



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA

VANESSA ASSUNÇÃO FERREIRA

**IMPACTO DO TRATAMENTO ENDODÔNTICO SOBRE OS NÍVEIS
SÉRICOS DE MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE APICAL ASSINTOMÁTICA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

SÃO LUÍS – MA
2023

VANESSA ASSUNÇÃO FERREIRA

**IMPACTO DO TRATAMENTO ENDODÔNTICO SOBRE OS NÍVEIS SÉRICOS
DE MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS COM
PERIODONTITE APICAL ASSINTOMÁTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do grau de Cirurgiã-dentista.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Soraia de Fátima Carvalho Souza.

SÃO LUÍS – MA
2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Ferreira, Vanessa Assunção.

IMPACTO DO TRATAMENTO ENDODÔNTICO SOBRE OS NÍVEIS
SÉRICOS DE MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE APICAL ASSINTOMÁTICA: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA / Vanessa Assunção Ferreira, Randerson
Silva Araújo. - 2023.

45 f.

Orientador(a): Soraia de Fátima Carvalho Souza.

Curso de Odontologia, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís - MA, 2023.

1. Citocinas. 2. Doença cardiovascular. 3.
Marcadores inflamatórios. 4. Tratamento endodôntico. I.
Araújo, Randerson Silva. II. Souza, Soraia de Fátima
Carvalho. III. Título.

Ferreira, V A. **Impacto do tratamento endodôntico sobre os níveis séricos de marcadores de risco cardiovascular em indivíduos com periodontite apical assintomática: uma revisão integrativa.** Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para obtenção do grau de Cirurgiã-Dentista.

TCC apresentado em: 26/04/2023

BANCA EXAMINADORA

Soraia de Fátima Carvalho Souza
(Orientadora)

Bruno Braga Benatti
(Titular)

Suellen Nogueira Linares Lima
(Titular)

Erick Miranda Souza
(Suplente)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho de conclusão de curso aos meus pais, Nilma e Wanderley, que sempre me incentivaram, apoiaram e acreditaram em mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pela oportunidade de trilhar esse caminho. Existe uma enorme trajetória de dedicação, sacrifícios e força de vontade por trás de tudo o que me trouxe até este momento.

À minha mãe, Nilma, que sempre esteve orando por mim e me dando todo apoio e amor possível, mesmo de tão longe. Ao meu pai, Wanderley, pelo cuidado e empenho para me dar todo suporte que precisei durante esses anos que estou longe. Minha família é meu porto seguro, sou grata por todo esforço, preocupação e carinho. Jamais poderei retribuir tudo o que fizeram por mim.

Durante esses cinco anos de graduação conheci pessoas incríveis que pretendo levar para toda a vida.

Às minhas grandes amigas Juliana e Kananda, aprendemos e crescemos juntas durante esse tempo, serei sempre grata pela linda amizade que construímos.

Ao Leonardo, meu companheiro e namorado, que esteve ao meu lado a todo momento me incentivando, cuidando e torcendo por mim.

Aos meus queridos amigos, Lívia, Pedro, Beatriz, Rebeca, Núria, Joicyellen, amigos da turma 135, amigos das caronas e tantos outros que não irei citar diretamente, mas que estarão sempre no meu coração. A amizade de vocês tornou a graduação mais leve e os dias difíceis suportáveis.

Aos docentes incríveis desta universidade, agradeço em especial aos professores da Integrada Infantil (Estágio V), onde me senti acolhida e vivenciei momentos incríveis e de enorme aprendizado. À minha orientadora, Prof^a Soraia de Fátima Carvalho Souza, uma profissional excelente que terei sempre como exemplo e com quem aprendi muito, tendo sempre todo o suporte possível. Ao Randerson Araújo, que fez parte do desenvolvimento deste trabalho de forma essencial, além da grande ajuda nos casos de endodontia da Integrada Infantil.

Sou grata por todas as experiências que tive nas ligas LAOP, LAEn, nas extensões, monitorias e projetos de pesquisa que participei. Vivenciei tudo o que pude na graduação e cada etapa, por mais desafiadora que tenha sido, foi fundamental para moldar a profissional que estou me tornando.

EPÍGRAFE

“It's just a spark, but it's enough to keep me going.”

(Last Hope – Paramore)

SUMÁRIO

RESUMO.....	3
1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	5
2 ARTIGO CIENTÍFICO	8
2.1 INTRODUÇÃO	9
2.2 METODOLOGIA	9
2.3 RESULTADOS.....	12
2.4 DISCUSSÃO	19
2.5 CONCLUSÃO	21
REFERÊNCIAS	22
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS	26
APÊNDICE	30
ANEXO.....	31

RESUMO

Dentre as doenças não transmissíveis (DNT's), as doenças cardiovasculares são responsáveis pela maior taxa de óbitos no mundo. Na cavidade bucal, a cárie é uma das DNT's mais prevalentes. As lesões de cárie não tratadas e suas sequelas, como a Periodontite Apical Assintomática, estão relacionadas ao risco de doenças cardiovasculares. O objetivo deste estudo foi investigar os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática antes e após o tratamento endodôntico. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura por meio das bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, EMBASE, BIREME, Google Scholar, ProQuest e o Catálogo de Teses e Dissertações – CAPES, sem restrição de data de publicação e idioma. Foram selecionados cinco artigos que contemplaram os critérios de elegibilidade. Os cinco estudos avaliados sugerem que o tratamento endodôntico é capaz de reduzir os níveis séricos dos marcadores de inflamação de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática. Assim, concluímos que o tratamento endodôntico é eficaz na redução dos níveis séricos dos marcadores de inflamação de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática.

Palavras chave: Tratamento Endodôntico, Marcadores Inflamatórios, Citocinas, Doença cardiovascular.

Abstract:

Among noncommunicable diseases (NCDs), cardiovascular diseases are responsible for the highest death rate in the world. In the oral cavity, caries is one of the most prevalent NCDs. Untreated carious lesions and their sequelae, such as Asymptomatic Apical Periodontitis, are related to the risk of cardiovascular diseases. The aim of this study was to investigate the serum levels of inflammatory markers of cardiovascular risk in individuals with Asymptomatic Apical Periodontitis before and after endodontic treatment. An integrative literature review was carried out using the PubMed, Scopus, Web of Science, EMBASE, BIREME, Google Scholar, ProQuest and the Catalog of Theses and Dissertations – CAPES databases, without restriction on publication date and language. Five articles that met the eligibility criteria were selected. The five studies evaluated suggest that endodontic treatment is capable of reducing plasma levels of inflammation markers of cardiovascular risk in individuals with Asymptomatic Apical Periodontitis. Thus, we conclude that endodontic treatment is effective in reducing plasma

levels of inflammation markers of cardiovascular risk in individuals with Asymptomatic Apical Periodontitis.

Key-words: Endodontic Treatment, Inflammatory Markers, Cytokines, Cardiovascular Disease.

1 REFERENCIAL TEÓRICO

A mudança de hábitos comportamentais como o sedentarismo, etilismo, tabagismo e a dieta rica em alimentos processados modificou os padrões de enfermidades na atualidade. Nas últimas décadas, houve um expressivo crescimento de mortalidade e morbidade por doenças não transmissíveis (DNTs), como doenças cardiovasculares, cânceres, diabetes e doenças respiratórias, que são responsáveis por 70% das mortes no mundo. Atualmente, a doença cardiovascular é a principal causa de morte global, representando 45% dos óbitos por DNTs. No Brasil, os números são semelhantes, 73% da mortalidade é devida as DNTs e dentro desse grupo, 33% são causadas por doenças cardiovasculares (BRASIL, 2008; BOCCOLINI *et al.*, 2016; DE OLIVEIRA *et al.*, 2022; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005, 2011).

A doença cárie é considerada uma das DNTs mais prevalentes da cavidade bucal (PERES *et al.*, 2019), tem etiologia multifatorial e compartilha de alguns fatores de riscos de outras DNTs de maior mortalidade, como a dieta rica em açúcares de adição. As lesões de cárie ocorrem a partir da produção de ácidos oriundos da fermentação de carboidratos por bactérias acidogênicas. A presença dos ácidos atua na desmineralização dos cristais de hidroxiapatita e, caso não haja intervenção, resulta na cavitação da estrutura dentária. O não tratamento de lesões cariosas combinado a persistente dieta cariogênica e higiene bucal deficiente, leva à progressão da lesão que pode atingir os tecidos pulpares e periapicais (FEATHERSTONE, 2004; GLICKMAN e SCHWEITZER, 2013).

A consequência das lesões de cárie não tratada é o acometimento da polpa dentária que ocorre, inicialmente, por meio de um processo inflamatório com estágios de reversibilidade e irreversibilidade. A persistência do estágio de inflamação irreversível leva à necrose pulpar. A progressão da necrose pulpar alcança os tecidos periapicais provocando uma inflamação do periodonto apical com destruição óssea, que pode ser sintomática ou assintomática (GLICKMAN e SCHWEITZER, 2013). Estudos têm sugerido a associação da Periodontite Apical Assintomática (PAA) a níveis elevados de marcadores inflamatórios, inclusive os marcadores preditores de risco cardiovascular. Acredita-se que a rota biológica que associa a PAA às alterações sistêmicas seja semelhante à associação entre a periodontite marginal crônica e doenças sistêmicas (CHAUHAN *et al.*, 2019; GOMES *et al.*, 2013).

Os resultados de uma recente metanálise apontam que cerca de 50% da população mundial tem pelo menos um dente acometido por PAA. A prevalência da PAA está aumentada em pacientes que apresentam uma ou mais doenças sistêmicas (TIBÚRCIO-MACHADO *et al.*, 2021). Além disso, as atuais evidências relacionam inflamações crônicas de baixo grau com o aumento de biomarcadores de DNTs (COTTI *et al.*, 2011, 2015; GOMES *et al.*, 2013; TIBÚRCIO-MACHADO *et al.*, 2021).

Alguns estudos têm alertado que as lesões periapicais de origem endodôntica estão relacionadas à carga inflamatória sistêmica e ao risco de doenças cardiovasculares (COTTI *et al.*, 2011; GARRIDO *et al.*, 2019; CHAUHAN *et al.*, 2019). Assim, o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares relacionado a PAA vem sendo investigado por meio da expressão precoce dos marcadores inflamatórios de risco para eventos cardiovasculares futuros.

Para melhor entendimento desta associação, torna-se importante compreender o processo fisiológico do sistema cardiovascular. Para um bom desempenho do sistema cardiovascular é imprescindível a manutenção da função endotelial dos vasos sanguíneos, que ocorre principalmente por meio da produção de óxido nítrico. O óxido nítrico é um importante vasodilatador produzido a partir da *enzima óxido nítrico sintase endotelial* (eNOS), que é expressa nas células endoteliais. No sentido inverso, o estado de inflamação sistêmica de baixo grau induz a produção da proteína C-reativa (PCR), que tem ação inibidora da eNOS (TEIXEIRA *et al.*, 2014), iniciando assim a ruptura da homeostase vascular.

A PCR é produzida principalmente pelos hepatócitos, mas também é expressa por células musculares lisas, macrófagos, células endoteliais, linfócitos e adipócitos. Durante o processo de síntese a PCR fica encadeada no retículo endoplasmático da célula de origem pois existe uma ligação entre a PCR e carboxilesterases quando não há inflamação presente, fazendo com que a PCR seja liberada de forma lenta. Quando se inicia um estado de inflamação e aumento das citocinas inflamatórias, a ligação entre PCR e carboxilesterases é reduzida, levando a um aumento da secreção da PCR (SPROSTON e ASHWORTH, 2018). A síntese da PCR é estimulada em grande parte pela Interleucina-6 (IL-6), e também, em menor proporção, pela Interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α). Além de ser um marcador de inflamação, a PCR também tem mostrado níveis aumentados quando ocorre uma infecção bacteriana. Há indícios que o aumento de PCR acontece em resposta a IL-1 e IL-6 que estão presentes no quadro infeccioso (ZHANG *et al.*, 1996).

A IL-6 é uma citocina sintetizada por células inflamatórias, células endoteliais e fibroblastos. Está ligada a regulação da resposta do hospedeiro frente a uma infecção (SPROSTON e ASHWORTH, 2018), e é expressa em resposta ao aumento dos níveis séricos do TNF- α . Nessa cadeia de eventos o nível sérico elevado da IL-6 induz danos à função cardiovascular (TANAKA e KISHIMOTO, 2014).

O aumento dos níveis de TNF- α ocorre em decorrência de um evento infeccioso ou inflamatório. Um dos principais estímulos para o aumento do TNF- α é a presença de lipopolissacarídeos (LPS) que estão presentes na membrana plasmática de grande parte das bactérias gram-negativas, comuns nas infecções endodônticas (MACHADO *et al.*, 2020).

As investigações a respeito do impacto que focos de inflamação-infecção na cavidade bucal têm na saúde sistêmica têm sido aprofundadas. As evidências têm confirmado que a PAA está relacionada com o aumento do nível sérico de marcadores de risco para doenças cardiovasculares. A relação entre a PAA e o risco futuro de doenças cardiovasculares nos instigou a averiguar outra questão, que é a efetividade do tratamento endodôntico na redução dos níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular.

Assim, parece-nos plausível avaliar os estudos que investigaram as alterações dos níveis séricos de marcadores inflamatórios sistêmicos de risco para eventos cardiovasculares mediante intervenção terapêutica endodôntica nos casos de diagnóstico de Periodontite Apical Assintomática. Para tanto, nos propusemos a responder a seguinte questão de pesquisa: “*O tratamento endodôntico modifica os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática?*” por meio de uma revisão sistemática integrativa da literatura. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática antes e após o tratamento endodôntico.

2 ARTIGO CIENTÍFICO

IMPACTO DO TRATAMENTO ENDODÔNTICO SOBRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE MARCADORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE APICAL ASSINTOMÁTICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

IMPACT OF ENDODONTIC TREATMENT ON SERUM LEVELS OF CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN INDIVIDUALS WITH ASYMPTOMATIC APICAL PERIODONTITIS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Autor 1, Vanessa Assunção Ferreira

Graduanda em Odontologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA

Autor 2, Randerson Silva Araújo

Mestrando em Odontologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA

Autor 3, Soraia de Fátima Carvalho Souza

Professora Associada do Curso de Odontologia da UFMA,
Doutora em Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP

Resumo:

O objetivo deste estudo foi investigar os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática antes e após o tratamento endodôntico. Foi realizada uma revisão sistemática integrativa da literatura por meio das bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, EMBASE, BIREME, Google Scholar, ProQuest e o Catálogo de Teses e Dissertações – CAPES, sem restrição de data de publicação e idioma. Foram selecionados cinco artigos que contemplaram os critérios de elegibilidade. Os cinco estudos avaliados sugerem que o tratamento endodôntico é capaz de reduzir os níveis séricos dos marcadores de inflamação de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática. Assim, concluímos que o tratamento endodôntico é eficaz na redução dos níveis séricos dos marcadores de inflamação de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática.

Palavras chave: Tratamento Endodôntico, Marcadores Inflamatórios, Citocinas, Doença cardiovascular.

Abstract:

The aim of this study was to investigate the serum levels of inflammatory markers of cardiovascular risk in individuals with Asymptomatic Apical Periodontitis before and after endodontic treatment. An integrative systematic review of the literature was carried out using the PubMed, Scopus, Web of Science, EMBASE, BIREME, Google Scholar, ProQuest and the Catalog of Theses and Dissertations – CAPES databases, without restriction of publication date and language. Five articles that met the eligibility criteria were selected. The five studies evaluated suggest that endodontic treatment is capable of reducing plasma levels of inflammation markers of cardiovascular risk in individuals with Asymptomatic Apical Periodontitis. Thus, we conclude that endodontic treatment is effective in reducing plasma

levels of inflammation markers of cardiovascular risk in individuals with Asymptomatic Apical Periodontitis

Key-words: Endodontic Treatment, Inflammatory Markers, Cytokines, Cardiovascular Disease.

2.1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) apresentam expressiva prevalência na atualidade, sendo a principal causa de morte entre as doenças crônicas não transmissíveis (DNTs) no Brasil e no mundo (BRASIL, 2008; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2005, 2011). A inflamação sistêmica crônica de baixo grau ocorre devido ao aumento de citocinas inflamatórias e antecede as DCVs. O aumento nos níveis séricos de marcadores de inflamação como a Proteína C-Reativa (PCR), Interleucina-6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) estão associados a disfunção endotelial, que é um preditor das DCVs, como a aterosclerose (COTTI *et al.*, 2015; GOMES *et al.*, 2013; TEIXEIRA *et al.*, 2014). Alguns estudos têm alertado que as lesões periapicais de origem endodôntica estão relacionadas a essa carga de inflamação sistêmica e ao risco de DCVs (COTTI *et al.*, 2011; GARRIDO *et al.*, 2019; CHAUHAN *et al.*, 2019).

A Periodontite Apical Assintomática é uma inflamação do periodonto apical com destruição óssea que se origina como consequência da necrose pulpar (GLICKMAN e SCHWEITZER, 2013). Por se tratar de uma inflamação crônica de longa duração, a Periodontite Apical Assintomática vem sendo sistematicamente associada ao aumento de citocinas inflamatórias de risco cardiovascular (GOMES *et al.*, 2013). Estudos vêm mostrando ao longo do tempo que o aumento da PCR, IL-6, TNF- α e disfunção endotelial estão relacionados com a Periodontite Apical Assintomática (CHAUHAN *et al.*, 2019; KUMAR *et al.*, 2022); inclusive uma recente metanálise apontou que os valores séricos da PCR e IL-6 em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática estavam aumentados em relação ao grupo controle (GEORGIU *et al.*, 2019).

Diante de tais evidências relacionando a Periodontite Apical Assintomática com o aumento de marcadores de risco cardiovascular, e considerando que até o momento pouco se sabe sobre o impacto do tratamento endodôntico nos níveis séricos dos marcadores da inflamação sistêmica de baixo grau, parece-nos plausível a necessidade de estudar a eficácia do tratamento endodôntico na redução de marcadores inflamatórios nestes indivíduos. Desse modo, nos propusemos a responder a seguinte questão de pesquisa: “*O tratamento endodôntico modifica os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática?*”, por meio de uma revisão sistemática integrativa da literatura.

Portanto, o objetivo do nosso estudo foi investigar o que há de evidências sobre a eficácia do tratamento endodôntico na redução dos níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática antes e após o tratamento endodôntico.

2.2 METODOLOGIA

2.3.1 Seleção de bases de dados, definição dos descritores e estratégia de busca.

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura por meio de busca nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, EMBASE, BIREME, Google Scholar, ProQuest e o Catálogo de Teses e Dissertações – CAPES. Foi estabelecida a questão de pesquisa de acordo com o formato PICO. Sendo, “O tratamento endodôntico modifica os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com periodontite apical assintomática?”. No qual, **P** (população/problema de interesse = adultos e adultos jovens com periodontite apical assintomática), **I** (intervenção = tratamento endodôntico convencional ou retratamento endodôntico), **C** (comparação = grupo controle saudável x tratamento endodôntico convencional ou retratamento endodôntico), **O** (desfecho = alterações nos níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular). Foram selecionadas as palavras-chaves relacionadas a população/ problema de interesse (P)= *periodontite apical assintomática*; a intervenção (I)= *tratamento endodôntico* e ao desfecho (O)= *marcadores inflamatórios*. Para cada uma destas palavras-chaves foram consideradas todas as variações encontradas nas plataformas MeSH, DeCS e os termos sugeridos na base de dados Embase (emtree terms), conforme descrito no quadro 1.

MeSH/ DeCS			
Periodontite assintomática*	apical	Marcadores inflamatórios*	Tratamento endodôntico*
“Periapical Diseases” OR “Disease, Periapical” OR “Diseases, Periapical” OR “Periapical Periodontitis” OR “Periapical Disease” OR “Periapical Periodontitides” OR “Periodontitides, Periapical” OR “Periodontitis, Periapical” OR “Periodontitis, Apical” OR “Apical Periodontitides” OR “Apical Periodontitis” OR “Periodontitides, Apical” OR “Periapical Granuloma” OR “Granuloma, Periapical” OR “Granulomas, Periapical” OR “Periapical Granulomas” OR “Periapical Periodontitis, Chronic Nonsuppurative” OR “Periodontitis, Apical, Chronic Nonsuppurative” OR “Dental Granulomas” OR “Granulomas, Dental” OR “Dental Granuloma” OR “Granuloma, Dental”		“Inflammation Mediators” OR “Mediators, Inflammation” OR “Mediators of Inflammation” OR Cytokines OR Cytokine OR Chemokines OR “Chemotactic Cytokine” OR “Cytokine, Chemotactic” OR Interkrines OR “Chemotactic Cytokines” OR “Cytokines, Chemotactic” OR Interkrine OR Chemokine OR Interleukins OR Interleukin OR “C- Reactive Protein” OR “C Reactive Protein” OR hsCRP OR “High Sensitivity C-Reactive Protein” OR “High Sensitivity C Reactive Protein” OR hs-CRP OR “Tumor Necrosis Factor-alpha” OR “Tumor Necrosis Factor alpha” OR “Cachectin” OR “Cachectin-Tumor Necrosis Factor” OR “Cachectin Tumor Necrosis Factor” OR	“Root Canal Therapy” OR “Canal Therapies, Root” OR “Canal Therapy, Root” OR “Root Canal Therapies” OR “Therapies, Root Canal” OR “Therapy, Root Canal”

	“Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 2” OR “Tumor Necrosis Factor” OR “TNF Superfamily, Member 2” OR TNFalpha OR TNF-alpha	
Emtree terms		
‘tooth periapical disease’ OR ‘dental granuloma’ OR ‘dentin granuloma’ OR ‘dentine granuloma’ OR ‘periapical disease’ OR ‘periapical diseases’ OR ‘periapical granuloma’ OR ‘periapical infection’ OR ‘periapical lesion’ OR ‘periapical periodontitis’ OR ‘tooth granuloma’ OR ‘tooth periapical granuloma’ OR ‘tooth periapical infection’	cytokine OR cytokines OR interleukin OR ‘inflammatory mediator’ OR autacoid OR ‘autacoid agent’ OR autacoids OR ‘inflammation mediators’ OR ‘c reaction protein’ OR ‘c-reactive protein’ OR ‘creactive protein’ OR crp OR ‘protein, c reactive’ OR ‘serum c reactive protein’ OR ‘C reactive protein’ OR ‘tumor necrosis factor’ OR ‘TNF alfa’ OR ‘TNF alpha’ OR ‘tumor necrosis factor alfa’ OR ‘tumor necrosis factor alpha’ OR ‘tumor necrosis factor-alpha’ OR ‘tumor necrosis factors’ OR ‘tumor necrosis serum’ OR ‘tumour necrosis factor’ OR ‘tumour necrosis factor alfa’ OR ‘tumour necrosis factor alpha’ OR ‘tumour necrosis factor-alpha’ OR ‘tumour necrosis factors’ OR ‘tumour necrosis serum’	‘endodontic procedure’ OR ‘endodontic method’ OR ‘endodontic technique’ OR ‘pulp canal therapy’ OR ‘root canal procedure’ OR ‘root canal therapy’

Quadro 1. Relação das variações dos descritores utilizados nas estratégias de busca.

Fonte: autoria própria

Os termos DeCS em língua portuguesa coincidiram com os termos MeSH, por isso apresentamos neste quadro somente os termos em língua inglesa.

A estratégia de busca foi realizada por meio do cruzamento mínimo de dois ou três descritores escolhidos, conforme descrito nas tabelas suplementares (Tabela Suplementar 1 - 6).

2.3.2 Critérios de elegibilidade

Foram inseridos nesta revisão integrativa da literatura artigos sem restrição de data de publicação e idioma, respeitando os seguintes critérios de inclusão e exclusão: foram incluídos estudos intervencionistas e observacionais, que acompanharam os pacientes meses após a intervenção endodôntica e que controlaram confundidores em suas amostras. Foram excluídos estudos do tipo revisão de literatura de qualquer natureza, relatos de casos, série de casos, estudos que avaliaram pulpite irreversível, estudos que não apresentaram medidas dos marcadores inflamatórios antes e após a intervenção e estudos em que a intervenção endodôntica foi diferente do tratamento endodôntico convencional e do retratamento endodôntico não cirúrgico.

Dois avaliadores (VAF e RSA) realizaram a triagem dos registros, de forma independente, por meio da leitura e seleção prévia dos títulos e resumos, aplicando os critérios de inclusão e exclusão. Em caso de divergência entre os dois avaliadores, um terceiro avaliador (SFCS) foi árbitro para a decisão de inclusão dos artigos no estudo. Foram excluídos os artigos duplicados pelas bases de dados com o auxílio da ferramenta EndNote e revisão manual (Figura 1).

2.3 RESULTADOS

Foram encontradas 2.101 publicações em todas as bases de dados pesquisadas. Após a exclusão dos artigos duplicados, da leitura dos títulos e resumos foram consideradas elegíveis 13 publicações. Destas, 3 artigos foram excluídos por não apresentarem medidas dos marcadores inflamatórios antes e após o tratamento endodôntico (ALIM; CANTURK; KOKSAL, 2021; MEURMAN *et al.*, 2017; WILLERSHAUSEN *et al.*, 2009); 1 artigo foi excluído por ter utilizado uma amostra com pacientes infantis (SHEN *et al.*, 2020); 1 artigo foi excluído por ter avaliado outra doença, no caso a Pulpite Irreversível (AGRAWAL *et al.*, 2022); 1 artigo foi excluído, devido ao texto na íntegra não estar disponível na base de dados. Foi realizado o contato via e-mail com os autores, não obtivemos resposta (DEVI; PRIYA; GAYATHRI, 2018); 1 artigo foi excluído por ter realizado um tratamento endodôntico diferente do estabelecido em nosso protocolo de pesquisa, os pesquisadores realizaram tratamento endodôntico mais complementação cirúrgica (MARTON e KISS, 1992) e 1 artigo foi excluído, porque os autores compararam a eficácia da qualidade das técnicas de obturação endodônticas condensação lateral e termoplastificada sobre os marcadores de inflamação sistêmica. (WANG *et al.*, 2019)

A amostra final contou com 5 artigos, que foram lidos na íntegra (Figura 1). A tabela 1 apresenta título, primeiro autor e ano de publicação dos artigos, país, desenho do estudo, tamanho da amostra, faixa etária da amostra, biomarcadores de risco cardiovascular avaliados, níveis séricos dos marcadores inflamatórios antes e após ao tratamento endodôntico, medidas de associação, desfecho do tratamento e a conclusão dos autores.

Quatro estudos incluídos nesta revisão integrativa são desenhos de estudos híbridos antes e depois com grupos controle sistemicamente saudáveis em corte transversal e apenas um estudo foi considerado preliminar prospectivo, longitudinal intervencionista e sem grupo controle. Estas publicações são fruto de pesquisas realizadas por três grupos de pesquisadores localizados na Itália (n=2), Índia (n=2) e Reino Unido (n=1). Nestes estudos, as amostras dos grupos com Periodontite Apical Assintomática variaram entre 15 e 35 participantes, cujas idades foram de 18 a 75 anos.

O tratamento endodôntico convencional não cirúrgico foi realizado em 4 estudos; em 3, o tratamento foi realizado em sessão única e em 1, em duas sessões, com uso de medicação intracanal (MIC) a base de hidróxido de cálcio por período de 7 dias. Em 1 estudo foi realizado o retratamento endodôntico não cirúrgico em um grupo e o retratamento endodôntico com complementação cirúrgica (microcirurgia apical) em outro grupo, ambos em sessão única.

Os marcadores da inflamação avaliados antes e após o tratamento endodôntico foram: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , Pentraxin 3, ICAM-1, VCAM-1, hs-CRP, FGF-23, MMP-2, MMP-8, MMP-9, C3, ADMA, sCD14, Endotelina-1 e E-selectina. Quanto ao tempo de acompanhamento, 2 estudos apresentaram medidas no baseline e 6 meses após a intervenção endodôntica; 2 estudos apresentaram medidas no baseline, 2 e 12 meses após o tratamento endodôntico e 1 estudo apresentou medidas no baseline, 3, 6 e 12 meses após a terapia endodôntica.

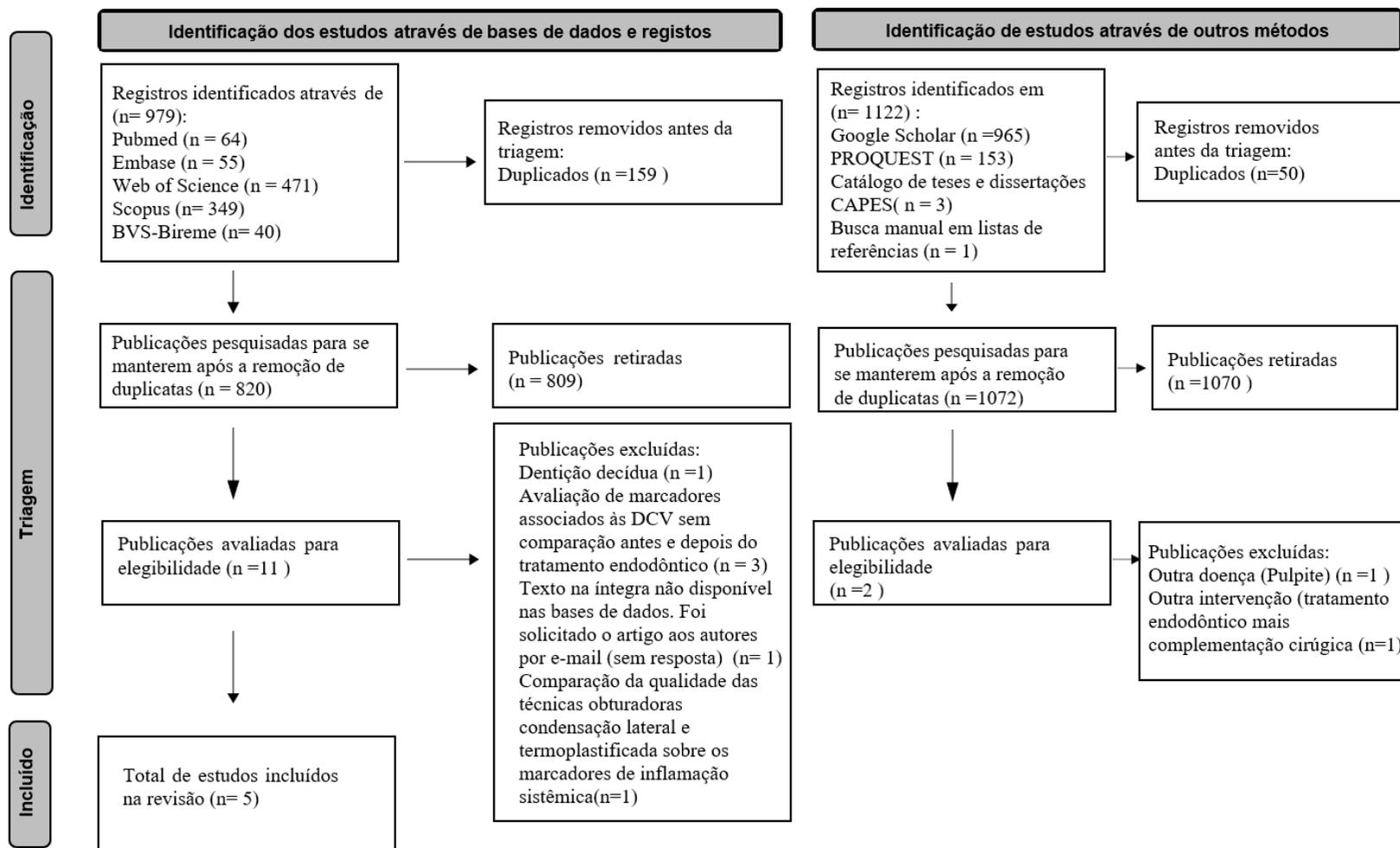


Figura 1 Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na Revisão Sistemática Integrativa

Fonte: autoria própria, seguindo as diretrizes recomendadas pelo PRISMA (2020)

Título	Autor / Ano/ Local	Desenho de estudo	Tamanho da amostra	Faixa etária da amostra	Biomarcadores de risco CV	Níveis séricos dos MIs antes do TE	Níveis séricos dos MIs depois do TE/ (tempo de avaliação)	MA	Desfecho do tratamento	Conclusão
The impact of apical periodontitis, non-surgical root canal retreatment and periapical surgery on serum inflammatory biomarkers	Bakhsh <i>et al.</i> , 2022 Reino Unido	Coorte	n (total)= 115 n (controles) = 50 n (tratamento endodôntico) = 35 n (cirurgia periapical) = 30	19 a 75 anos	IL-1 β IL-6 IL-8 TNF- α Pentraxin 3 ICAM-1 VCAM-1 hs-CRP FGF-23 MMP-2 MMP-8 MMP-9 C3 ADMA	IL-1 β = 17.53 \pm 14.32/ 12.82 (1.47– 87.87) IL-6= 7.06 \pm 7.93/ 5.41 (1.49– 54.76) IL-8= 18.35 \pm 24.21/ 9.63 (3.29– 160.36) TNF- α = 18.37 \pm 22.66/ 12.39 (3.54– 78287.56 \pm 87056.44/ 53443.49 (1330.48– 470330.34)	Após 12 meses: IL-1 β = 15.15 IL-6= 5.54 IL-8= 11.44 TNF- α = 9.99 hs-CRP= 61865.44	Média \pm DP Mediana \pm DIQ	No 3° e 6° meses de acompanhamento houve o aumento de alguns marcadores inflamatórios, como a PCR e IL-1. Após 12 meses, os níveis séricos dos marcadores avaliados reduziram comparando-se aos níveis encontrados nos pacientes do grupo controle.	A PAA contribui para o aumento dos níveis de marcadores inflamatórios sistêmicos e potencialmente aumenta o risco de condições inflamatórias crônicas, como a aterosclerose e DCV. O aumento transitório nos níveis dos marcadores inflamatórios após o tratamento endodôntico e a cirurgia apical podem potencialmente

Tabela 1 - continuação

Comparative Evaluation of Serum High-sensitivity C-Reactive Protein and Complete Hemogram Indices in Subjects with and without Apical Periodontitis: A Prospective Interventional Study	Kumar <i>et al.</i> , 2022 Índia	Estudo intervencional prospectivo	n (total)= 50 n= 25 controles n= 25 tratamento endodôntico	18 a 40 anos	hs-PCR	hs-PCR (3.37 ± 2.69)	hs-PCR (1.79 ± 1.65) / 6 meses	Média ±DP	Após 6 meses de acompanhamento, no grupo que recebeu o tratamento endodôntico, houve redução significativa na média dos níveis de hs-PCR.	aumentar o risco de eventos cardiovasculares, especialmente em pacientes vulneráveis. No entanto, o tratamento endodôntico bem-sucedido tem um benefício duradouro na saúde vascular e sistêmica que provavelmente supera o efeito adverso de curta duração. Os achados sugerem a inclusão do diagnóstico endodôntico e um protocolo de tratamento para a PAA em pacientes cardíacos, a fim de minimizar a carga inflamatória.
---	-------------------------------------	-----------------------------------	--	--------------	--------	----------------------	--------------------------------	-----------	---	--

Tabela 1 - continuação

Impact of root canal treatment on high-sensitivity C-reactive protein levels in systemically healthy adults with apical periodontitis - a preliminary prospective, longitudinal interventional study	Poornima <i>et al.</i> , 2021 Índia	Estudo preliminar prospectivo, longitudinal intervencionista (sem grupo controle)	N (total)= 15	20 a 40 anos	hs-PCR	hs-PCR= 2,88 ±1,06	Após 6 meses: hs-PCR= 1,34 ± 0,52	Média ±DP	Houve uma redução significativa na média dos níveis séricos de hsPCR após seis meses do tratamento endodôntico.	O tratamento do canal radicular reduziu os níveis séricos de hsCRP em indivíduos sistemicamente saudáveis com PAA
Endothelial Dysfunction Marker Variation in Young Adults with Chronic Apical Periodontitis before and after Endodontic Treatment	Bergamondi <i>et al.</i> , 2019 Itália	Estudo clínico (ensaio clínico observacional, caso-controle)	n (total)= 43 n= 20 controles n= 23 PA	32 a 34 anos	TNF- α (pg/mL) IL-6 (pg/mL) IL-1 (pg/mL) sCD14 Endotelina-1 ICAM-1 sVCAM-1 E-selectina	TNF- α = 4.62± 0.89 IL-6=7.63 ±3.04 IL-1= 9.59 ±1.03	Após 2 meses: TNF- α = 4.64 ± 0.88 IL-6=7.99 ±5.36 IL-1= 7.84 ± 0.88 Após 12 meses: TNF- α = 4.51 ±0.85 IL-6= 6.84 ±4.38 IL-1= 7.77 ± 0.87	Média ±DP	Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes nos marcadores inflamatórios, exceto por concentrações maiores de IL-1 no grupo com periodontite apical. As concentrações séricas de IL-1 após o tratamento foram significativamente	Os dados sugerem que a PAA pode levar à DE vascular precoce, mostrando níveis séricos aumentados de moléculas de adesão de ET-1, ICAM-1 e E-selectina e IL-1 e sCD14 inflamatórios, sem qualquer evidência macroscópica de redução na EFR. Além disso, o tratamento da PAA melhora a DE precoce

Tabela 1 - continuação

menores do que as concentrações pré-tratamento e foram comparáveis às dos indivíduos controles. porque o aumento significativo dessas moléculas foi reduzido aos 2 e 12 meses pós-tratamento.

Variation of vascular and blood indicators of early endothelial dysfunction after root canal therapy: A clinical and biomolecular study	Giuglia, <i>et al.</i> , 2019 Itália	Estudo clínico (ensaio clínico observacional, caso-controle)	n (total)= 43 n= 20 controles n= 23 PA	<35 anos	IL-1 pg/mL	IL-1= 9.59±0.24	Após 2 meses: IL-1= 7.84±0.24 Após 6 meses: IL-1= 7.77±0.2	Média ±DP	As concentrações séricas de IL-1 foram significativamente reduzidas após 2 e 12 meses após o tratamento	Esses dados sugerem que a PAA está correlacionada com a DE precoce e que o tratamento da PAA melhora a DE precoce.
---	---	--	--	----------	------------	-----------------	---	-----------	---	--

CV= cardiovascular. MIs= marcadores inflamatórios. TE= tratamento endodôntico. IL-1β= interleucina 1 beta. IL-6= interleucina 6. TNF-α= fator de necrose tumoral alfa. ICAM-1= molécula de adesão intercelular- 1. VCAM- 1= molécula de adesão celular vascular-1. hs- PCR= proteína C reativa de alta sensibilidade. FGF-23= fator de crescimento de fibroblastos 23. MMP-2= matriz metaloproteinase-2. MMP-8= matriz metaloproteinase-8. MMP- 9= matriz metaloproteinase- 9. C3= componente 3 do sistema complemento. ADMA= dimetilarginina assimétrica. MA= medidas de associação. ±DP= desvio padrão. ±DIQ= desvio interquartilico. DCV= doença cardiovascular. pg/mL= picograma por mililitro. IL-1= interleucina 1. DE= disfunção endotelial. ET-1= endotelina 1. sCD14= cluster de diferenciação 14 solúvel.

Tabela 1 - Sumarização dos estudos selecionados e avaliados

2.4 DISCUSSÃO

Nos últimos 30 anos, foi produzida uma robusta evidência científica mostrando que a infecção endodôntica tem influência na saúde geral do paciente (CINTRA *et al.*, 2021; COTTI *et al.*, 2015; SEGURA-EGEA; MARTÍN-GONZÁLEZ; CASTELLANOS-COSANO, 2015), contribuindo para a inflamação sistêmica de baixo grau ao elevar os níveis plasmáticos de marcadores da inflamação, como IL-1 β , IL-6, PCR, TNF- α , moléculas de adesão, dentre outros (GEORGIOU *et al.*, 2019; GOMES *et al.*, 2013). O aumento destes marcadores pode predizer eventos cardiovasculares no futuro (BLAKE e RIDKER, 2002). Nesta Revisão Sistemática Integrativa sumarizamos as evidências disponíveis sobre esta temática com o objetivo de responder a nossa questão de pesquisa: “*O tratamento endodôntico modifica os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática?*”.

Os cinco estudos avaliados sugerem que o tratamento endodôntico é capaz de reduzir os níveis séricos dos marcadores da inflamação de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática.

Na década de 1990 foi realizado o primeiro estudo que avaliou a influência do tratamento endodôntico nos níveis séricos dos marcadores da inflamação sistêmica, dentre eles a PCR, considerada um marcador padrão de risco cardiovascular. Marton e Kiss (1992) observaram uma redução nos níveis da PCR três meses após a realização do tratamento endodôntico convencional associado a cirurgia periapical.

A despeito disso, essa temática foi esquecida por quase duas décadas. Quando, novamente alguns pesquisadores voltaram a investigar a influência da infecção endodôntica sobre a inflamação sistêmica de baixo grau, confirmando a associação de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com infecção de origem dental sem, no entanto, investigarem o efeito da intervenção endodôntica sobre estes marcadores (COTTI *et al.*, 2011, 2015; GOMES *et al.*, 2013).

Assim, buscando elucidar essa questão, em 2019, Bergandi *et al.* (2019) avaliaram a eficácia do tratamento endodôntico não cirúrgico para reduzir os marcadores inflamatórios de risco cardiovascular, como citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- α ; o vasoconstritor ET-1; marcadores circulantes da adesão endotelial ICAM-1/CD54, sVCAM-1/CD106, CD14 solúvel e E-selectina, e concluíram que a terapia endodôntica foi capaz de reverter a disfunção endotelial precoce em adultos jovens. Para complementar o estudo de Bergandi *et al.* (2019), Giuggia *et al.* (2019) observaram que os níveis de citocinas como TNF- α e IL-6, consideradas fatores de risco cardiovascular não tradicionais, não apresentaram diferenças estatísticas significativas entres os grupos estudados nos baselines, exceto pela maior expressão da citocina IL-1 no grupo de pacientes com Periodontite Apical Assintomática, cuja concentração sérica reduziu, ficando próxima ao do grupo controle, após a terapia endodôntica. Esta redução foi considerada um importante resultado, uma vez que a IL-1 aumentada é capaz de induzir a produção da PCR, principal marcador de risco cardiovascular. Ambas as publicações, de Bergandi *et al.* (2019) e de Giuggia *et al.* (2019), devem ser analisadas juntas, pois resultam de uma mesma pesquisa e compartilham dados de uma mesma amostra.

A PCR é um importante marcador inflamatório sistêmico, produzido por hepatócitos após a estimulação de citocinas como IL-1, IL-6 e TNF- α , sendo capaz de predizer o risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Níveis sanguíneos elevados da PCR estão fortemente associados à disfunção endotelial e aos diferentes estágios da doença arterial coronariana (MEDINA-LEYTE, 2021). Além disso, há evidências, desde a década de 60, que doenças bucais como a doença periodontal, abscesso alveolar e pericoronarite elevam os níveis da PCR (BOUCHER; HANRAHAN; KIHARA, 1967).

Seguindo essa linha de raciocínio, Poornima *et al.* (2021) constataram que os níveis séricos da PCR estavam aumentados em pacientes com Periodontite Apical Assintomática antes do tratamento endodôntico e que 6 meses após a intervenção endodôntica não cirúrgica (tratamento

endodôntico convencional) houve uma redução da concentração sérica deste marcador. Esta redução alterou a classificação de pacientes com risco relativo para doenças cardiovasculares baseado nos níveis séricos da PCR, categorizado como baixo risco: <1mg/L, médio risco: 1-3 mg/L e alto risco: >3mg/L (PEARSON *et al.*, 2003). Na amostra estudada (n= 15), três dos oito pacientes do grupo de alto risco foram reclassificados como médio risco; dois dos sete pacientes do grupo de médio risco foram reclassificados como baixo risco; e cinco pacientes permaneceram na mesma categoria (POORNIMA *et al.*, 2021). Estes resultados confirmam os achados de Marton e Kiss em estudo realizado em 1992, mesmo os pacientes não tendo sido categorizados quanto ao risco relativo para doenças cardiovasculares. No entanto, a limitação deste estudo é o pequeno tamanho amostral (n=15) e a ausência de um grupo controle, o que limita a generalização destes resultados para a população global.

Nesta mesma linha de raciocínio, Kumar *et al.* (2022) ao investigarem os parâmetros do hemograma completo e os níveis séricos da PCR em uma amostra maior de pacientes com Periodontite Apical Assintomática (n= 25) e um grupo controle (n=25) de pacientes sistemicamente saudáveis, constataram que os níveis da PCR no grupo doente estavam aumentados em relação ao controle. No acompanhamento de 6 meses, após a intervenção endodôntica, estes níveis reduziram, aproximando-se aos dos pacientes do grupo controle.

O quinto estudo, com metodologia mais robusta, investigou o impacto do retratamento endodôntico não cirúrgico e retratamento endodôntico cirúrgico no tratamento da Periodontite Apical Assintomática em relação aos níveis séricos de marcadores da inflamação, dentre eles a PCR, IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Uma amostra de 115 pacientes foi dividida em três grupos: pacientes submetidos ao retratamento endodôntico não cirúrgico (n= 35), pacientes submetidos à microcirurgia apical (n= 30) e um grupo controle de pacientes saudáveis (n= 50). Os autores observaram o comportamento das variações nos níveis séricos dos marcadores inflamatórios no baseline, 3, 6 e 12 meses após a intervenção endodôntica e constataram que houve um aumento de IL-1 β , IL-8, PCR, C3, MMP-2 e MMP-9, 3 a 6 meses após o tratamento. Porém, 1 ano após a intervenção endodôntica estes níveis reduziram significativamente. Para os autores, a explicação para esses achados é que tratamentos odontológicos invasivos induzem um aumento transitório nos níveis dos marcadores inflamatórios com potencial risco de eventos cardiovasculares, principalmente em pacientes vulneráveis. No entanto, o tratamento endodôntico bem-sucedido é benéfico à saúde vascular e sistêmica em longo prazo, o que provavelmente supera tal efeito adverso de curta duração (BAKSH *et al.*, 2022).

Como limitações desta revisão integrativa podemos destacar: (1) O pequeno número de estudos na literatura que avaliaram o impacto do tratamento endodôntico nos níveis séricos de marcadores da inflamação de risco cardiovascular; (2) os estudos aqui incluídos possuem um pequeno número amostral, não representativo da população geral, isto limita a extrapolação dos resultados; (3) o tempo de acompanhamento dos pacientes submetidos ao tratamento da Periodontite Apical Assintomática foi diferente entre os estudos, o que dificulta a comparação entre eles; e (4) não foram empregados testes estatísticos apropriados para estimar a associação entre a eficácia do tratamento endodôntico e a redução dos marcadores da inflamação de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática.

Entretanto, apesar das limitações apresentadas, destacamos o fato de que as evidências aqui sumarizadas são confluentes. Todos os estudos observaram que o tratamento endodôntico reduz a carga inflamatória sistêmica de baixo grau relacionada à inflamação crônica local advinda da Periodontite Apical Assintomática. Essa evidência é relevante, pois aponta para a necessidade da realização de estudos de intervenção, preferencialmente ensaios clínicos randomizados, com uma amostra representativa da população, controle de viés confundidores e maior tempo de acompanhamento após a intervenção endodôntica.

Além disso, em todos os estudos os pesquisadores controlaram os fatores de confusão, excluindo de suas amostras pacientes comprometidos sistemicamente, com qualquer condição inflamatória crônica diferente da Periodontite Apical Assintomática, fumantes, com doença

periodontal, gestantes e que haviam realizado uso de medicação, como antibióticos, 3 meses antes do início do estudo. Dessa forma as alterações observadas nos níveis séricos dos marcadores inflamatórios de risco cardiovascular antes e depois da intervenção puderam ser atribuídas à presença de infecção endodôntica ou ao efeito do tratamento endodôntico.

2.5 CONCLUSÃO

Portanto, concluímos que o tratamento endodôntico é eficaz para reduzir os níveis séricos dos marcadores da inflamação de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, Rohit et al. Expression of IL-6, TNF- α , and hs-CRP in the serum of patients undergoing single-sitting and multiple-sitting root canal treatment: A comparative study. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 11, n. 5, p. 1918, 2022.
- ALIM, Betul Aycan; CANTURK, Emir; KOKSAL, Cengiz. The effect of treated apical periodontitis before heart valve surgery on C-reactive protein levels. **Oral diseases**, v. 27, n. 3, p. 632-638, 2021.
- BAKHSH, Abdulaziz et al. The impact of apical periodontitis, non-surgical root canal retreatment and periapical surgery on serum inflammatory biomarkers. **International Endodontic Journal**, v. 55, n. 9, p. 923-937, 2022.
- BERGANDI, Loredana et al. Endothelial dysfunction marker variation in young adults with chronic apical periodontitis before and after endodontic treatment. **Journal of endodontics**, v. 45, n. 5, p. 500-506, 2019.
- BLAKE, G. J.; RIDKER, P. M. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. **Journal of internal medicine**, v. 252, n. 4, p. 283-294, 2002.
- BOUCHER JR, Norman E.; HANRAHAN, James J.; KIHARA, Francis Y. Occurrence of C-reactive protein in oral disease. **Journal of dental research**, v. 46, n. 3, p. 624-624, 1967.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS)**. Diretrizes e Recomendações para o Cuidado Integral de Doenças crônicas Não-Transmissíveis: promoção da saúde, vigilância, prevenção e assistência. Brasília: MS; 2008.
- CHAUHAN, Nishant et al. Association of apical periodontitis with cardiovascular disease via noninvasive assessment of endothelial function and subclinical atherosclerosis. **Journal of endodontics**, v. 45, n. 6, p. 681-690, 2019.
- CINTRA, Luciano Tavares Angelo et al. Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions. **Odontology**, v. 109, p. 741-769, 2021.
- COTTI, Elisabetta et al. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. **Journal of endodontics**, v. 37, n. 12, p. 1624-1629, 2011.
- COTTI, Elisabetta et al. Endodontic infection and endothelial dysfunction are associated with different mechanisms in men and women. **Journal of endodontics**, v. 41, n. 5, p. 594-600, 2015.

DEVI, G. Karthiga; PRIYA, V. Vishnu; GAYATHRI, R. Evaluation of inflammatory markers in endotoxins induced root canal infection. **Drug Invention Today**, v. 10, n. 6, 2018.

GARRIDO, Mauricio et al. Elevated systemic inflammatory burden and cardiovascular risk in young adults with endodontic apical lesions. **Journal of Endodontics**, v. 45, n. 2, p. 111-115, 2019.

GEORGIU, Athina Christina et al. Apical periodontitis is associated with elevated concentrations of inflammatory mediators in peripheral blood: a systematic review and meta-analysis. **Journal of endodontics**, v. 45, n. 11, p. 1279-1295. e3, 2019.

GIUGGIA, Beatrice et al. Variation of vascular and blood indicators of early endothelial dysfunction after root canal therapy: A clinical and biomolecular study. **Giornale Italiano di Endodonzia**, v. 33, n. 1, 2019.

GLICKMAN, G. N.; SCHWEITZER, J. L. Endodontic diagnosis. Endodontics: Colleagues for Excellence. **Newsletter from American Association of Endodontist**, Chicago, IL, p. 60611-2691, 2013.

GOMES, Maximiliano Schünke 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.

KUMAR, Gaurav et al. Comparative Evaluation of Serum High-sensitivity C-Reactive Protein and Complete Hemogram Indices in Subjects with and without Apical Periodontitis: A Prospective Interventional Study. **Journal of Endodontics**, v. 48, n. 8, p. 1020-1028, 2022.

MARTON, I. J.; KISS, C. Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators. **International endodontic journal**, v. 25, n. 5, p. 229-233, 1992.

MEDINA-LEYTE, Diana Jhoseline et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 8, p. 3850, 2021.

MEURMAN, J. H. et al. Lower risk for cardiovascular mortality for patients with root filled teeth in a Finnish population. **International endodontic journal**, v. 50, n. 12, p. 1158-1168, 2017.

PEARSON, Thomas A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for

POORNIMA, L. et al. Impact of root canal treatment on high-sensitivity C-reactive protein levels in systemically healthy adults with apical periodontitis—a preliminary prospective, longitudinal interventional study. **International Endodontic Journal**, v. 54, n. 4, p. 501-508, 2021.

SEGURA-EGEA, Juan J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; CASTELLANOS-COSANO, L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. **International Endodontic Journal**, v. 48, n. 10, p. 933-951, 2015.

SHEN, Hongfeng et al. Efficacy of vitapex on chronic periapical periodontitis of deciduous teeth in children and risk factors affecting the efficacy. **INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE**, v. 13, n. 7, p. 5250-5258, 2020.

TEIXEIRA, Bruno Costa et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **Jornal vascular brasileiro**, v. 13, p. 108-115, 2014.

WANG, Jun et al. Efficacy of warm gutta-percha root canal filling in the treatment of dental pulpal and periapical diseases. **Int J Clin Exp**, v. 12, p. 2738-2745, 2019.

WILLERSHAUSEN, Brita et al. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. **Journal of endodontics**, v. 35, n. 5, p. 626-630, 2009.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre a Periodontite Apical Assintomática e o aumento dos níveis séricos de marcadores de risco cardiovascular vem sendo investigada nas últimas décadas, porém o impacto do tratamento endodôntico na redução dos níveis séricos desses marcadores foi pouco explorado. Desse modo, por meio desta revisão integrativa da literatura, nos propomos a investigar e reunir o que há de evidências atualmente. Assim, o objetivo dessa revisão foi responder a questão de pesquisa até o presente momento inédita: “*O tratamento endodôntico modifica os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com Periodontite Apical Assintomática?*”.

Os cinco estudos selecionados demonstraram concordância em seus resultados, os achados revelaram que o tratamento endodôntico é eficaz na redução dos níveis séricos de marcadores de inflamação de risco cardiovascular, como a Interleucina-1 e a Proteína C-reativa, sendo capaz de reverter a disfunção endotelial precoce.

Esses achados são de grande relevância no âmbito científico e na prática clínica. Destacam a importância da realização do tratamento endodôntico para a saúde sistêmica, além de evidenciar a necessidade de uma visão integrativa da saúde do indivíduo. Este trabalho contribui de forma positiva para a consolidação da eficácia do tratamento endodôntico na redução de marcadores de risco cardiovascular e consequente prevenção do desenvolvimento da disfunção endotelial precoce.

Esta revisão integrativa apresentou limitações diante da pequena quantidade de trabalhos sobre o impacto do tratamento endodôntico nos níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular. Além disso, o pequeno tamanho amostral, a divergência entre o tempo de acompanhamento nas pesquisas e a falta de testes estatísticos adequados para averiguar a associação entre os eventos analisados foram outros fatores limitadores do presente estudo.

Diante do exposto, apontamos a necessidade de realização de estudos de intervenção clínico prospectivos com amostra representativa da população, com maior tempo de acompanhamento e emprego de análises estatísticas apropriadas.

REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, Rohit et al. Expression of IL-6, TNF- α , and hs-CRP in the serum of patients undergoing single-sitting and multiple-sitting root canal treatment: A comparative study. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 11, n. 5, p. 1918, 2022.
- ALIM, Betul Aycan; CANTURK, Emir; KOKSAL, Cengiz. The effect of treated apical periodontitis before heart valve surgery on C-reactive protein levels. **Oral diseases**, v. 27, n. 3, p. 632-638, 2021.
- BAKSHSH, Abdulaziz et al. The impact of apical periodontitis, non-surgical root canal retreatment and periapical surgery on serum inflammatory biomarkers. **International Endodontic Journal**, v. 55, n. 9, p. 923-937, 2022.
- BERGANDI, Loredana et al. Endothelial dysfunction marker variation in young adults with chronic apical periodontitis before and after endodontic treatment. **Journal of endodontics**, v. 45, n. 5, p. 500-506, 2019.
- BLAKE, G. J.; RIDKER, P. M. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. **Journal of internal medicine**, v. 252, n. 4, p. 283-294, 2002.
- BOCCOLINI, Cristiano Siqueira et al. Saúde Amanhã: Textos para Discussão 22: Morbimortalidade por doenças crônicas no Brasil: situação atual e futura. 2016.
- BOUCHER JR, Norman E.; HANRAHAN, James J.; KIHARA, Francis Y. Occurrence of C-reactive protein in oral disease. **Journal of dental research**, v. 46, n. 3, p. 624-624, 1967.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Diretrizes e Recomendações para o Cuidado Integral de Doenças crônicas Não-Transmissíveis: promoção da saúde, vigilância, prevenção e assistência.** Brasília: MS; 2008.
- CHAUHAN, Nishant et al. Association of apical periodontitis with cardiovascular disease via noninvasive assessment of endothelial function and subclinical atherosclerosis. **Journal of endodontics**, v. 45, n. 6, p. 681-690, 2019.
- CINTRA, Luciano Tavares Angelo et al. Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions. **Odontology**, v. 109, p. 741-769, 2021.
- COTTI, Elisabetta et al. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. **Journal of endodontics**, v. 37, n. 12, p. 1624-1629, 2011.

COTTI, Elisabetta et al. Endodontic infection and endothelial dysfunction are associated with different mechanisms in men and women. **Journal of endodontics**, v. 41, n. 5, p. 594-600, 2015.

DE OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes et al. Cardiovascular Statistics-Brazil 2021. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 118, n. 1, p. 115-373, 2022.

DEVI, G. Karthiga; PRIYA, V. Vishnu; GAYATHRI, R. Evaluation of inflammatory markers in endotoxins induced root canal infection. **Drug Invention Today**, v. 10, n. 6, 2018.

FEATHERSTONE, J. D. B. The continuum of dental caries—evidence for a dynamic disease process. **Journal of dental research**, v. 83, n. 1_suppl, p. 39-42, 2004.

GARRIDO, Mauricio et al. Elevated systemic inflammatory burden and cardiovascular risk in young adults with endodontic apical lesions. **Journal of Endodontics**, v. 45, n. 2, p. 111-115, 2019.

GEORGIU, Athina Christina et al. Apical periodontitis is associated with elevated concentrations of inflammatory mediators in peripheral blood: a systematic review and meta-analysis. **Journal of endodontics**, v. 45, n. 11, p. 1279-1295. e3, 2019.

GIUGGIA, Beatrice et al. Variation of vascular and blood indicators of early endothelial dysfunction after root canal therapy: A clinical and biomolecular study. **Giornale Italiano di Endodonzia**, v. 33, n. 1, 2019.

GLICKMAN, G. N.; SCHWEITZER, J. L. Endodontic diagnosis. Endodontics: Colleagues for Excellence. **Newsletter from American Association of Endodontist**, Chicago, IL, p. 60611-2691, 2013.

GOMES, Maximiliano Schünke 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.

KUMAR, Gaurav et al. Comparative Evaluation of Serum High-sensitivity C-Reactive Protein and Complete Hemogram Indices in Subjects with and without Apical Periodontitis: A Prospective Interventional Study. **Journal of Endodontics**, v. 48, n. 8, p. 1020-1028, 2022.

MACHADO, Felipe Paiva e cols. Periodontite apical primária versus pós-tratamento: composição microbiana, níveis de lipopolissacarídeos e ácido lipoteicóico, sinais e sintomas. **Investigações clínicas orais**, v. 24, p. 3169-3179, 2020.

MARTON, I. J.; KISS, C. Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators. **International endodontic journal**, v. 25, n. 5, p. 229-233, 1992.

MEDINA-LEYTE, Diana Jhoseline et al. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: potential biomarkers and promising therapeutical approaches. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 8, p. 3850, 2021.

MENDIS, Shanthi et al. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. **World Health Organization**, 2011.

MEURMAN, J. H. et al. Lower risk for cardiovascular mortality for patients with root filled teeth in a Finnish population. **International endodontic journal**, v. 50, n. 12, p. 1158-1168, 2017.

PEARSON, Thomas A. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **circulation**, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.

PERES, Marco A. et al. Oral diseases: a global public health challenge. **The Lancet**, v. 394, n. 10194, p. 249-260, 2019.

POORNIMA, L. et al. Impact of root canal treatment on high-sensitivity C-reactive protein levels in systemically healthy adults with apical periodontitis—a preliminary prospective, longitudinal interventional study. **International Endodontic Journal**, v. 54, n. 4, p. 501-508, 2021.

SEGURA-EGEA, Juan J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; CASTELLANOS-COSANO, L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. **International Endodontic Journal**, v. 48, n. 10, p. 933-951, 2015.

SHEN, Hongfeng et al. Efficacy of vitapex on chronic periapical periodontitis of deciduous teeth in children and risk factors affecting the efficacy. **INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE**, v. 13, n. 7, p. 5250-5258, 2020.

SPROSTON, Nicola R.; ASHWORTH, Jason J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 754, 2018.

TANAKA, Toshio; KISHIMOTO, Tadimitsu. The biology and medical implications of interleukin-6. **Cancer immunology research**, v. 2, n. 4, p. 288-294, 2014.

TEIXEIRA, Bruno Costa et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **Jornal vascular brasileiro**, v. 13, p. 108-115, 2014.

TIBÚRCIO-MACHADO, C. S. et al. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **International endodontic journal**, v. 54, n. 5, p. 712-735, 2021.

WANG, Jun et al. Efficacy of warm gutta-percha root canal filling in the treatment of dental pulpal and periapical diseases. **Int J Clin Exp**, v. 12, p. 2738-2745, 2019.

WILLERSHAUSEN, Brita et al. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. **Journal of endodontics**, v. 35, n. 5, p. 626-630, 2009.

ZHANG, Dongxiao et al. STAT3 Participates in Transcriptional Activation of the C-reactive Protein Gene by Interleukin-6 (*). **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 16, p. 9503-9509, 1996.

APÊNDICE A – TABELA SUPLEMENTAR

Tabela suplementar 1. Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados Pubmed e seus respectivos resultados

Resultados na base de dados PubMed (13 de outubro de 2022)		
Número	Estratégia de busca	Resultados
#4	#1 AND #2 AND #3	64
#3	"Root Canal Therapy" OR "Canal Therapies, Root" OR "Canal Therapy, Root" OR "Root Canal Therapies" OR "Therapies, Root Canal" OR "Therapy, Root Canal"	25.205
#2	"Inflammation Mediators" OR "Mediators, Inflammation" OR "Mediators of Inflammation" OR Cytokines OR Cytokine OR Chemokines OR "Chemotactic Cytokine" OR "Cytokine, Chemotactic" OR Interkrines OR "Chemotactic Cytokines" OR "Cytokines, Chemotactic" OR Interkrine OR Chemokine OR Interleukins OR Interleukin OR "C-Reactive Protein" OR "C Reactive Protein" OR hsCRP OR "High Sensitivity C-Reactive Protein" OR "High Sensitivity C Reactive Protein" OR hs-CRP OR "Tumor Necrosis Factor-alpha" OR "Tumor Necrosis Factor alpha" OR "Cachectin" OR "Cachectin-Tumor Necrosis Factor" OR "Cachectin Tumor Necrosis Factor" OR "Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 2" OR "Tumor Necrosis Factor" OR "TNF Superfamily, Member 2" OR TNFalpha OR TNF-alpha	1.170.968
#1	"Periapical Diseases" OR "Disease, Periapical" OR "Diseases, Periapical" OR "Periapical Periodontitis" OR "Periapical Disease" OR "Periapical Periodontitides" OR "Periodontitides, Periapical" OR "Periodontitis, Periapical" OR "Periodontitis, Apical" OR "Apical Periodontitides" OR "Apical Periodontitis" OR "Periodontitides, Apical" OR "Periapical Granuloma" OR "Granuloma, Periapical" OR "Granulomas, Periapical" OR "Periapical Granulomas" OR "Periapical Periodontitis, Chronic Nonsuppurative" OR "Periodontitis, Apical, Chronic Nonsuppurative" OR "Dental Granulomas" OR "Granulomas, Dental" OR "Dental Granuloma" OR "Granuloma, Dental"	9.093

Fonte: autoria própria

Tabela suplementar 2. Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados Web of Science e seus respectivos resultados.

Resultados na base de dados Web of Science (13 de outubro de 2022)

Número	Estratégia de busca	Resultados
#5	#1 AND #2	471
#4	#1 AND #2 AND #3	11
#3	ALL= (“Root Canal Therapy” OR “Canal Therapies, Root” OR “Canal Therapy, Root” OR “Root Canal Therapies” OR “Therapies, Root Canal” OR “Therapy, Root Canal”)	1.213
#2	ALL=(“Inflammation Mediators” OR “Mediators, Inflammation” OR “Mediators of Inflammation” OR Cytokines OR Cytokine OR Chemokines OR “Chemotactic Cytokine” OR “Cytokine, Chemotactic” OR Interkrines OR “Chemotactic Cytokines” OR “Cytokines, Chemotactic” OR Interkrine OR Chemokine OR Interleukins OR Interleukin OR “C-Reactive Protein” OR “C Reactive Protein” OR hsCRP OR “High Sensitivity C-Reactive Protein” OR “High Sensitivity C Reactive Protein” OR hs-CRP OR “Tumor Necrosis Factor-alpha” OR “Tumor Necrosis Factor alpha” OR “Cachectin” OR “Cachectin-Tumor Necrosis Factor” OR “Cachectin Tumor Necrosis Factor” OR “Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 2” OR “Tumor Necrosis Factor” OR “TNF Superfamily, Member 2” OR TNFalpha OR TNF-alpha)	970.144
#1	ALL=(“Periapical Diseases” OR “Disease, Periapical” OR “Diseases, Periapical” OR “Periapical Periodontitis” OR “Periapical Disease” OR “Periapical Periodontitides” OR “Periodontitides, Periapical” OR “Periodontitis, Periapical” OR “Periodontitis, Apical” OR “Apical Periodontitides” OR “Apical Periodontitis” OR “Periodontitides, Apical” OR “Periapical Granuloma” OR “Granuloma, Periapical” OR “Granulomas, Periapical” OR “Periapical Granulomas” OR “Periapical Periodontitis, Chronic Nonsuppurative” OR “Periodontitis, Apical, Chronic Nonsuppurative” OR “Dental Granulomas” OR “Granulomas, Dental” OR “Dental Granuloma” OR “Granuloma, Dental”)	3.860

Para esta base de dados, foi realizada a pesquisa utilizando a equação de busca #5, pois apresentou um maior número de resultados.

Fonte: autoria própria

Tabela suplementar 3. Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados Scopus e seus respectivos resultados.

Resultados na base de dados Scopus (13 de outubro de 2022)

Número	Estratégia de busca	Resultados
#4	#1 AND #2 AND #3	349
#3	ALL ("root canal therapy" OR "canal therapies, root" OR "canal therapy, root" OR "root canal therapies" OR "therapies, root canal" OR "therapy, root canal")	17.811
#2	ALL ("inflammation mediators" OR "mediators, inflammation" OR "mediators of inflammation" OR cytokines OR cytokine OR chemokines OR "chemotactic cytokine" OR "cytokine, chemotactic" OR intercrines OR "chemotactic cytokines" OR "cytokines, chemotactic" OR intercrine OR chemokine OR interleukins OR interleukin OR "c-reactive protein" OR "c reactive protein" OR hscrp OR "high sensitivity c-reactive protein" OR "high sensitivity c reactive protein" OR hs-crp OR "tumor necrosis factor-alpha" OR "tumor necrosis factor alpha" OR "cachectin" OR "cachectin-tumor necrosis factor" OR "cachectin tumor necrosis factor" OR "tumor necrosis factor ligand superfamily member 2" OR "tumor necrosis factor" OR "tnf superfamily, member 2" OR tnfalpa OR tnf-alpha)	2.981.210
#1	ALL ("periapical diseases" OR "disease, periapical" OR "diseases, periapical" OR "periapical periodontitis" OR "periapical disease" OR "periapical periodontitides" OR "periodontitides, periapical" OR "periodontitis, periapical" OR "periodontitis, apical" OR "apical periodontitides" OR "apical periodontitis" OR "periodontitides, apical" OR "periapical granuloma" OR "granuloma, periapical" OR "granulomas, periapical" OR "periapical granulomas" OR "periapical periodontitis, chronic nonsuppurative" OR "periodontitis, apical, chronic nonsuppurative" OR "dental granulomas" OR "granulomas, dental" OR "dental granuloma" OR "granuloma, dental")	18.798

Fonte: autoria própria

Tabela suplementar 4. Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados S Embase e seus respectivos resultados.

Resultados na base de dados Embase (18 de outubro de 2022)

Número	Estratégia de busca	Resultados
#4	#1 AND #2 AND #3	55
#3	'endodontic procedure'/exp OR 'endodontic procedure' OR 'endodontic method'/exp OR 'endodontic method' OR 'endodontic technique'/exp OR 'endodontic technique' OR 'pulp canal therapy'/exp OR 'pulp canal therapy' OR 'root canal procedure'/exp OR 'root canal procedure' OR 'root canal therapy'/exp OR 'root canal therapy'	8.690
#2	'cytokine'/exp OR cytokine OR 'cytokines'/exp OR cytokines OR 'interleukin'/exp OR interleukin OR 'inflammatory mediator'/exp OR 'inflammatory mediator' OR 'autacoid'/exp OR autacoid OR 'autacoid agent'/exp OR 'autacoid agent' OR 'autacoids'/exp OR autacoids OR 'inflammation mediators'/exp OR 'inflammation mediators' OR 'c reaction protein'/exp OR 'c reaction protein' OR 'c-reactive protein'/exp OR 'c-reactive protein' OR 'creactive protein'/exp OR 'creactive protein' OR 'crp'/exp OR crp OR 'protein, c reactive'/exp OR 'protein, c reactive' OR 'serum c reactive protein'/exp OR 'serum c reactive protein' OR 'c reactive protein'/exp OR 'c reactive protein' OR 'tumor necrosis factor'/exp OR 'tumor necrosis factor' OR 'tnf alfa'/exp OR 'tnf alfa' OR 'tnf alpha'/exp OR 'tnf alpha' OR 'tumor necrosis factor alfa'/exp OR 'tumor necrosis factor alfa' OR 'tumor necrosis factor alpha'/exp OR 'tumor necrosis factor alpha' OR 'tumor necrosis factor-alpha'/exp OR 'tumor necrosis factor-alpha' OR 'tumor necrosis factors'/exp OR 'tumor necrosis factors' OR 'tumor necrosis serum'/exp OR 'tumor necrosis serum' OR 'tumour necrosis factor'/exp OR 'tumour necrosis factor' OR 'tumour necrosis factor alfa'/exp OR 'tumour necrosis factor alfa' OR 'tumour necrosis factor alpha'/exp OR 'tumour necrosis factor alpha' OR 'tumour necrosis factor-alpha'/exp OR 'tumour necrosis factor-alpha' OR 'tumour necrosis factors'/exp OR 'tumour necrosis factors' OR 'tumour necrosis serum'/exp OR 'tumour necrosis serum'	2.276.892
#1	'tooth periapical disease'/exp OR 'tooth periapical disease' OR 'dental granuloma'/exp OR 'dental granuloma' OR 'dentin granuloma'/exp OR 'dentin granuloma' OR 'dentine granuloma'/exp OR 'dentine granuloma' OR 'periapical disease'/exp OR 'periapical disease' OR 'periapical diseases'/exp OR 'periapical diseases' OR 'periapical granuloma'/exp OR 'periapical granuloma' OR 'periapical	8.174

infection'/exp OR 'periapical infection' OR 'periapical lesion'/exp OR
'periapical lesion' OR 'periapical periodontitis'/exp OR 'periapical
periodontitis' OR 'tooth granuloma'/exp OR 'tooth granuloma' OR
'tooth periapical granuloma'/exp OR 'tooth periapical granuloma' OR
'tooth periapical infection'/exp OR 'tooth periapical infection'

Fonte: autoria própria

Tabela suplementar 5. Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados Bireme e seus respectivos resultados.

Resultados na base de dados Bireme (13 de outubro de 2022)

Número	Estratégia de busca	Resultados
#1	("Doenças Periapicais" OR "Periapical Diseases" OR "Enfermedades Periapicales" OR "Doenças da Polpa Dentária" OR "Periodontite Periapical" OR "Periapical Periodontitis" OR "Periodontitis Periapical" OR "Periodontite Apical" OR "Granuloma Periapical" OR "Periapical Granuloma" OR "Granuloma Periapical" OR "Granuloma Dentário" OR "Periodontite Periapical não Supurativa Crônica" OR "Periodontite Apical não Supurativa Crônica" OR "Cisto Radicular" OR "Radicular Cyst" OR "Quiste Radicular" OR "Cisto Apical Periodontal" OR "Cisto Periapical") AND ("Mediadores da Inflamação" OR "Inflammation Mediators" OR "Mediadores de Inflamación" OR citocinas OR cytokines OR citocina OR citoquina OR quimiocinas OR chemokines OR "Citocina Quimiotática" OR "Citocinas Quimiotáticas" OR intercrina OR intercrinas OR quimiocina OR interleucinas OR interleukins OR "Fatores de Necrose Tumoral" OR "Tumor Necrosis Factors" OR "Factores de Necrosis Tumoral" OR "Proteína C-Reativa" OR "C-Reactive Protein" OR "ProteínaC-Reactiva" OR "Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade" OR "Proteína C-Reativa de Alta Sensibilidade" OR hs-crp OR hscrp) AND ("Tratamento do Canal Radicular" OR "Root Canal Therapy" OR "Tratamiento del Conducto Radicular")	40

Fonte: autoria própria

Tabela suplementar 6. Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados de literatura cinza e seus respectivos resultados.

Resultados nas bases de literatura cinza (18 de outubro de 2022)

Base	Estratégia de busca	Resultados
Google Scholar	("periapical periodontitis" OR "apical periodontitis") AND (cytokines OR "inflammatory mediators" OR "C reactive protein") AND ("root canal therapy")	965
Catálogo de Teses e Dissertações - CAPES	“periodontite apical” AND citocinas AND “tratamento endodôntico”	3
PROQUEST	("periapical periodontitis") AND (cytokines OR "inflammatory mediators" OR "C reactive protein") AND ("root canal therapy")	153

Fonte: autoria própria

ANEXO A – NORMAS DE FORMATAÇÃO DA EDITORA PASCAL

TÍTULO ARTIGO EM PORTUGÊS (fonte 14)

TÍTULO ARTIGO EM INGLÊS

Autor 1, Nome completo sem abreviaturas
 Formação, Instituição de ensino, Cidade-Estado
Autor 2, Nome completo sem abreviaturas
 Formação, Instituição de ensino, Cidade-Estado
Autor 3, Nome completo sem abreviaturas
 Formação, Instituição de ensino, Cidade-Estado
Demais autores em ordem...

Resumo:

O resumo deve conter no máximo 250 palavras, em fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado, espaçamento entre linhas simples. O resumo deve expressar de forma coerente e clara, os principais pontos do artigo. Deve ser precedido de no mínimo 3 e no máximo 5 palavras-chave, separadas por vírgulas, conforme demonstra o presente modelo.

Palavras chave: Artigo, Normas, Formatação.

Abstract:

The abstract must have a maximum of 250 words, in Times New Roman font, size 12, justified, simple intervals between lines. The abstract must express, in a coherent and clear way, the main points of the article. It must be preceded by at least 3, and a maximum of 5 key-words, divided by comas, as this model presents.

Key-words: Article, Standards, Formatting

1. Introdução

O artigo será publicado como capítulo de livro, em formato e-book, no site da Editora Pascal, eventualmente poderão ser disponibilizados em sites de editoras parceiras. Este documento está escrito de acordo com o modelo indicado para os artigos, assim, serve de referência, ao mesmo tempo em que comenta os diversos aspectos da formatação.

Observe as instruções e formate seu artigo de acordo com este padrão. Recomenda-se, para isso, o uso dos estilos de formatação pré-definidos que constam deste documento. Para tanto, basta copiar e colar os textos do original diretamente em uma cópia deste documento.

Lembre-se que uma formatação correta é essencial para o encaminhamento do seu trabalho ao Conselho Editorial para avaliação.

2. Formatação geral

O artigo completo deve conter no mínimo **5 (cinco) páginas e não deve exceder 15 (quinze) páginas** e o tamanho do arquivo é de 3Mb. Procure tratar imagens e tabelas para que estas não deixem seu arquivo muito grande e manter a boa resolução.

As margens (superior, inferior, lateral esquerda e lateral direita) devem ter 2,5 cm. O tamanho de página deve ser A4.

O artigo deve ser escrito no programa *Word for Windows*, em versão 6.0 ou superior, e deve ser submetido na plataforma do site da Editora Pascal no formato original.

O título do artigo deve ser em fonte *Times New Roman* 14, centralizado, negrito. Os dados dos autores no tamanho 10. Para o resumo e as palavras-chave o tamanho da letra é 12. Os títulos das sessões devem ser posicionados à esquerda, em negrito, numerados com algarismos arábicos (1, 2, 3, etc.). A fonte a ser utilizada é *Times New Roman*, tamanho 12, em negrito. Não coloque ponto final nos títulos.

Os subtítulos das sessões devem ser posicionados à esquerda, em negrito, numerados com algarismos arábicos em subtítulos (1.1, 1.2, 1.3, etc.). Também com fonte *Times New Roman*, tamanho 12, em negrito.

A introdução inicia-se abaixo do resumo, seguida do corpo do artigo, a fonte a ser utilizada é *Times New Roman*, tamanho 12, justificado na direita e esquerda, com espaçamento entre linhas simples, também utiliza um espaçamento de 6 pontos depois de cada parágrafo, exatamente como este parágrafo.

No caso do uso de listas, deve-se usar o marcador que aparece no início desta frase; As listas devem ser justificadas na direita e na esquerda, válido também p/ trechos de texto; Após as listas, deixar um espaço simples, como aparece a seguir.

Pode-se utilizar também alíneas, que devem ser ordenadas alfabeticamente por letras minúsculas precedidas de parênteses; cada alínea deve ser separada por ponto e vírgula e a última alínea deve terminar com um ponto.

- a)
- b)

3. Formatação de tabelas e figuras

Figuras e tabelas não devem possuir títulos (cabecinhos), mas sim legendas. Para melhor visualização dos objetos, deve ser previsto um espaço simples entre texto-objeto e entre legenda-texto. As legendas devem ser posicionadas abaixo das Figuras e Tabelas. Esses objetos, bem como suas respectivas legendas, devem ser centralizados na página (ver, por exemplo, a Figura 1). Use, para isso, os estilos pré-definidos “Figura” ou “Tabela”. Para as legendas, deve-se utilizar fonte *Times New Roman*, tamanho 10, centralizada (ou, alternativamente, o estilo “Legenda”). Legendas não levam ponto final.



Figura 1 – Exemplo de figura
Fonte: Editora Pascal (2019)

Nas tabelas deve ser usada, preferencialmente, a fonte *Times New Roman*, tamanho 10. Os estilos utilizados no interior de Tabelas devem ser “Tabela Cabeçalho” e “Tabela Corpo”, os

quais podem ser editados (alinhamento, espaçamento, tipo de fonte) conforme as necessidades (como, por exemplo, a fim de centralizar o conteúdo de uma coluna).

Importante: deve ser evitado o uso de objetos "flutuando sobre o texto". Em vez disso, utilizar a opção "...formatar objeto ...*layout* ...alinhado" ao clicar-se com o botão direito do mouse sobre o objeto em questão.

A Tabela 1 apresenta o formato indicado para as tabelas. É importante lembrar que as tabelas devem estar separadas do corpo do texto por uma linha em branco (12 pontos). Para tanto, pode-se usar uma linha do estilo "Tabela Espaçamento" entre o corpo de texto anterior à tabela e a mesma, conforme exemplificado a seguir.

TABELA ESPAÇAMENTO – ESTA LINHA EM BRANCO		
Item	Quantidade	Percentual
Teoria social	22	7,9%
Método	34	12,3%
Questão	54	19,5%
Raciocínio	124	44,8%
Método de amostragem	33	11,9%
Força	10	3,6%

Tabela 1 – Pesquisa qualitativa *versus* pesquisa quantitativa.
Fonte: Adaptado de Mays *apud* Greenhalg (1997)

4. Avaliação dos artigos

Os artigos enviados para o Conselho Editorial, passarão pelo seu processo de avaliação. Os coordenadores das Grandes Áreas, serão os organizadores de cada obra.

Artigos que foram convidados para publicação, os mesmos já foram apreciados pelo Conselho Editorial da Editora Pascal, e não passarão pelo processo de avaliação.

5. Citações e formatação das referências

De acordo com Fulano (1997), citar corretamente a literatura é muito importante. Reparem que a citação de autores ao longo do texto é feita em letras minúsculas, enquanto que a citação de autores entre parênteses, ao final do parágrafo, deve ser feita em letra maiúscula, conforme indicado no próximo parágrafo.

Na verdade, citar trechos de trabalhos de outros autores, sem referenciar adequadamente, pode ser enquadrado como **plágio** (BELTRANO, 2002).

Para as referências, deve-se utilizar texto com fonte *Times New Roman*, tamanho 12, espaçamento simples, prevendo 6 pontos depois de cada referência, exatamente conforme aparece nas referências aleatórias incluídas a seguir. As referências devem aparecer em ordem alfabética e não devem ser numeradas. Todas as referências citadas no texto, e apenas estas, devem ser incluídas ao final, na seção "Referências". Usar a norma da ABNT 6023/2002.

6. Autor(es) e Afiliação

O artigo deve ter no máximo 10 autores (casos especiais serão analisados individualmente). No momento do cadastro disponibilizar o link do currículo lattes do autor principal. A submissão do artigo deve ser feita preferencialmente pelo primeiro autor, assim como todos os contatos sobre a publicação do mesmo.

OBS: Eventualmente, editamos nas coletâneas, uma apresentação dos autores, e fazemos pesquisas na Plataforma Lattes de cada autor, importante, manter o currículo atualizado e o resumo editado.

7. Autorizações

Ao submeter o trabalho, os autores tornam-se responsáveis por todo o conteúdo da obra.

Referências

ABDEL-AAL, R.E.; AL-GARNI, Z. Forecasting Monthly Electric Energy Consumption in eastern Saudi Arabia using Univariate Time-Series Analysis. **Energy**, v. 22, n.11, p.1059-1069, 1997.

ABRAHAM, B.; LEDOLTER, J. **Statistical Methods for Forecasting**. New York: John Wiley & Sons, 1983.

MAKRIDAKIS, S.; WHEELWRIGHT, S.; HYNDMAN, R.J. **Forecasting Methods and Applications**. 3. ed. New York: John Wiley & Sons, 1998.

PELLEGRINI, F.R.; FOGLIATTO, F. Estudo comparativo entre modelos de Winters e de Box-Jenkins para a previsão de demanda sazonal. **Revista Produto & Produção**, v. 4, número especial, p.72-85, 2000.

ANEXO

Os anexos devem vir ao final do trabalho. Vale salientar que o trabalho completo, incluindo as referências bibliográficas e os anexos, não deve exceder 15 páginas e 3Mb.