente apresentaram incidência mais elevada de infecções dentárias crônicas que os pacientes sem a presença radiográfica dos ateromas.



A partir do modelo de estudo, deveria se esperar uma real tomada de decisão clínica envolvendo a relação da periodontite apical com a doença coronariana. Todavia, devem-se considerar alguns cuidados com o tipo de estudo, devido aos distintos desenhos experimentais, e aos protocolos terapêuticos adotados.

Frente aos cuidados que merecem ser observados destacam-se: a relevância do problema; os critérios adotados na busca dos artigos, a seleção dos critérios de inclusão e exclusão, vieses de publicação, hierarquia dos estudos e critérios de análise. Estes aspectos valorizam a revisão sistemática bem como demonstram as possíveis limitações. Glenny et al. (2003) analisaram a qualidade das revisões sistemáticas publicadas dentro da odontologia. Diferentes fatores foram destacados em que necessitam ser melhorados: separação e análise dos estudos primários, a agregação dos dados e a análise da heterogeneidade, além da interpretação dos achados. Certamente que este estudo realça que a qualidade das revisões sistemáticas publicadas em odontologia deve ser aperfeiçoada.

Quando decisões clínicas futuras envolverem revisões sistemáticas torna-se essencial que estes estudos tenham relevância clínica, focados em questões importantes e desenvolvam uma metodologia transparente, bem delineada e reproduzível. Deve-se considerar as possíveis limitações que podem interferir em resultados de uma revisão sistemática, porém como parâmetro inicial para tomada de decisão este modelo de estudo parece ser essencial. Futuros estudos clínicos devem ser desenvolvidos buscando maiores esclarecimentos acerca da relação entre as doenças periapicais e as cardiovasculares, particularmente frente aos expressivos avanços das ciências básicas, como a biologia celular e molecular.

# 7 CONCLUSÕES



## 7 CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos, e respeitando-se as limitações da metodologia empregada, é possível concluir que:

A partir dos estudos longitudinais que satisfizeram os critérios de inclusão sobre a influência da infecção endodôntica no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, pode-se concluir que não houve homogeneidade dos protocolos clínicos empregados nos estudos incluídos, o que inviabilizou uma meta-análise. A partir da pequena quantidade de estudos incluídos, dos métodos utilizados, parece oportuno e necessário maior evidência para se estabelecer as possíveis relações entre estas duas doenças.



## REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS

- BAHRANI-MOUGEOT, F. K. et al. Identification of oral bacteria in blood cultures by conventional versus molecular methods. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 105, n. 6, p. 720-4, 2008.
- BAUMGARTNER, J. C.; HEGGERS, J. P.; HARRISON, J. H. Incidence of bacteremias related to endodontic procedures II. Surgical endodontics. **J Endod.**, v. 10, n. 3, p. 399-403, 1977.
- BAUMGARTNER, J. C.; HEGGERS, J. P.; HARRISON, J. W. The incidence of bacteremias related to endodontic procedures. I. Nonsurgical endodontics. **J Endod.**, v. 2, n. 5, p. 135-40, 1976.
- BECK, J. et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. **J Periodontol.** v. 67, n. 10, p. 1123-37, 1996.
- BEESON, P. B. Fashions in pathogenic concepts during the present century: Autointoxication, focal infection, psychosomatic disease, and autoimmunity. **Perspect Biol Med.**, v. 36, p. 13-23, 1992.
- BILLINGS, F. A. Chronic focal infection and their etiologic relations to arthritis and nephritis. **Arch Inter Med.**, v. 9, n. 4, p. 484-98, 1912.
- BILLINGS, F. A. Chronic focal infection as a causative factor in chronic arthritis. **JAMA**, v. 61, n. 11, p. 819-23, 1913.
- BILLINGS, F. A. Focal infection: Its broader application in the etiology of general disease. **JAMA**, v. 63, n. 11, p. 899-903, 1914.
- CAPLAN, D. J. Epidemiologic issues in studies of association between apical periodontitis and systemic health. **Endod Topi.**, v. 8, n. 1, p. 15-35, 2004.
- CAPLAN, D. J. et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. **J Dent Res.**, v. 85, n. 11, p. 996-1000, 2006.
- CAPLAN, D. J. et al. The relationship between self-reported history of endodontic therapy and coronary heart disease in the atherosclerosis risk in communities study. **J Am Dent Assoc.**, v. 140, n. 8, p. 1004-12, 2009.
- CECIL, R. L.; ANGEVINE, D. M. Clinical and experimental observations on focal infection, with an analysis of 200 cases of rheumatoid arthritis. **Ann Intern Med.**, v. 12, n. 5, p. 577-84, 1938.
- COTTI, E. et al. Association of endodontic infection with detection of an Initial lesion to the cardiovascular system. **JOE**, v. 37, n. 12, p. 1624-9, 2011.
- DE STEFANO, F. et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. **BMJ**, v. 306, n. 6879, p. 688-91, 1993.
- DEBELIAN, G. J.; OLSEN, I.; TRONSTAD, L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. **Endod Dent Traumatol.**, v. 11, n. 3, p. 142-9, 1995.

DEBELIAN, G. J.; OLSEN, I.; TRONSTAD, L. Systemic disease caused by oral microorganisms. **Endod Dent Traumatol.**, v. 10, n. 2, p. 57-65, 1994.

DOURADO, A. T. et al. Bacteriemia during endodontic treatment in relation to the technique of biomechanical preparation: randomized clinical Trial. **J Appl Oral Sci.**, v. 13, n. 4, p. 334-9, 2005.

ESTRELA, C. et al. Avaliação em estudos longitudinais da eficácia do hidróxido de cálcio sobre o *Enterococcus faecalis* em infecções endodônticas: revisão sistemática. **Rev Bras Odontol.**, v. 64, n. 1-2, p. 117-28, 2007.

ESTRELA, C. R. A. et al. Eficácia da clorexidina em infecções endodônticas: revisão sistemática. **Rev Bras Odontol.**, v. 66, n. 1, p. 133-41, 2009.

FRIEDLANDER, A. H. et al. 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.**, v. 109, n. 4, p. 615-21, 2010.

FRISK, F. Epidemiological aspects on apical periodontitis: studies based on the Prospective Population Study of Women in Goteborg and the Population Study on Oral Health in Jönköping, Sweden. **Swed Dent J Suppl.**, n. 189, p. 11-78, 2007.

FRISK, F. et al. Endodontic variables and coronary heart disease. **Acta Odontol Scand.**, v. 61, n. 5, p.257-62, 2003.

GENCO, R.; OFFENBACHER, S.; BECK, J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. **J Am Dent Assoc.**, v. 133, p. 14S-22S, 2001. Supplement.

GIANNOTTI, J. D. G. **Meta-análise de parâmetros genéticos de características de crescimento em bovinos de corte sob enfoques clássicos e bayesianos.** 2004. 86 f. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2004.

GIBBONS, R. V. Germs, Dr Billings, and the theory of focal infection. **Clin Infect Dis.**, v, 27, n. 3, p. 627-33, 1998.

GLASZIOU, P. **Systematic reviews in health care: a practical guide.** Cambridge: University Press, 2001.

GLENNY, A. M. et al. The assessment of systematic reviews in dentistry. **Eur J Oral Sci.**, v. 111, n. 2, p. 85-92, 2003.

GRAU, A. J. et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. **Stroke**, v. 35, n. 2, p. 496-501, 2004.

GREENHALGH, T. **How to read a paper: the basics of evidence based medicine.** 2. ed. London: BMJ Books, 2001.

HARASZTHY, V. I. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. **J Periodontol.**, v. 71, n. 10, p. 1554-60, 2000.

HEIMDAHL, A. et al. Detection and quantification by lysis-filtration of bacteremia after

different oral surgical procedures. **J Clin Microbiol.**, v. 28, n. 10, p. 2205-9, 1990.

HUMPHREY, L. L. et al. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. **J Gen Intern Med.**, v. 23, n. 12, p. 2079-86, 2008.

HUNTER, W. Oral sepsis as a cause of disease. **Br Med J.**, v. 28, n. 2, p. 215-6, 1900.

JANKET, S. J. et al. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 95, n. 5, p. 559-69, 2003.

JANSSON, L.; LAVSTEDT, S.; FRITHIOF, L. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. **J Clin Periodontol.**, v. 28, n. 8, p. 762-8, 2001.

JANSSON, L.; LAVSTEDT, S.; FRITHIOF, L. Relationship between oral health and mortality rate. **J Clin Periodontol.**, v. 29, n. 11, p. 1029-34, 2002.

JEFFCOAT, M. K. et al. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. **J Periodontol.**, v. 74, n. 8, p. 1214-8, 2003.

JOSHIPURA, K. J. et al. Poor oral health and coronary heart disease. **J Dent Res.**, v. 75, n. 9, p. 1631-6, 1996.

KARHUNEN, V. et al. Radiographic assessment of dental health in middle-aged men following sudden cardiac death. **J Dent Res.**, v. 85, n. 1, p. 89-93, 2006.

KINANE, D. F. et al. Bacteremia following periodontal procedures. **J Clin Periodontol.**, v. 32, n. 7, p. 708-13, 2005.

KOJIMA, K. et al. Success rate of endodontic treatment of teeth with vital and nonvital pulps. A meta-analysis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 97, n. 1, p. 95-9, 2004.

LAW, A.; MESSER, H. An evidence-based analysis of the antibacterial effectiveness of intracanal medicaments. **J Endod.**, v. 30, n. 10, p. 689-94, 2004.

LOCKHART, P. B. et al. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. **Circulation**, v. 117, n. 24, p. 3118-25, 2008.

LYMAN, G. H.; KUDERER, N. M. The strengths and limitations of meta-analyses based on aggregate data. **BMC**, v. 5, n. 14, p. 1-7, 2005.

MÁRTON, I. J. How does the periapical inflammatory process compromise general health? **Endod Top.**, v. 8, n. 1, p. 3-14, 2004.

MATTILA, K. J. et al. Age, dental infections, and coronary heart disease. **J Dent Res.**, v. 79, n. 2, p. 756-60, 2000.

MATTILA, K. J. et al. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with coronary artery disease. **Clin Infect Dis.**, v. 20, n.

3, p. 588-92, 1995.

MATTILA, K. J. et al. Dental infections and coronary atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 103, n. 2, p. 205-11, 1993.

MATTILA, K. J. et al., Association between dental health and acute myocardial infarction. **BMJ**, v. 298, n. 6676, p. 779-81, 1989.

MCINTOSH, H. M.; WOOLACOOT, N. F.; BAGNALL, A. M. Assessing harmful effects in systematic Reviews. **BMC**, v. 4, n. 19, p. 1-6, 2004.

MILLER, W. D. **The microorganisms of the human mouth**: the local and general diseases which are caused by them. Philadelphia: SS White, 1880. p. 274-342.

MURRAY, C. A.; SAUNDERS, W. P. Root canal treatment and general health: a review of the literature. **Int Endod J.**, v. 33, n. 1, p. 1-18, 2000.

NAIR, P. N. R. Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. **Periodontol 2000**, v. 13, n. 1, p. 121-48, 1997.

O'REILLY, P. G.; CLAFFEY, N. M. A history of oral sepsis as a cause of disease. **Periodontol 2000**, v. 23, p. 13-8, 2000.

OFFENBACHER, S. Periodontal diseases: Pathogenesis. **Ann Periodontol.**, v. 1, n. 1, p. 821-78, 1996.

OIKARINEN, K. et al. Infectious dental diseases in patients with coronary artery disease: an orthopantomographic case-control study. **JCDA**, v. 75, n. 1, p. 35-35E, 2009.

OLSEN, I. Update on bacteremia related to dental procedures. **Transfus Apher Sci.**, v. 39, n. 2, p. 173-8, 2008.

PALLASCH, T. J. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. **Dent Clin N Am.**, v. 47, n. 4, p. 665-79, 2003.

PALLASCH, T. J.; WAHL, M. J. Focal infection: new age or ancient history. **Endod Top**, v. 4, n. 1, p. 32-45, 2003.

REIMAN, H. A.; HAVENS, W. P. Focal infections and systemic disease: a critical appraisal. **JAMA**, v. 114, n. 1, p. 1-6, 1940.

ROBERTS, G. J. et al. Duration, prevalence and intensity of bacteremia after dental extractions in children. **Heart**, v. 92, n. 1, p. 1274-77, 2006.

RODA, R. P. et al. Bacteremia originating in the oral cavity: a review. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 13, n. 6, p. 355-62, 2008.

SATHORN, C.; PARASHOS, P.; MESSER, H. Antibacterial efficacy of calcium hydroxide intracanal dressing: a systematic review and meta-analysis. **Int Endod J.**, v. 40, n. 1, p. 2-10, 2007.



SAVARRIO, L. et al. Detection of bacteremias during non-surgical root canal treatment. **J Dent.**, v. 33, n. 4, p. 293-303, 2005.

SCANNAPIECO, F. A.; BUSH, R. B.; PAJU, S. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. **Ann Periodontol.**, v. 8, n. 1, p. 54-69, 2003.

SIQUEIRA JR., J. F. Endodontic infections: concepts, paradigms, and perspectives. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 94, n. 3, p. 281-93, 2002.

SIWEK, J. et al. How to write an evidence-based clinical review article. **Am Fam Physician.**, v. 65, n. 2, p. 258, 2002.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. **Periodontol 2000**, v. 5, p. 7-25, 1994.

SPOLIDORIO, D. M. P. et al. Invasão microbiana: infecção focal e a relação com aterosclerose. **Rev Odontol Bras Central**, v. 18, n. 48, p. 10-4, 2010.

TAKAI, S. et al. Incidence and bacteriology of bacteremia associated with various oral and maxillofacial surgical procedures. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v. 99, n. 3, p. 292-8, 2005.

TEREZHALMY, G. T. et al. Oral disease burden in patients undergoing prosthetic heart valve implantation. **Ann Thorac Surg.**, v. 63, n. 2, p. 402-4, 1997.

TONETTI, M. S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: na update on intervention trials. **J Clin Periodontol.**, v. 36, n. 10, p. 15-9, 2009. Supplement.

WEIDLICH, P. et al. Association between periodontal diseases end systemic diseases. **Rev Braz Oral Res.**, v. 22, n. 1, p. e32-43, 2008.

WILLERSHAUSEN, B. et al. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. **JOE**, v. 35, n. 5, p. 626-30, 2009.

XIAOJING, L. et al. Systemic diseases caused by oral infection. **Clin Microbiol Rev.**, v. 4, n. 13, p. 547-58, 2000.

# ANEXOS



## Anexo 1 – Colaboração Cochrane

### Passos recomendados pela Colaboração Cochrane para a realização de uma revisão sistemática

<p><b>1) Formulação da pergunta</b> - questões mal formuladas levam a decisões obscuras sobre o que deve ou não ser incluído na revisão. Assim uma pergunta bem formulada, onde são definidos os pacientes/doença e a intervenção é o passo inicial na realização da revisão sistemática.</p>
<p><b>2) Localização e seleção dos estudos</b> - não existe uma única fonte de busca de estudos. Para identificar todos os estudos relevantes teremos que utilizar as bases de dados eletrônicas (Medline, Embase, Lilacs, <i>Cochrane Controlled Trials Database</i>, <i>SciSearch</i>), verificar as referências bibliográficas dos estudos relevantes, solicitar estudos de especialistas, e pesquisar manualmente algumas revistas e anais de congressos. Para cada uma das fontes utilizadas deve ser detalhado o método utilizado.</p>
<p><b>3) Avaliação crítica dos estudos</b> - são critérios para determinar a validade dos estudos selecionados e qual a probabilidade de suas conclusões estarem baseadas em dados viciados. Com a avaliação crítica determinamos quais são os estudos válidos que irão ser utilizados na revisão; e os que não preenchem os critérios de validade são citados e explicados o porquê de sua exclusão.</p>
<p><b>4) Coleta de dados</b> - todas as variáveis estudadas devem ser observadas nos estudos e resumidas, além das características do método, dos participantes e dos desfechos clínicos, que permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados. Algumas vezes será necessário entrar em contato com o autor do estudo para pedir-lhe informações mais detalhadas.</p>
<p><b>5) Análise e apresentação dos dados</b> – baseado na semelhança entre os estudos, estes serão agrupados para a meta-análise. Cada um desses agrupamentos deverão ser preestabelecidos no projeto, assim como a forma de apresentação gráfica e numérica, para facilitar o entendimento do leitor.</p>
<p><b>6) Interpretação dos dados</b> - é determinada a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, informações sobre custo e a prática corrente que sejam relevantes, e determinados claramente os limites entre os benefícios e os riscos.</p>
<p><b>7) Aprimoramento e atualização da revisão</b> - uma vez publicada a revisão sofrerá críticas e receberá sugestões que devem ser incorporadas às edições subsequentes, caracterizando uma publicação viva, e ainda ser atualizada cada vez que surjam novos estudos sobre o tema.</p>