

**UNIVERSIDADE DE UBERABA**

**CURSO DE ODONTOLOGIA**

**RENATA CONDE RUIZ**

**INTER-RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE APICAL E DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES**

**UBERABA – MG**

**2018**

**RENATA CONDE RUIZ**

**INTER-RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE APICAL E DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES**

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba,  
executado como parte dos requisitos para conclusão  
de curso em Odontologia.

Orientadora: Prof. Dra. Renata Oliveira Samuel

**UBERABA – MG**

**2018**

Ruiz, Renata Conde.  
R859i Inter-relação entre periodontite apical e doenças  
cardiovasculares / Renata Conde. – Uberaba, 2018.  
26 f.

Trabalho de Conclusão de Curso -- Universidade de  
Uberaba. Curso de Odontologia, 2018.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Oliveira Samuel.

I. Periodontite. 2. Sistema cardiovascular – Doenças. 3.  
Proteína C Reativa. I. Samuel, Renata Oliveira. II.  
Universidade de Uberaba. Curso de Odontologia. III. Título.

CDD 617.632

Ficha elaborada pela bibliotecária Tatiane da Silva Viana CRB6-3171

**RENATA CONDE RUIZ**

**INTER-RELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE APICAL E DOENÇAS  
CARDIOVASCULARES**

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba,  
executado como parte dos requisitos para conclusão de  
curso em Odontologia.

Aprovada em: 08 / 12 / 2018

**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof. Dra. Renata Oliveira Samuel – Orientadora

Universidade de Uberaba



---

Prof. Benito André Silveira Miranzi

Universidade de Uberaba

*Agradeço a Universidade de Uberaba e todo seu corpo docente pela oportunidade de crescer intelectualmente, hoje vislumbro um novo horizonte. A minha orientadora Prof. Dra. Renata Oliveira Samuel, obrigada por todo incentivo e apoio, não poderia ter escolhido orientadora melhor, você é meu exemplo profissional.*

## RESUMO

A possibilidade de inter-relação entre patologias orais e patologias sistêmicas, vem sendo encontrada na literatura há vários anos. Assim, é o caso da associação da periodontite apical (PA) e doenças cardiovasculares (DCVs). A PA é uma doença inflamatória de origem bacteriana que quando presente é capaz de liberar mediadores pró-inflamatórios como interleucinas e fator de necrose tumoral que poderão induzir a produção de proteína C - reativa, que mesmo em pequenos níveis está diretamente relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Em vista disso, o objetivo desta revisão de literatura foi analisar a possível influência da PA sobre o aumento do risco de desenvolvimento de DCVs. Para tanto, foram consultadas as bases de dados do Medline (PubMed), utilizando as palavras chave: Cardiovascular Diseases; Periodontitis Diseases; Apical Diseases. Foram encontrados inicialmente 133 artigos e após aplicação dos critérios de exclusão e inclusão apenas 9 foram selecionados como base. Como resultado esta revisão de literatura constatou que a maioria dos autores indicou a existência de relação entre PA e DCVs, no entanto eles foram unânimes ao sugerir a necessidade da realização de novas pesquisas para reforçar e complementar esta hipótese.

**Palavras-Chave:** Doenças Cardiovasculares; Periodontite Apical; Proteína C Reativa.

## ABSTRACT

The possibility of an interrelationship between oral pathologies and systemic pathologies has been found in literature for several years. Although, it is the case of the association of apical periodontitis (AP) and cardiovascular diseases (CVDs). PA is an inflammatory disease of bacterial origin that, when present, is capable of releasing pro-inflammatory mediators such as interleukins and tumor necrosis factor, which may induce the production of C-reactive protein, which, even at small levels, is directly related to the increase in the risk of developing cardiovascular diseases. The objective of this literature review was to analyze the possible influence of BP on the increased risk of developing CVDs. To do so, the Medline databases (PubMed) were searched using the key words: Cardiovascular Diseases; Periodontitis; Wastes; Apical Wastes. We found 133 articles initially and after applying the exclusion and inclusion criteria there were only 9 selected as the basis. As a result, this literature review found that most of the authors indicated the existence of a relationship between BP and CVD, but they were unanimous in suggesting the need for further research to reinforce and complement this hypothesis.

**Keywords:** Doenças Cardiovasculares; Periodontite Apical; Proteína C Reativa.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b> Materiais</b>	<b>12</b>
<b>3.2</b>	<b> Métodos</b>	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS OBTIDOS</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>18</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>23</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	



## LISTA DE ABREVIATURAS

DCV: Doença Cardiovascular

DCVs: Doenças Cardiovasculares

PA: Periodontite Apical

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) têm papel indiscutível na morbidade e mortalidade, tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento, por isso tem sido alvo de diversos estudos. Atualmente, é considerada a maior causa de mortes no mundo. Elas foram responsáveis por mais de 17 milhões de óbitos em 2008, dos quais 3 milhões ocorreram antes dos 60 anos de idade. Em um estudo realizado pela Organização Mundial de Saúde em 2011, estimou-se que em 2030 aproximadamente 23,6 milhões de pessoas, provavelmente, morrerão de doenças cardiovasculares (MENDIS; PUSKA; NORRVING, 2011).

No Brasil, a situação não se difere, as DCVs estão entre as principais causas de morte tanto de mulheres quanto de homens. Cerca de 20% de todas as mortes de indivíduos acima de 30 anos são devido a alterações cardiovasculares. Ainda, segundo o Ministério da Saúde, ocorreram 962.931 mortes em indivíduos nesta faixa etária apenas no ano de 2009. Esses dados apenas reforçam a importância da adoção de medidas preventivas efetivas (MANSUR et al., 2011).

Partindo do pressuposto que este é um problema de saúde pública em âmbito mundial devemos, portanto, nos atentar para suas manifestações clínicas e fatores etiológicos. A principal manifestação das DCVs ocorre sob a forma de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, angina ou morte súbita. Em relação aos fatores etiológicos, a hipertensão arterial sistêmica representa o principal e mais comum fator de risco para complicações cardíacas e cerebrovasculares. Outros fatores também citados na literatura nos últimos anos que contribuem significativamente para a ocorrência de DCVs, são os níveis elevados de fibrinogênio plasmático e proteína C reativa (MEHTA et al., 2001; MENDIS; PUSKA; NORRVING, 2011).

A proteína C reativa vem sendo largamente abordada e citada na literatura por representar um marcador inflamatório muito utilizado por cardiologistas na avaliação do risco de eventos ateroscleróticos. Basicamente, ela é produzida pelos hepatócitos, células encontradas no parênquima hepático, como uma resposta do organismo frente a inflamações ou infecções, sendo sua secreção regulada por

citocinas, principalmente a interleucina 6 (IL-6). A proteína C reativa irá atuar promovendo a fagocitose de microorganismos e células em processo de apoptose através da ativação dos monócitos/macrófagos além de aumentar consideravelmente a síntese e secreção de IL-1, IL-6 e Fator de Necrose Tumoral (LIMA, J.C.C; SILVA; LIMA, D.S, 2002; HIRSCHFIELD; PEPYS, M.B, 2003).

Em situações de normalidade um indivíduo saudável apresenta em média 0,8 mg/L de proteína C reativa no plasma sanguíneo enquanto, durante um processo inflamatório esse nível encontra-se até mil vezes acima do considerado normal. A afirmação de que esses níveis tendem a retornar à normalidade após a remoção do agente agressor e conseqüentemente termino do quadro inflamatório é verdadeira (SHINE; DE BEER; PEPYS, 1981; RATAZZI et al., 2003).

A resposta inflamatória em sua fase aguda irá liberar para a corrente sanguínea, além da proteína C reativa, outras substâncias como lipoproteínas e fibrinogênio, considerados também como fatores de risco para DCVs. O fibrinogênio é uma glicoproteína que está envolvida nas etapas finais da coagulação e representa um importante determinante da viscosidade sanguínea. Durante a fase aguda de inflamação, seus níveis podem aumentar em média 100% a 200% (LOESCHE, 2000; LUC et al., 2003; LEVI; VAN DER POLL; BULLER, 2004).

O ponto chave é que tanto o fibrinogênio plasmático quanto a proteína C reativa são encontradas em taxas elevadas em pacientes portadores de lesões inflamatórias bucais ocasionadas por microorganismos (MÁRTON, 2004)

A partir de tal constatação, foram realizadas uma série de pesquisas para investigar uma possível relação entre a doença periodontal e doenças cardiovasculares, já que esta poderia ser uma provável causadora da elevação dos níveis de proteína C reativa baseado ao fato desta ser uma infecção crônica, com envolvimento de um número grande de espécies bacterianas gram-negativas, produtoras de endotoxinas e que levam a estimulação da produção de citocinas pró-inflamatórias (KINANE; LOWE, 2000; NOACK et al., 2001).

Porém não só as doenças periodontais estão de certa maneira relacionada a DCVs, o mesmo ocorre com a PA. Esta é por definição uma doença inflamatória de origem bacteriana, com histórico principal de cárie dentária e exposição pulpar, na

qual microorganismos colonizam o sistema de canais radiculares criando uma fonte continua de infecção para os tecidos perirradiculares. Tal fato desencadeia uma cascata de reações inflamatórias, com o objetivo básico de conter o avanço desta infecção endodôntica. Devido à presença constante de microorganismos gram negativos nestas infecções endodônticas que além de serem altamente virulentos, apresentam em sua parede celular endotoxinas, o organismo acaba por entender que esta é uma agressão muito nociva e coloca todas as nossas defesas a disposição, com o intuito de eliminar todos os tecidos da área gerando desde reabsorção de tecidos duros a destruição de ligamento periodontal apical. Estas áreas de reabsorção passam a funcionar agora como reservatórios de microorganismos, células mortas, endotoxinas, secreções purulentas e principalmente de marcadores inflamatórios como é o caso da proteína C reativa (SIQUEIRA, 2011; GOMES et al., 2013).

Isto é, a associação entre periodontite apical e aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares é biologicamente aceitável, considerando o fato de que nas infecções de origem endodônticas ocorre predominância de microorganismos anaeróbias gram negativos, e estes além de serem altamente virulentos e apresentarem/liberarem endotoxinas (lipopolissacarídeos) levam a produção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios (SIQUEIRA, 2011).

Partindo desta associação o objetivo desta pesquisa é elucidar a real relação entre periodontite apical e a predisposição a DCVs.

## **2 OBJETIVO**

O Objetivo deste trabalho foi verificar por meio da realização de uma revisão de literatura a inter-relação entre periodontite apical e doenças cardiovasculares.

### **3 MATERIAIS E METODOS**

#### **3.1 Materiais**

Foram utilizados artigos obtidos por meio da base de dados PubMed com data de publicação entre 2010 e 2017. Para tal, empregaram-se as seguintes palavras-chave: “Cardiovascular Disease” e “Periapical Periodontitis” ou “Apical Periodontitis” ou “Apical Lesion”.

#### **3.2 Métodos**

A metodologia adotada neste trabalho baseou-se em uma revisão de literatura. Desta maneira, os artigos científicos selecionados apresentavam como tema central à influência da infecção endodôntica no desenvolvimento das alterações cardiovasculares. Para tanto, diversas combinações de palavra-chave: Cardiovascular Diseases, Periapical Periodontitis, Apical Periodontitis e Apical Lesion, foram empregadas a base de dados do PubMed.

Os artigos sugeridos foram então selecionados através de critérios de inclusão e de exclusão.

Critérios de inclusão:

1. Estudos relacionados com a presença da infecção endodôntica e doenças cardiovasculares.
2. Estudos publicados entre 2010 e 2017.
3. Estudos publicados na língua inglesa.

Critérios de exclusão:

1. Estudos em um idioma que não fosse inglês.
2. Estudos publicados anteriormente ao ano 2010.

## 4 RESULTADOS OBTIDOS

Após empregar a metodologia descrita foram encontrados 133 artigos inicialmente. Após a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão 42 deles supriam os pré-requisitos e apenas 10 cumpriram as finalidades da proposta de buscar um ponto de associação entre a periodontite apical (PA) e as doenças cardiovasculares (DCV). Destes apenas um artigo correlacionou fracamente esta inter-relação e outro mostrou-se inconclusivo. Foi possível constatar durante a realização da pesquisa que tal tema iniciou sua real visibilidade no ano de 2014 e teve o maior número de publicações datadas de 2016, com uma perceptível preocupação dos autores não apenas em provar a relação de doenças inflamatórias orais e DCVs, como também buscar possíveis fatores de risco agravantes deste quadro (Tabela 1).

**Tabela 1 – Relação brevemente detalhada dos artigos selecionados**

<b>Autores</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Resultados</b>	<b>Publicação Associação</b>
Virtanen et al.	Estudar a associação entre PA e a prevalência de doenças sistêmicas em uma população da Suécia.	Foram selecionados aleatoriamente 120 pacientes de uma amostra epidemiológica com 1676 indivíduos. Radiografias dentárias foram usadas para pesquisar a presença de PA e calcular a gravidade da infecção dentária.	Dos 120 pacientes, 41% tinham PA e 61% receberam tratamentos endodônticos, dos quais 52% eram radiograficamente insatisfatórios. De todos os diagnósticos hospitalares, as DCVs eram mais comuns, mostrando prevalência de 20,4% em pacientes com PA.	2017 Positiva
Martins et al.	Comparar os aspectos potenciais da formação da PA em condições hipertensivas e normotensas usando camundongos.	Camundongos foram divididos em dois grupos: hipertensos e normotensos. Molares mandibulares foram utilizados para avaliar o tamanho e o fenótipo da PA.	A quantidade de células osteoclásticas diferenciadas foi quase o dobro em ratos hipertensos quando comparada à cepa normotensiva. O tamanho da lesão periapical não diferiu	2016 Positiva

		<p>Proteínas foram extraídas da lesão e as expressões de IL1, IL1<math>\beta</math> e TNF<math>\alpha</math> foram analisadas. Células estaminais da medula óssea foram isoladas de fêmures de camundongos adultos de duas cepas e a diferenciação de osteoclastos foi avaliada.</p>	<p>entre cepas hipertensivas e normotensas. As expressões de citocinas de IL1<math>\alpha</math>, IL1<math>\beta</math> e TNF<math>\alpha</math> foram semelhantes para ambas as condições sistêmicas.</p>	
<p>Na et al.</p>	<p>Investigar a existência de associação entre PA e DCVs.</p>	<p>Indivíduos foram divididos em dois grupos quanto a presença ou não de PA, contendo em cada um deles 182 participantes. O diagnóstico de DCV ou hipertensão foi realizada usando a Classificação Internacional de Doenças. Informações quanto a dentes faltantes, dentes com tratamento do canal radicular, experiência de cárie e história de doença periodontal também foram colhidas. A análise foi realizada usando Pearson <math>\chi^2</math> (2), um teste t pareado, e regressão logística multivariada condicional.</p>	<p>A PA foi significativamente associada à DCVs, número de dentes faltantes, experiência de cárie e número de tratamentos radiculares. O modelo de regressão logística condicional ajustado final mostrou associações positivas estatisticamente significativas entre PA e DCVs.</p>	<p>2016 Positiva</p>



Vidal et al.	<p>Testar a hipótese de associação entre a PA e os níveis plasmáticos da proteína C reativa, interleucina-6 e fibrinogênio em uma população de pacientes com hipertensão grave.</p>	<p>Foram selecionados 170 pacientes com hipertensão grave. Dos indivíduos que participaram, 105 (61,8%) eram do sexo feminino e a idade média dos participantes era de 53 anos. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação radiográfica, clínica e periodontal. Os níveis plasmáticos de proteína C reativa, IL-6 e fibrinogênio foram medidos.</p>	<p>As análises múltiplas demonstraram que os níveis plasmáticos de proteína C reativa e IL-6 foram associados ao índice de massa corporal e ao número de raízes residuais presentes. Ou seja, a PA correlacionou-se fracamente com o desenvolvimento de DCVs.</p>	<p>2016 Fracamente positiva</p>
Cotti e Mercurio	<p>Avaliar o potencial vínculo entre a PA e a função cardiovascular através de marcadores de inflamação.</p>	<p>40 homens e 41 mulheres livres de doença periodontal, DCV e fatores de risco tradicionais foram matriculados no estudo. 20 homens e 21 mulheres tinham PA. Foram também recrutados 40 indivíduos saudáveis como controle. Todos os sujeitos foram submetidos a exames clínicos dentários e cardíacos, além de análise dos níveis de Interleucina 2 e Fator de Necrose Tumoral Alfa.</p>	<p>A ecocardiografia excluiu qualquer alteração morfológica e funcional cardíaca em todas as disciplinas estudadas. Os pacientes com PA de ambos os sexos apresentaram um aumento significativo na IL-2.</p>	<p>2015 Positiva</p>

Costa et al.	Estabelecer a relação entre PA e a doença arterial coronariana.	Este estudo incluiu 103 pacientes submetidos a angiografia coronariana. Os pacientes responderam a uma anamnese detalhada, e foram submetidos a exames físicos, laboratoriais e radiográficos. Para comparar dados numéricos, foi utilizado o teste t de Student, entre outros.	A prevalência de periodontite apical crônica foi de 41,7% e de doença arterial coronária, foi de 65%. Os pacientes com PA tiveram um risco 2,79 vezes maior de desenvolver doença arterial coronariana.	2014	Positiva
Petersen et al.	Estimar o significado da PA para a carga aterosclerótica e examinar o efeito potencial do tratamento endodôntico.	Exames de tomografia computadorizada de todo o corpo de 531 pacientes com idade média de 50 anos foram avaliadas. A carga aterosclerótica da aorta abdominal foi quantificada utilizando um método de pontuação de cálcio. Os parâmetros da periodontite foram medidos usando também a tomografia computadorizada.	O volume da carga aterosclerótica aórtica para pacientes com pelo menos uma lesão de PA foi maior do que para pacientes sem lesões. A carga aterosclerótica aumentou com a idade e o número de lesões sem tratamento. Nos modelos de regressão logística, idade, PA sem tratamento endodôntico, gênero masculino e número de lesões cariosas correlacionaram-se positivamente.	2014	Positiva

Willershausen et al.	Pesquisar a associação entre DCVs e PA.	Analisaram 248 pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio e os compararam com 249 pacientes saudáveis quanto a presença de doenças cardíacas. Informações referentes a presença de cárie, presença de lesão apical, profundidade de sondagem e número de dentes presentes também foram colhidas.	Os pacientes que sofreram infarto apresentaram mais dentes ausentes e maior número de processos inflamatórios, especialmente de origem endodôntica, quando comparados aos pacientes saudáveis. E, possuíam uma evidente alteração na saúde periodontal. Concluíram, portanto, com associação positiva.	2013 Positiva
Marques e Gonçalves	Buscar verificar a influência da PA sob os níveis de marcadores de proteína C reativa.	Realização de uma revisão literária.	Contatou-se que a concentração de proteína C-Reativa aumenta drasticamente, até mil vezes acima do nível normal na presença de estímulos inflamatórios agudos.	2015 Positiva
Gomes et al.	Relacionar PA e DCVs a longo prazo.	Foram monitorados 278 pacientes por cerca de 44 anos.	Destes 278 pacientes, 62 desenvolveram algum tipo de alteração cardiovascular tardiamente. Sendo o fator idade considerado preponderante em relação a presença ou não de PA.	2015 Inconclusiva

---

## 5 DISCUSSÃO

Ao empregar a metodologia descrita foram encontrados 133 artigos inicialmente. Após a aplicação dos critérios de exclusão e inclusão 42 deles supriam os pré-requisitos e apenas 10 cumpriram as finalidades da proposta de buscar um ponto de associação entre a periodontite apical (PA) e as doenças cardiovasculares (DCVs). Foi possível constatar durante a realização da pesquisa que tal tema iniciou sua real visibilidade no ano de 2014 e teve o maior número de publicações datadas de 2016, com uma perceptível preocupação dos autores não apenas em provar a relação de doenças inflamatórias orais e DCVs, como também buscar possíveis fatores de risco agravantes deste quadro.

As publicações apresentaram em sua maioria fatores como: idade e sexo do paciente, número de lesões apicais, presença ou não de fatores de risco adicionais, tempo de acompanhamento, método de diagnóstico da lesão apical e cardiovascular, entre outros. Muitas vezes estes fatores surgiram como justificativa para a inconclusividade dos estudos, já que se torna impossível padronizar estes parâmetros.

Vista a real possibilidade de associação entre PA e DCVs em 2013 Willershausen et al. publicaram um trabalho que apresentava como conclusão uma associação positiva. Os pesquisadores analisaram 248 pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio e os compararam com 249 pacientes saudáveis quanto a presença de doenças cardíacas. Foram colhidas informações referentes a presença de cárie, presença de lesão apical, profundidade de sondagem e número de dentes presentes. O estudo revelou que os pacientes que sofreram infarto apresentaram mais dentes ausentes e maior número de processos inflamatórios, especialmente de origem endodôntica, quando comparados aos pacientes saudáveis. E, possuíam uma evidente alteração na saúde periodontal, sendo que cerca de 48% dos indivíduos doentes apresentava doença periodontal instalada, enquanto em indivíduos saudáveis a doença periodontal se apresentava em cerca de 39% destes.

Petersen et al. em 2014 avaliaram a possível associação entre PA e a carga aterosclerótica. Para tanto, foram realizadas tomografias computadorizadas de 513 pacientes com idade média de 50 anos, totalizando um número de 11.191 dentes

analisados. A pesquisa demonstrou que pacientes com pelo menos uma lesão de PA apresentavam uma carga aterosclerótica maior do que pacientes sem PA. Ou seja, a simples presença de uma lesão já configurava fator de risco cardiovascular e a quantidade de lesões não se relacionava ao agravamento deste quadro. Fatores como idade e sexo apresentaram também associação positiva. Sendo que, quanto maior a idade maior a carga aterosclerótica. Em relação ao sexo, as mulheres apresentaram uma carga menor em relação homens. Os pacientes que possuíam tratamento endodôntico em pelo menos um dos dentes exibiam carga consideravelmente menor quando comparados a indivíduos com lesão apical e sem o devido tratamento.

Os estudos de Petersen et al. em 2014 obtiveram tamanha repercussão que incentivaram novos pesquisadores a buscarem informações sobre o tema, para assim complementar suas afirmações. Foi então verificado que não somente a presença de lesões aumentava a probabilidade de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, mas também que quanto maior o número de lesões em um paciente, maior a probabilidade de se detectar lesões ateroscleróticas.

Em 2014 Costa et al. perante a possibilidade de relação entre PA e a carga aterosclerótica do indivíduo, realizaram uma pesquisa na qual o foco era relacionar PA com a incidência de doença arterial coronariana. Foram analisados 103 pacientes em âmbito hospitalar, submetidos a uma avaliação geral, por meio de anamnese completa, exames laboratoriais e físicos, angiografia coronariana e radiografias periapicais. O estudo revelou que os indivíduos que apresentavam PA possuíam 2,8 vezes mais chances de desenvolver algum tipo de doença coronariana e o número de lesões apicais era maior em pacientes com DCVs.

Cotti e Mercurio em 2015 também buscaram encontrar uma ligação entre PA e DCVs. Para tanto, utilizaram como chave central da pesquisa a medição dos níveis de marcadores de inflamação. A pesquisa contou com 20 homens e 21 mulheres com idade entre 20 a 40 anos que foram submetidos a exames odontológicos, ecocardiograma, eletrocardiografia e medição dos níveis de marcadores de inflamação como a Interleucina 2 (IL-2), o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), entre outros. Basicamente a IL-2 é uma proteína produzida principalmente por macrófagos que regula as atividades dos linfócitos, que são responsáveis pela resposta natural do organismo frente a infecções, enquanto isso o TNF- $\alpha$  nada mais

é que um grupo de citocinas que tem a capacidade de provocar apoptose das células. Partindo da constatação que tanto homens quanto mulheres com PA, apresentaram níveis de marcadores inflamatórios maiores, sendo sua concentração ainda sobressalente nos homens, a associação entre PA e DCVs se torna fundável, já que tais marcadores são os mesmos presentes nas duas patologias. No entanto, os autores alegaram a necessidade de novas pesquisas.

Em 2015 Marques e Gonçalves seguindo ainda a linha dos marcadores de inflamação, realizaram uma revisão de literatura na qual buscaram verificar a influência da PA sob os níveis de proteína C reativa. Esta é uma proteína liberada pelos hepatócitos durante a fase aguda de uma infecção quando existe a presença de Interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ). Basicamente ela é responsável por identificar e promover a fagocitose de microorganismos agressores e células alteradas devido ao processo inflamatório instalado. Além da fagocitose outra função essencial desta é aumentar ainda mais a síntese e a secreção de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  o que acaba promovendo a ativação de monócitos e macrófagos. A pesquisa constatou que em indivíduos saudáveis, o nível médio de proteína C reativa é em torno de 0,8 mg/L, e esta concentração aumenta drasticamente, até mil vezes acima do nível normal na presença de estímulos inflamatórios agudos. Portanto a análise destes níveis é considerada um fator ligado diretamente ao risco de desenvolvimento de DCVs. Caso este nível encontre-se 25% acima do considerado normal, o paciente apresenta duas vezes mais chances de desenvolver uma DCV. Já indivíduos com níveis acima de 3mg/L são considerados de alto risco. Devido a estas descobertas atualmente a proteína C reativa é muito utilizada por cardiologistas na determinação do risco de desenvolvimento de um quadro cardíaco.

Até então todos os autores que se empenharam em elucidar a associação entre estes dois temas alegavam que existia sim uma relação, porém eram necessárias mais pesquisas, com maior tempo de acompanhamento para comprovar e reforçar seus resultados. Para tanto M. S. Gomes *et al* em 2015 publicaram um estudo que contava com dados de 278 pacientes que foram monitorados por cerca de 44 anos. Os pesquisadores concluíram que a PA estaria associada ao risco de desenvolvimento de DCVs, porém as alterações cardíacas tendiam a ocorrer a longo prazo. Tal afirmação foi fundamentada no fato de que apenas 62 destes pacientes

desenvolveram algum tipo de alteração cardiovascular tardiamente. Este dado foi utilizado para justificar a inconclusividade do estudo e atribuir como fator preponderante para desenvolvimento de DCVs a idade elevada (acima de 60 anos) em relação a presença ou não de PA. Os autores ainda indicaram e reforçaram a necessidade da realização de novos estudos para avaliar a redução do risco de desenvolvimento DCVs, a longo prazo, por meio do tratamento das lesões apicais preexistentes.

Em 2016 Martins et al. realizaram uma pesquisa que apresentava o mesmo princípio das realizadas por Cotti e Mercurio, e Marques e Goncalves. Monitoraram durante 21 dias ratos hipertensos e normotensos que apresentavam exposição pulpar no primeiro molar inferior, em que foram avaliados os níveis de marcadores de inflamação como: fatores de crescimento e interleucinas. Ao comparar o grupo de ratos com exposição pulpar e lesão apical ao grupo sem exposição pulpar e lesão apical, não foi encontrada diferença significativa quanto aos níveis de IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . No entanto, ocorreu um aumento estatisticamente considerável na presença de citocinas e osteoclastos nos ratos hipertensos quando em comparação com os normotensos.

No mesmo ano An et al. montaram dois grupos de pessoas, sendo 182 indivíduos com PA e 182 sem PA. Ambos os grupos foram analisados de forma sistêmica, coletando informações de registros médicos, e local, por meio de radiografias dentárias. O estudo obteve como resultado que os pacientes com PA apresentaram 5,3 vezes mais chance de desenvolvimento de alguma doença cardiovascular, quando comparado a pacientes sem PA.

Vidal et al. ainda em 2016 testaram a hipótese de associação entre a PA e o aumento dos níveis plasmáticos da proteína C reativa, IL-6 e fibrinogênio em uma população de pacientes com hipertensão grave. Para tanto foram selecionados 170 pacientes hipertensos. Dos indivíduos que participaram, 105 deles eram do sexo feminino e a idade média dos participantes era de 53 anos. Todos os pacientes foram submetidos à avaliação radiográfica, clínica e periodontal. Os níveis de proteína C reativa, IL-6 e fibrinogênio foram medidos e demonstraram correlação fraca com a PA, e eram diretamente proporcionais ao índice de massa corpórea do indivíduo. Os autores concluíram o trabalho afirmando que a presença de PA implicava em um aumento dos níveis destes marcadores nos indivíduos portadores

de hipertensão grave. No entanto, esta associação se mostrou fraca o que sugere uma participação modesta da infecção endodôntica nos níveis destes biomarcadores.

Recentemente, no ano de 2017 Virtanen et al. selecionou aleatoriamente 120 pacientes, destes 41% apresentavam PA e 61% já apresentavam tratamentos endodônticos realizados, dos quais 52% eram radiograficamente insatisfatórios. De todos os diagnósticos hospitalares, as DCVs eram mais comuns, mostrando uma prevalência de 20,4% em pacientes com PA.

A tendência é que novas pesquisas sejam realizadas demonstrando até que ponto a associação entre PA e DCVs é verdadeira e significativa. Este é um tema ainda muito novo, porém muito promissor.



## **6 CONCLUSÃO**

É possível concluir que o número de estudos significativos que buscam associar periodontite apical a doenças cardiovasculares, ainda é escasso, fato que foi comprovado por GOMES et al. em sua revisão literária. Além disso, os estudos utilizados e descritos nesta revisão por apresentarem metodologias diferentes, acabam por tornar difícil a realização de comparações dos resultados e comprovar a veracidade desta inter-relação. No entanto, é possível afirmar que os constantes avanços das pesquisas nesta área trarão resultados cada vez mais consistentes e esclarecedores objetivando determinar de forma precisa até que ponto a presença de lesões apicais poderão interferir no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

1. COSTA, T.H. et al. Association between chronic apical periodontitis and coronary artery disease. *Journal of Endodontics*, v.40, n. 2, p. 164-167, 2014.
2. COTTI, E; MERCURO, G. Apical periodontitis and cardiovascular diseases: previous findings and ongoing research. *International Endodontic Journal*, v. 48, n. 10, p. 926-932, 2015.
3. GOMES, M.S. et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Endodontics*, v.39, n.10, p. 1205-1217, 2013.
4. GOMES, M.S. et al. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *International Endodontic Journal*, v. 49, n. 4, p. 334 -342, 2016.
5. HIRSCHFIELD, M; PEPYS, M.B. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*, v. 111, p. 1805-1812, 2003.
6. KINANE, D.F; LOWE, G.D.O. How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease. *Periodontology*, v.23, p. 121-126, 2000.
7. LEVI, M; VAN DER POLL, T; BULLER, H.R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*, v. 109, n. 22, p. 2698-2704, 2004.
8. LIMA, J.C.C; SILVA, A.M.S; LIMA, D.S. A Proteína c reativa como marcador de risco na doença cardiovascular. *Atheros*, v. 13, p. 20-22, 2002.
9. LOESHE, W.J. Periodontal Disease: Link to cardiovascular disease. *Compendium*, v.21, p. 463-482, 2000.
10. LUC, G. et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v. 23, n. 7, p. 1255-1261, 2003.

11. MANSUR, A.P. et al. Tendência da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil de 1979 a 1996. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*, v. 76, n. 6, p. 497-510, 2001.
12. MARQUES, T.V.F; GONÇALVES, L. Influência da periodontite apical nos níveis séricos de marcadores de Proteína C-reativa: revisão da literatura. *Revista Brasileira de odontologia*, v. 72, n. 1 / 2, p. 16-19, 2015.
13. MARTINS, C.M. et al. Relationship between hypertension and periapical lesion: an in vitro and in vivo study. *Brazilian Oral Research*, v. 30, n. 1, p. 78, 2016.
14. MÁRTON, I.J. How does the periapical inflammatory process compromise general health? *Endodontic Topics*, v. 8, p. 3-14, 2004.
15. MEHTA, R.H. et al. Acute myocardial infarction in the elderly: differences by age. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 38, n. 3, p. 736-741, 2001.
16. MENDIS, S; PUSKA, P; NORRVING B. World Health Organization (WHO). *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*, 2011.
17. NA, G.K. et al. Association of Radiographically Diagnosed Apical Periodontitis and Cardiovascular Disease: A Hospital Records-based Study. *Journal of Endodontics*, v. 42, n. 6, p. 916-920, 2016.
18. NOAK, B. et al. Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *Journal of Periodontology*, v. 72, n. 9, p. 1221-1226, 2001.
19. PASQUALINI, D. et al. Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *Journal of Endodontic*, 2012.
20. PETERSEN, J. et al. The association of chronic apical periodontitis and endodontic therapy with atherosclerosis. *Clinical Oral Investigations*, v. 18, n. 7, p. 1813-1823, 2014.

21. RATTAZZI, M. et al. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *Journal of Hypertension*, v. 21, p. 1787-1803, 2003.
22. SHINE, B; DE BEER, F.C; PEPYS, M.B. Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta*, v. 117, n. 1, p. 13-23, 1981.
23. SIQUEIRA, J.F. Treatments of Endodontic Infections. Rio de Janeiro: *Quintessence*, Rio de Janeiro, p. 403, 2011.
24. VIDAL, F. et al. Association between apical periodontitis lesions and plasmatic levels of C-reactive protein, interleukin 6 and fibrinogen in hypertensive patients. *International Endodontic Journal*, 2016.
25. VIRTANEN, E. et al. Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: a cross-sectional study from Sweden. *BMC Oral Health*, 2017.
26. WILLERSHAUSEN, I. et al. Association between chronic periodontal and apical inflammation and acute myocardial infarction. *Odontology*, v. 102, n. 2, p. 297-302, 2014.