

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ANTONIO VINICIUS ROCHA LIMA/MARIA EDUARDA DE FREITAS FRANCO.

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇAS SISTÊMICAS E PERIODONTITE APICAL:
REVISÃO INTEGRATIVA**

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2025

ANTONIO VINICIUS ROCHA LIMA/MARIA EDUARDA DE FREITAS FRANCO.

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇAS SISTÊMICAS E PERIODONTITE APICAL:
REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau
de Bacharel.

Orientador(a): Profa. Dra. Simone Scandiuzzi
Francisco

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2025

**ANTONIO VINICIUS ROCHA LIMA /MARIA EDUARDA DE FREITAS
FRANCO**

ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇAS SISTÊMICAS E PERIODONTITE APICAL

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor
Leão Sampaio, como pré-requisito para
obtenção do grau de Bacharel.

Aprovado em 27/06/2024.

BANCA EXAMINADORA

**PROFESSOR (A) DOUTOR (A) SIMONE SCANDIUZZI FRANCISCO
ORIENTADOR (A)**

**PROFESSOR (A) DOUTOR (A) KARINE FIGUEIREDO DA COSTA
MEMBRO EFETIVO**

**PROFESSOR (A) ESPECIALISTA MÁRIO CORREIA DE OLIVEIRA NETO
MEMBRO EFETIVO**

ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇAS SISTÊMICAS E PERIODONTITE APICAL: REVISÃO INTEGRATIVA

Maria Eduarda De Freitas Franco¹
Antonio Vinicius Rocha Lima²
Simone Scandiuzzi Francisco³

RESUMO

A Medicina Endodôntica pauta-se basicamente na análise crítica das possíveis correlações e consequências sistêmicas causadas pelas doenças da polpa e do periápice, ou pelo próprio tratamento endodôntico e vice-versa – ou seja, também analisa a provável influência de determinados comprometimentos sistêmicos sobre a patologia e o reparo da polpa e dos tecidos periapicais. Por isso, em função da prevalência de tantas doenças sistêmicas presentes no mundo, se faz necessário identificar os riscos e interferências considerando a integralidade do sujeito. O objetivo geral deste artigo foi associar a influência de determinadas doenças sistêmicas sobre a patologia e o reparo da polpa e dos tecidos periapicais. Foi desenvolvido uma revisão de literatura integrativa cujos critérios de elegibilidade foram escolhidos: ensaios clínicos, estudos de caso-controle, estudos transversais e estudos de coorte publicados em periódicos científicos de 2014 a 2024. Como estratégia inicial foi realizada uma busca bibliográfica utilizando as principais bases de dados eletrônica Public Medline (PubMed), Cochrane. A busca eletrônica nos bancos de dados resultou em 312 artigos. Que foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão obtendo um total final de 31 artigos para esta revisão. Os resultados apresentam que existem riscos e correlação entre algumas doenças sistêmicas e periodontite apical (PA) aguda dentre essas as principais doenças que evidenciaram um grande risco são diabetes mellitus, cardiovasculares, hepáticas, renais, distúrbios ósseos e intestinais. Pacientes que possuem PA tem níveis elevados de células inflamatórias na corrente sanguínea, onde essas podem representar um fator agravante ou até causal de doença sistêmica. Após o tratamento de canal radicular o reparo das lesões não sofrem interferência significativa, no entanto indivíduos que possuem distúrbios sistêmicos apresentam mal funcionamento de algum órgão, e este mal funcionamento pode ocasionar uma dificuldade do organismo de combater a inflamação ocorrendo um agravamento do quadro ou controle mais difícil da PA.

Palavras-chave: Marcadores biológicos e periodontite apical. Endodontia. Doença sistêmica e periodontite apical.

ABSTRACT

Endodontic Medicine is basically based on the critical analysis of possible correlations and systemic consequences caused by diseases of the pulp and periapical region, or by endodontic treatment itself and vice versa – that is, it also analyzes the probable influence of certain systemic impairments on the pathology and repair of the pulp and periapical tissues. Therefore,

¹ Graduando do curso de Odontologia do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio- eduardasevero90@gmail.com

² Graduando do curso de Odontologia do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio – virviveirmao@gmail.com

³ Docente do curso de Odontologia do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

due to the prevalence of so many systemic diseases present in the world, it is necessary to identify the risks and interferences considering the subject's entirety. The general objective of this article was to associate the influence of certain systemic diseases on the pathology and repair of the pulp and periapical tissues. An integrative literature review was developed whose eligibility criteria were chosen: clinical trials, case-control studies, cross-sectional studies and cohort studies published in scientific journals from 2014 to 2024. As an initial strategy, a bibliographic search was performed using the main electronic databases Public Medline (PubMed) and Cochrane. The electronic search in the databases resulted in 312 articles. The inclusion and exclusion criteria were applied, resulting in a final total of 31 articles for this review. The results show that there are risks and correlation between some systemic diseases and acute apical periodontitis (AP). Among these, the main diseases that showed a high risk are diabetes mellitus, cardiovascular, hepatic, renal, bone and intestinal disorders. Patients with AP have high levels of inflammatory cells in the bloodstream, which can represent an aggravating factor or even a causal factor for systemic disease. After root canal treatment, the repair of the lesions does not suffer significant interference. However, individuals with systemic disorders have malfunctioning of some organ, and this malfunction can cause difficulty for the body to fight inflammation, causing a worsening of the condition or more difficult control of AP.

Keywords: Biological markers and apical periodontitis. Endodontics. Systemic disease and apical periodontitis.

1 INTRODUÇÃO

A periodontite apical (PA) é um distúrbio inflamatório oral que acomete os tecidos pulpares e periapicais, sendo identificada na fase aguda ou crônica. Geralmente se desenvolve a partir de cárie dentária extensas ou infecções endodônticas (Pietiäinen *et al.*, 2019). Uma recente revisão sistemática e metanálise revelou que a prevalência mundial de PA foi de 52% da população adulta em todo o mundo, provavelmente pelo fato de ser uma doença muitas vezes assintomática, por muitas vezes não diagnosticada de maneira precoce. Dentes não tratados com PA podem levar à perda dentária, osteomielite da mandíbula e doença sistêmica associada à mortalidade (Gomes *et al.*, 2016).

Nos últimos anos, a associação entre PA e doença sistêmica atraiu atenção, levando ao conceito de Medicina Endodôntica. A Medicina Endodôntica pauta-se basicamente na análise crítica das possíveis correlações e consequências sistêmicas causadas pelas doenças da polpa e do periápice, ou pelo próprio tratamento endodôntico e vice-versa – ou seja, também analisa a provável influência de determinados comprometimentos sistêmicos sobre a patologia e o reparo da polpa e dos tecidos periapicais (Segura-egea *et al.*, 2015).

Pesquisas comprovam que PA crônica assintomática pode não ser detectada ao longo do tempo, o que acaba gerando um aumento de células inflamatórias na circulação sanguínea por um longo período (Sathyanarayanan *et al.*, 2023). PA tem níveis de células inflamatórias

elevadas, e está associada ao aumento dos níveis de proteína C-reativa (PCR), IL-1, IL-2, IL-6, ADMA, IgA, IgG e IgM em humano, onde níveis altos de marcadores inflamatórios podem ser diagnosticados fatores de riscos para algumas doenças sistêmicas (Gomes *et al.*, 2017; Malvicini *et al.*, 2023).

Muitos estudos evidenciaram associação entre PA e doenças sistêmicas cuja etiologia influenciou o estado pró-inflamatório do paciente, como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide (An *et al.*, 2016; Barrego *et al.*, 2019; Karataş; Kul; Tepecik, 2020). Já alguns estudos revelaram que algumas condições sistêmicas aumentaram a suscetibilidade do hospedeiro à infecção, aumentando microrganismos na PA e/ou prejudicando a resposta imune, mantendo o processo inflamatório e a reabsorção óssea periapical após o tratamento de canal radicular (RTC). Isso pode não apenas causar um atraso no reparo, mas também a persistência da PA, guiando ao insucesso do RCT e até mesmo a necessidade de extração do dente afetado (Cintra *et al.*, 2021).

Em razão de sua alta prevalência, a periodontite apical crônica pode ser um problema ainda mais grave, caso seja capaz de interferir na saúde geral do indivíduo. Da mesma maneira, é importante determinar se doenças sistêmicas podem modificar o curso de um processo infeccioso periapical ou afetar o resultado do tratamento endodôntico. No entanto até o momento, o papel das condições médicas sistêmicas como fator modulador no desenvolvimento da infecção periapical endodôntica tem sido objeto de controvérsia (Malvicini *et al.*, 2023).

O objetivo deste estudo é associar a influência de determinadas doenças sistêmicas sobre a patologia e o reparo da polpa e dos tecidos periapicais através de uma revisão integrativa.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

Esse estudo realizou uma revisão integrativa sobre a influência de determinadas doenças sistêmicas sobre a patologia e o reparo da polpa e dos tecidos periapicais. Para abordar o objetivo deste estudo foi desenvolvido uma revisão de literatura integrativa através da seguinte pergunta norteadora: As doenças sistêmicas podem modificar e/ou influenciar a patologia apical, quando comparadas a indivíduos adultos clinicamente saudáveis?

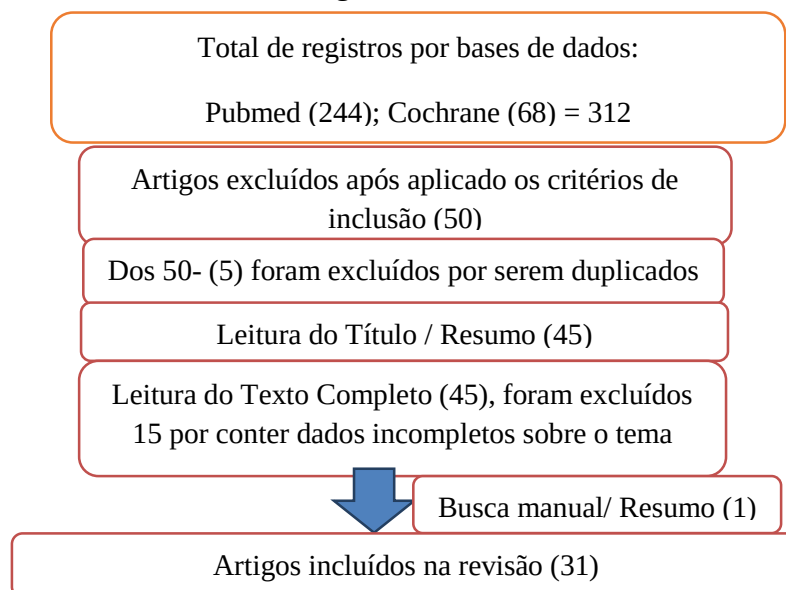
Como critérios de elegibilidade foram escolhidos os seguintes artigos: ensaios clínicos, estudos de caso-controle, estudos transversais ou estudos de coorte publicados em periódicos científicos de 2014 a 2024, os quais avaliaram a patologia apical sintomática ou assintomática durante tratamento endodôntico não cirúrgico. Todos os estudos deveriam conter um grupo de

controle. Além disso, foram incluídos estudos nos quais a condição periapical foi estabelecida e/ou quantificada. Os critérios de exclusão incluíram o seguinte tipo de estudo: série de casos, estudos laboratoriais de cultura de células ou estudos em animais.

Como estratégia inicial foi realizada uma busca bibliográfica utilizando as principais bases de dados eletrônica Public Medline (PubMed), Cochrane, com artigos publicados no período entre 2014 a 2024, incluindo as seguintes palavras-chaves: endodontics, systemic disease and apical periodontitis, biological markers and apical periodontitis.

A seleção dos estudos seguiu uma avaliação em três etapas. No primeiro passo, os títulos e resumos dos estudos foram acessados e, considerando os critérios de inclusão e exclusão pré definidos, foram rotulados como relevantes ou irrelevantes. Na segunda etapa, o texto completo dos estudos relevantes foi analisado e remarcado de acordo com os mesmos critérios. Na terceira etapa, os estudos relevantes selecionados foram submetidos a uma avaliação crítica considerando seu mérito científico para validar sua adequação às variáveis de estudo desejadas.

A busca eletrônica nos bancos de dados resultou em 312 artigos. A partir dos registros encontrados, 262 foram excluídos distanciamento com o objetivo proposto nesta revisão, e dos 50 selecionados, 5 apresentavam-se duplicados nas bases de dados. Após a leitura dos 45 artigos, 15 foram excluídos por conter dados incompletos sobre o tema desta revisão. Na busca manual foi acrescentado 1 artigo, sendo assim, ao final, a estratégia de busca adotada para esta revisão resultou na inclusão de 31 artigos.



Fluxograma 1: Identificação dos artigos para a revisão integrativa (2014-2024).

2.2 RESULTADOS

QUADRO 1. Posicionamento dos autores estudados sobre a associação da periodontite apical com determinadas doenças sistêmicas.

Artigo	Autores/ Ano	Tipo de estudo	Objetivo	População/n	Doença sistêmica	Resultados	Conclusão
1.	Jiménez <i>et al</i> (2021)	Estudo transversal	Avaliaram as associações entre infecção endodôntica com espécies de <i>Porphyromonas</i> , a carga bacteriana sistêmica e o risco cardiovascular, com base na proteína C reativa de alta sensibilidade (hsCRP), em adultos jovens com PA	Adultos jovens com periodontite apical	Doença cardiovascular	Anti- <i>P. endodontalis</i> e o anti- <i>P. gingivalis</i> IgG séricos foram maiores em PA do que em controles. A detecção intracanal de <i>P. endodontalis</i> e <i>P. gingivalis</i> em PA foi de 33,3% e 22,9%, respectivamente. O soro anti- <i>P. endodontalis</i> e anti- <i>P. gingivalis</i> IgG foi maior em PA do que em controles. <i>P. endodontalis</i> intracanal associado a maior endotoxemia ($p < 0,05$). Entre os fatores endodônticos, a presença e o número de lesões apicais associado a risco cardiovascular moderado-grave, enquanto anti- <i>P. endodontalis</i> IgG foi protetor. Concluíram que PA foi associada a risco cardiovascular moderado a alto com base nos níveis de hsCRP	<i>P. endodontalis</i> intracanal foi associado a maior endotoxemia. Entre os fatores endodônticos, a presença e o número de lesões apicais foram associados a risco cardiovascular moderado-grave, enquanto o anti- <i>P. endodontalis</i> IgG foi protetor. Concluíram que PA foi associada a risco cardiovascular moderado a alto com base nos níveis de hsCRP
2.	Malvicini <i>et al</i> (2023)	Estudo caso-controle.	Avaliar a associação entre periodontite apical (PA) e doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA).	65 pacientes periodontais e sistemicamente saudáveis (idade ≥ 40 anos)	Doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA)	Os pacientes AP+, 57,58% revelaram pelo menos um sinal de aterosclerose carotídea subclínica. A análise de regressão múltipla identificou PA como um indicador de risco significativo para placas carotídeas e espessamentos carótídeos íntimo-médios acentuados. Uma associação significativa foi estabelecida entre AP e outras variáveis cardiovasculares (CV) Pelo contrário, uma pontuação PAI mais alta não se correlaciona com maiores chances de alterações carotídeas, e a presença de AP não provou nenhuma mudança significativa nas artérias ilíacas (CIA) o índice tornozelo-braquial (ABI)	Presença de PA e considerada um indicador de risco para doença cardiovascular aterosclerótica futura (DCVA), com PA sendo associada a chances 5 vezes maiores de ter placas carotídeas e chances de 15 vezes maiores de ter espessamentos carótídeos íntimo-médios acentuados
3.	Sathyanarayanan <i>et al</i> (2023)	Estudo clínico prospectivo	Avaliar a relação entre PA assintomática e carga inflamatória sistêmica por meio da avaliação dos níveis de células inflamatórias crônicas	25 participantes (18 e 40 anos de idade), diagnosticados com PA assintomático, sem histórico de quaisquer doenças sistêmicas	Doenças inflamatórias sistêmicas	Todos os parâmetros hematológicos foram registrados antes e depois do tratamento do canal radicular e foram analisados. A avaliação da contagem média total de leucócitos (TLC), linfócitos e contagem de células eosinófilas mostrou uma redução significativa no número de	Constataram que indivíduos sistemicamente saudáveis com periodontite apical (PA) assintomática tiveram aumento da carga

						células antes e depois do tratamento do canal radicular. A análise de variância unidirecional também revelou significância estatística em $p < 0,05$ com uma correlação positiva fraca entre a contagem de TLC, linfócitos e eosinófilos antes e depois do tratamento	inflamatória na circulação, após a cura completa das lesões PA assintomáticas resulta em uma redução geral de células inflamatórias sistêmicas, a carga e o risco de doenças inflamatórias sistêmicas associadas
4.	Pietiäinen <i>et al</i> (2019)	Estudo coorte prospectivo	Investigar as características da resposta imune adaptativa na periodontite apical	508 pacientes finlandeses que tiveram indicação de angiografia coronária entre junho de 2006 e março de 2008 no Hospital Universitário de Helsinque	Níveis anticorpos e bactérias na corrente sanguínea	Uma pontuação de lesão endodôntica de três categorias foi proposta. Os anticorpos que se ligam aos epítomos derivados de bactérias e hospedeiros foram determinados a partir da saliva e do soro, e as composições bacterianas foram examinadas a partir de amostras de saliva e subgingivais. Os ORs significativos para as maiores pontuações endodônticas foram observados para IgA e IgG da saliva para antígenos bacterianos, IgG de reação cruzada da saliva, IgG sérico para antígenos bacterianos e espécies subgingivais Gram-negativas. Em um subgrupo sem periodontite marginal, apenas IgG salivar contra antígenos bacterianos associados à periodontite apical não tratada. As estimativas são apresentadas para um aumento de 10 vezes nos níveis de anticorpos ou bactérias, no número de dentes tratados com canal radicular associados à saliva IgA e IgG contra bactérias e IgG de reação cruzada	Concluíram que a condição inflamatória causada por infecções endodônticas poderia ser identificada pelo aumento dos níveis de IgG salivar, independentemente da periodontite marginal. Os níveis de IgG na saliva podem ter um efeito pequeno, mas significativo, nos níveis sistêmicos de biomarcadores, indicando a ligação potencial entre periodontite apical e doenças sistêmicas
5.	Karataş, Kul e Tepecik (2020)	Estudo transversal	Investigar a possível associação entre Artrite Reumatoide (AR) e Periodontite Apical (PA)	50 pacientes diagnosticados com AR (sem qualquer outra doença sistêmica), variando de 18 a 65 anos de idade, e outros 50 participantes saudáveis pareados por idade e gênero	Artrite reumatoide	Um total de 1026 dentes foram examinados no grupo AR e 45 deles foram diagnosticados como PA. No grupo controle, 1025 dentes foram examinados e 21 dentes foram diagnosticados como PA. Foi descoberto que a prevalência de dentes com PA (4,3%) foi significativamente maior no grupo AR do que no controle (2%) (razão de chances [OR] = 2,193, P = 0,003). A análise de regressão logística mostrou que a AR está significativamente associada à PA	Conclui-se que a AR está significativamente associada a uma prevalência aumentada de PA. Pacientes com AR podem ser mais propensos a desenvolver PA. No entanto, a AR não afetou a resposta ao tratamento de canal radicular porque não houve diferença significativa entre os grupos AR e controle em termos de dentes

6.	Lamba <i>et al</i> (2023)	Estudo transversal	Avaliar a prevalência e a gravidade da periodontite apical (PA) em indivíduos com diferentes estágios de doença renal crônica (DRC) e sua associação com marcadores sistêmicos	105 pacientes com DRC (Doença renal crônica)35 em cada um dos grupos inicial, pré-diálise e hemodiálise) e 105 controles saudáveis foram incluídos	Doença renal crônica	PA em pelo menos 1 dente foi encontrada em 75,2% dos pacientes com DRC e 40,9% dos controles. Pacientes com DRC tiveram 4 vezes mais probabilidade de ter PA do que os controles. A carga microbiana endodôntica (EB) e a gravidade da PA também foram significativamente maiores em pacientes com DRC do que nos controles saudáveis. Embora valores mais altos de EB e PA grave tenham sido observados com a progressão da doença, a diferença não foi significativa. A gravidade da PA foi significativamente associada a um aumento na creatinina sérica, ureia sanguínea e uma diminuição na taxa de filtração glomerular estimada em pacientes com DRC	A PA foi significativamente mais prevalente no grupo DRC. A associação entre a gravidade da PA e os marcadores de DRC sugere que a PA poderia possivelmente alterar a progressão da DRC
7.	An <i>et al</i> (2016)	Estudo transversal	Investigar se existe uma associação entre PA e Doença cardiovascular (DCV)	Indivíduos com PA radiográfico, e o grupo sem PA. Idade média de 49 anos e 73% mulheres	Doença cardiovascular (DCV)	A análise bivariada revelou relações estatisticamente significativas e positivas entre a presença de PA (periodontite apical) e cada um dos seguintes: DCV, hipercolesterolemia, raça/etnia, dentes ausentes, número de RCTs e experiência de cárie. O modelo final de regressão logística condicional ajustado mostrou associações positivas estatisticamente significativas entre AP e DCV (razão de chances, 5,3; intervalo de confiança de 95%, 1,5–18,4)	Concluíram que pacientes que apresentam PA (periodontite apical) tinham 5,3 vezes mais probabilidade de ter DCV (Doença cardiovascular) do que pacientes sem PA
8.	Gomes <i>et al</i> (2016)	Estudo transversal	Avaliar se a presença de periodontite apical (PA), tratamento de canal radicular (RCT) e carga endodôntica (EB) – como a soma dos locais PA e RCT – estavam associados ao risco de longo prazo de eventos cardiovasculares incidentes (CVE), incluindo mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares	Dados médicos e odontológicos de 278 participantes com idade (dicotomizada como <60 ou 60+ anos), sexo e anos de educação formal (dicotomizada como ≤12 ou >12 anos). O tabagismo foi dicotomizado como fumante atual ou ex-fumante	Doença cardiovascular	62 participantes (22,3%) desenvolveram CVE. A análise bivariada mostrou que DP, EB, número de dentes e OIB estavam associados com CVE incidente. Modelos multivariados, ajustados para variáveis sociodemográficas e médicas, mostraram que idade≥60 anos, hipertensão e EB≥3 estavam independentemente associados com CVE incidente. A associação entre Carga inflamatória oral (OIB) e CVE incidente foi reduzida a não significância após ajustes	Os resultados sugerem que o número de dentes com PA e/ou RCT (EB) na meia-idade foi um preditor independente de CVE entre os participantes
9.	Barrego <i>et al</i> (2019)	Estudo caso controle	Analisar a frequência de PA e RCT em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e indivíduos controle saudáveis	54 pacientes, pacientes com DII (28 doenças de crohn 28 pacientes e 26 com colite ulcerativa). Outros 54 indivíduos saudáveis sem DII e	Doenças inflamatórias intestinais	A presença de 1 ou mais dentes com lesões periapicais radiolúcidas (RPLs) foi encontrada em 19 pacientes (35,2%) no grupo de estudo e em 9 indivíduos (16,7%) no grupo controle (P = 0,03). Não foram encontradas diferenças entre	Esses resultados sugerem que ambos os tipos de DII, colite ulcerativa e doença de Crohn, estão associados

				pareados por idade e gênero foram incluídos no grupo de controle		os 2 grupos nem na quantidade de dentes com AP nem no número de RFTs ($P > 0,05$). No entanto, a análise de regressão logística multivariada ajustando para número de dentes e número de RFTs mostrou que pacientes com DII têm RPLs com maior probabilidade do que pacientes controle (razão de chances, 5,7)	a uma maior prevalência de periodontite apical
10.	Allihaibi <i>et al</i> (2023)	Estudo caso controle	Comparar a prevalência de periodontite apical (PA) em pacientes afetados por distúrbios autoimunes (DA) (doença inflamatória intestinal [DII], artrite reumatoide [AR] e psoríase [Ps]) com a prevalência de PA em indivíduos sem DA. As prevalências de PA em pacientes tomando medicamentos biológicos, medicamentos convencionais e nenhum medicamento também foram comparadas	89 pacientes (2145 dentes) com DA (Doenças autoimunes) foram investigados e o grupo controle incluiu 89 pacientes (2329 dentes) sem doenças sistêmicas	Doenças autoimunes (doença inflamatória intestinal [DII], artrite reumatoide [AR] e psoríase	A prevalência de AP foi de 89,9% em pacientes com DA e 74,2% em indivíduos controle. A pontuação do CPOD foi significativamente maior no grupo com DA. Pacientes com AR tiveram o maior risco de serem afetados por PA, enquanto aqueles com DII tiveram o menor risco. A análise de regressão logística binária múltipla indicou que os dentes de pacientes com DA que não estavam tomando nenhum medicamento ou estavam sendo tratados com medicamentos anti reumáticos modificadores da doença biológica (bDMARDs) tiveram um risco maior de serem afetados por AP do que os dentes dos indivíduos controle. Os dentes de pacientes tomando DMARDs convencionais (cDMARDs) foram menos afetados por PA em comparação com aqueles de pacientes tomando bDMARDs	Pacientes com DA, tratados ou não com medicamentos biológicos, apresentaram prevalência maior de PA (Periodontite apical) do que aqueles no grupo controle. O escore do índice DMFT, que foi maior em pacientes com DA em comparação com controles, foi identificado como um preditor significativo da prevalência de PA
11.	Karataş, Kul e Tepecik (2020)	Estudo transversal	Investigar a possível associação entre espondilite anquilosante (AS) e PA.	50 pacientes diagnosticados com espondilite anquilosante (AS) foram incluídos no grupo experimental. Outros 50 indivíduos com idade e gênero pareados, sem histórico de doença sistêmica, como grupo de controle	Distúrbio ósseos (espondilite anquilosante)	Havia 1.283 dentes no grupo AS e 1.305 no grupo controle. Houve uma associação significativa entre dentes com PA e AS, pois a prevalência de dentes com PA foi significativamente menor no grupo controle (1,3%) do que no grupo AS (2,9%) (OR (odds ratio) = 2,250; $p = 0,005$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em termos do número de dentes tratados com canal radicular (RCT) e dentes RCT com PA ($p > 0,05$)	AS está significativamente associada a um aumento da prevalência de PA. Pode-se concluir que pacientes com AS podem ser mais propensos a desenvolver PA. Entretanto, a AS não reduz a taxa de sucesso do tratamento endodôntico, pois não houve diferença significativa entre os grupos AS e controle em termos de dentes RCT com PA
12.	Khalighinejad <i>et al</i> (2017)	Estudo transversal	Avaliar a prevalência de periodontite apical (PA) e tratamento endodôntico em	102 pacientes com doença renal terminal que foram incluídos no grupo experimental (pacientes em	Doença renal terminal (ESRD)	AP em pelo menos 1 dente foi encontrado em 29 dos pacientes com ESRD. (73%) e em 16 dos pacientes controle (40%). Em 21 (52%)	Concluir – se que, no mínimo, a PA está epidemiologicamente

			pacientes com doença renal terminal (ESRD) em comparação com pacientes sem histórico de ESRD	lista de espera para hemodiálise entre 2010 e 2016)		pacientes com ESRD no grupo experimental, pelo menos 1 dente tratado endodonticamente (ETT) foi diagnosticado com PA. No grupo controle, 11 (28%) indivíduos tiveram PA afetando pelo menos 1 do ETT. Ajustado para o número de dentes e tratamento endodôntico, a ESRD foi significativamente associada à presença de PA ($P < 0,05$; OR = 2,6). Além disso, o número de dentes com PA foi significativamente associado ao nível sérico de ureia no grupo experimental	associada à ESRD. Levando em consideração que a PA está ligada a um aumento nos níveis sistêmicos de ureia, a PA deve ser ativamente procurada e tratada em pacientes diagnosticados com ESRD
13.	Cotti <i>et al</i> (2018)	Estudo caso-controle	Avaliar a cicatrização após tratamento endodôntico primário/secundário não cirúrgico da periodontite apical (PA) em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DIIs) tratados com medicamentos biológicos anti-fator de necrose tumoral alfa (BMs)	19 pacientes com 22 dentes afetados por PA com DIIs em tratamento com BMs formaram o grupo de estudo (o grupo DII). Quatorze pacientes com 22 dentes com PA, pareados por idade e sexo, sem doenças sistêmicas e não tomando medicamentos formaram o grupo controle. Os dentes foram submetidos a tratamentos de canal primário ou secundário e acompanhamento clínico e radiográfico a cada 3 meses por 24 meses	Doenças inflamatórias intestinais (DIIs) e o uso de anti-TNF alfa (BMs)	Todos os dentes nos pacientes com DII e 81% nos pacientes controle cicatrizaram. A cicatrização inicial foi apreciável em 3 meses no grupo DII e 6 meses no grupo controle. A cicatrização geral foi alcançada em 6 e 10,5 meses nos grupos DII e controle, respectivamente. Em qualquer momento do experimento, os dentes nos pacientes com DII mostraram uma maior probabilidade de cicatrização. Ambos os grupos exibiram um decréscimo similar do índice periapical, mais significativo para a DII no acompanhamento de 3 meses. Os 2 BMs usados mostraram uma tendência similar de cura ($P = .628$)	Concluíram que o tratamento da PA não é afetado negativamente pelo uso de anti-TNF. A administração de anti-TNF em pacientes com DIIs foram associados à cura mais rápida de PA após a terapia endodôntica primária e secundária adequada
14.	Garrido <i>et al</i> (2019)	Estudo transversal	Avaliar se lesões apicais estão associadas a marcadores séricos inflamatórios de risco cardiovascular (o perfil lipídico, hemoglobina glicada, proteína C-reativa de alta sensibilidade (hsCRP), imunoglobulina G, interleucina (IL)-6, IL-10, IL-12p70, metaloproteinase de matriz 8, molécula de adesão celular vascular solúvel-1, molécula de adesão intercelular solúvel-1 e E-selectina solúvel	Pacientes jovens entre 18 e 40 anos de idade com diagnóstico clínico de periodontite apical assintomática (PA). Exames clínicos e radiográficos orais foram realizados. Amostras de sangue foram coletadas e as análises bivariadas e multivariadas ajustando para fatores de risco cardiovascular orais e clássicos foram realizadas	Doença cardiovascular- Marcadores séricos inflamatórios de risco cardiovascular	Os níveis de hsCRP foram significativamente maiores em pacientes com lesões apicais de origem endodôntica (ALEOs) versus controles, enquanto os determinantes patobiológicos da pontuação da aterosclerose na juventude foram comparáveis entre os grupos. Além disso, os níveis de IL-6, metaloproteinase de matriz 8 e E-selectina solúvel foram significativamente maiores em pacientes com ALEO. hsCRP, IL-6 e IL-12 correlacionaram-se com moléculas de adesão solúveis. A análise bivariada com base nas concentrações séricas de hsCRP mostrou uma razão de chances (OR) = 6,8, e o risco aumentou 3,3 vezes mais para o ALEO	Conclui-se que pessoas com periodontite apical assintomática foram associados à carga inflamatória sistêmica e ao risco cardiovascular determinado pela hs-PCR, apoiando uma ligação mecanística para doenças cardiovasculares em adultos jovens
15.	Rashmi <i>et al</i> (2017)		Avaliar a associação de PA crônica e níveis plasmáticos de vários	250 pacientes hipertensos com periodontite apical <45 anos	Doenças cardiovasculares	De 250, 155 pacientes eram mulheres. Os níveis plasmáticos médios de PCR observados em nosso estudo foram de 0,8 mg/dL. Os níveis plasmáticos médios de IL-6 e fibrinogênio foram	Os níveis sistêmicos de PCR, IL-6 e fibrinogênio são influenciados pela

			marcadores inflamatórios (PCR, interleucina 6 [IL-6] e fbrinogênio) em pacientes gravemente hipertensos			encontrados em 3,3 e 337,1 mg/dL, respectivamente. Uma correlação significativa foi observada ao comparar o índice de massa corporal (IMC) médio, raízes dentárias residuais (RR) e PA crônica em pacientes hipertensos. Ao comparar os níveis plasmáticos médios de IL-6, IMC médio e PA crônica nos pacientes, resultados significativos foram obtidos. Correlação significativa foi observada ao comparar o IMC médio e PA crônica em pacientes hipertensos	presença de PAC em pacientes hipertensos.
16.	Dash <i>et al</i> (2022)	Estudo caso controle	Determinar a prevalência e a qualidade do tratamento endodôntico, avaliando radiograficamente a periodontite periapical e o estado do tratamento endodôntico em pacientes com doença cardiovascular (DCV) e fatores de risco cardiovascular (CVR)	Pacientes entre 40 e 80 anos de idade. 408 pacientes. Entre esses 408 pacientes, 102 estavam no grupo 1 (controle), 222 no grupo 2 (CVR) Fatores de riscos cardiovasculares) e 84 no grupo 3 (DCV) Doença cardiovascular	Doenças cardiovasculares	Na presente investigação, observamos que a prevalência de radiolucência periapical foi maior nos grupos CVR (46,4%) e DCV (41,4%) quando comparados ao grupo controle (28,4%). A radiolucência periapical é o sinal radiográfico de inflamação periapical	As populações de risco cardíaco e doença cardíaca tinham um estado de saúde bucal ruim. Em nosso estudo, houve uma forte associação entre radiolucência periapical, dentes tratados endodonticamente e perda óssea periodontal em pacientes com CVR e DCV. Notavelmente, as associações relatadas aqui não refletem uma relação de causa e efeito; no entanto, indivíduos com patologias endodônticas podem acumular fatores de risco adicionais predispondo-os à hipertensão e outras CVDs
17.	Vasconcelos <i>et al</i> (2024)	Estudo Caso-controle	Comparamos a produção de quimiocina RANTES/CCL5 (R/C) entre AP e defeitos da medula óssea no maxilar (BMDJ) e no maxilar osso necrótico degenerativo gorduroso (FDOJ). Para ambas as patologias, a expressão R/C também foi comparada ao diagnóstico radiográfico em 2D-OPG, tomografia computadorizada Cone	Grupo 1: HB (osso saudável) – Grupo 2: PA – Grupo experimental, onde foram coletadas 19 lesões apicais e analisada a expressão R/C. Grupo 3: BMDJ/FDOJ (medula óssea osteo necrótica degenerativa gordurosa) – Grupo experimental, onde sete lesões BMDJ/FDOJ foram coletadas e as expressões R/C foram analisadas	Distúrbios ósseos	BMDJ/FDOJ mostrou a maior expressão de R/C (2498,71 pg/mL), seguido por AP (841,85 pg/mL) e HB (149,85 pg/mL) (AP vs BMDJ/FDOJ = $p=0,01$; AP vs HB = $p<0,01$; BMDJ/FDOJ vs HB = $p<0,01$). Em ambos os casos clínicos, os achados radiográficos retratam as áreas de AP em OPG e CBCT/DVT, em contraste com as áreas de BMDJ/FDOJ. Por outro lado, as expressões imunológicas sistêmicas de R/C são três vezes e cinco vezes excessivas em ambos os casos	1. Em contraste, as áreas de BMDJ/FDOJ não são reconhecidas como patologias dignas de tratamento, embora nossos dados mostrem que a expressão de R/C em áreas de BMDJ/FDOJ pode ser várias vezes maior do que em PA.

			Beam/tomografia de volume digital (CBCT/DVT)				2. Se a associação sistêmica-imunológica das expressões locais de R/C for levada em consideração podem afetar negativamente a saúde mais do que os processos AP
18.	Sebring <i>et al</i> (2024)	Estudo Caso-controle	Avaliar as associações entre variáveis endodônticas e eventos cardiovasculares futuros em pacientes com infarto do miocárdio e controles pareados que participaram do estudo PAROKRANK (Periodontite e sua relação com a doença arterial coronária)	Oitocentos e cinco pacientes hospitalizados por um primeiro infarto do miocárdio e 805 controles foram recrutados entre 2010 e 2014. Sinais de doença inflamatória endodôntica foram avaliados em radiografias panorâmicas. O risco de eventos cardiovasculares futuros foi analisado 8 anos de acompanhamento foram obtidos de registros nacionais	Doenças cardiovasculares	No total, 285 eventos futuros foram observados durante o período de acompanhamento. Análises não ajustadas revelaram que ≥ 1 dente com raiz obturada aumentou o risco de um evento futuro. Após o ajuste, o número de dentes restantes e dentes sem raiz obturada diminuiu o risco de eventos futuros, enquanto uma pontuação mais alta de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados aumentou o risco e ≥ 1 periodontite apical primária diminuiu o risco de sofrer eventos cardiovasculares. Uma pontuação mais alta de Dentes Cariados, Perdidos e Obturados e dentes cariados aumentaram o risco de mortalidade por todas as causas	A perda dentária é um forte indicador de um risco aumentado para eventos cardiovasculares futuros. Dentes obturados parecem ter valor limitado como um indicador de risco ao considerar outros fatores de risco
19.	Alim, Canturk e Koksall (2020)	Estudo Caso-controle	Avaliar os níveis de proteína C-reativa (CRP) pós-operatória de acordo com pacientes com dentes tratados ou não para periodontite apical (PA) antes da cirurgia de válvula cardíaca	Níveis de PCR pré-operatórios, pós-operatórios de terceiro e quinto dia, e os dados odontológicos anteriores de 91 pacientes foram investigados. Se os pacientes foram tratados para PA e se eles usaram profilaxia antibiótica para esse tratamento foram determinados examinando os dados anteriores	Doenças cardiovasculares	Não houve diferenças estatisticamente significativas nos níveis de PCR (proteína C-Reativa) pré operatórios e nos níveis de PCR do terceiro dia entre todos os pacientes tratados e aqueles não tratados para PA (Periodontite apical) ($p > .05$). Os níveis médios de PCR no quinto dia dos pacientes com dentes tratados para PA foram significativamente menores do que aqueles dos pacientes com dentes não tratados para PA ($p < .05$). A profilaxia antibiótica teve efeito significativo nos níveis de PCR do quinto dia	A diminuição dos níveis de PCR após o tratamento com PA pode contribuir para aliviar a doença da válvula cardíaca e manter a saúde cardíaca
20.	Khalighinejad <i>et al</i> (2017)	Estudo Caso-controle	Investigar a possível associação entre periodontite apical materna (PA) e pré-eclâmpsia (PE)	50 mães que foram diagnosticadas com PE (Pré-eclâmpsia) durante a gravidez. O grupo de controle consistiu em 50 mães pareadas com um curso normal de gravidez	Doenças cardiovasculares	A PA (Periodontite apical) em pelo menos 1 dente foi encontrada em 27 das mães que desenvolveram PE (54%) e em 16 dos pacientes controle (32%), a PA materna foi significativamente associada à ocorrência de PE	PA foi significativamente mais prevalente no grupo experimental. Pela primeira vez, este estudo forneceu evidências de que a PA materna pode ser

						(P < .05; OR = 2,23; intervalo de confiança de 95%, 95% = 1,92–6,88	um forte preditor independente de PE
21.	Virtanen <i>et al</i> (2017)	Estudo transversal	Estudar a associação entre PA e a prevalência de doenças sistêmicas em uma população de estudo da Suécia	150 pacientes de uma amostra epidemiológica selecionada aleatoriamente de 1676 indivíduos. 120 aceitaram participar e seus dados básicos e de exame clínico estavam disponíveis para essas análises secundárias, onde radiografias dentárias foram usadas para registrar sinais de tratamentos endodônticos e PA	Doenças cardiovasculares	Dos 120 pacientes, 41% tinham PA, 61% receberam tratamentos endodônticos, dos quais 52% foram radiograficamente insatisfatórios. Os pacientes com PA eram mais velhos e metade deles eram fumantes. PA e periodontite frequentemente apareciam no mesmo paciente (32,5%). De todos os diagnósticos hospitalares, as doenças cardiovasculares (DCV) foram as mais comuns, mostrando uma prevalência de 20,4% em pacientes com PA	Os resultados confirmaram nossa hipótese ao mostrar que a PA está estatisticamente associada a doenças cardiovasculares. A descoberta de que indivíduos com PA também frequentemente tinham periodontite indica um aumento da carga inflamatória oral
22.	Bordagaray <i>et al</i> (2024)	Estudo transversal	Avaliar os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) como marcadores substitutos de lesão hepática e a carga inflamatória sistêmica em indivíduos saudáveis com e sem diagnóstico de PA	Indivíduos com PA (n = 30) e controles saudáveis (n = 29) foram recrutados. O número, o diâmetro médio (mm) e o índice periapical das lesões apicais de origem endodôntica (ALEO) foram avaliados. Os níveis de ALT e AST (pg/mL) foram medidos por meio de ensaios imunoenzimáticos. Os níveis séricos de TNF- α , IL-4, IL-9, IL-10, IL-17A e IL-22 foram avaliados pelo ensaio Multiplex	Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)	Os níveis de ALT e AST foram significativamente maiores em indivíduos com PA em comparação aos controles (p < .05). Os biomarcadores inflamatórios séricos não mostraram diferenças significativas entre os grupos de estudo. As análises bivariadas e multivariadas confirmaram que o diagnóstico de PA foi independentemente associado às elevações de ALT e AST (p < .05). Além disso, o número de ALEO influenciou positivamente os níveis de AST (p = .002). A IL-22, por outro lado, foi associada a níveis reduzidos de ALT (p = .043)	PA está associado a maiores transaminases hepáticas séricas ALT e AST, contribuindo potencialmente para a fisiopatologia da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em adultos jovens
23.	Oñate-Sánchez <i>et al</i> (2020)	Estudo Caso-Controlle	Analisar a prevalência de periápice saudável/doente e tratamentos endodônticos em pacientes com Mieloma Múltiplo (MM) e comparar os resultados com os de indivíduos controle	Radiografias panorâmicas de 50 indivíduos com MM foram avaliadas e comparadas com 50 controles que eram sexo e idade exatamente correspondentes ao grupo doente. A análise radiográfica foi realizada por dois endodontistas experientes sob condições padronizadas. O estado periapical (presença ou não de PA) foi avaliado usando o índice periapical (PAI)	Distúrbio ósseo (Mieloma Múltiplo)	A prevalência de dentes tratados de canal foi de 10,11% no grupo MM (Mieloma múltiplo) e 12,05% no grupo controle (p = 0,90). A média de dentes tratados com canal radicular no grupo teste foi de 2,34 e 2,48 no grupo controle, onde a diferença foi estatisticamente significativa (p = 0,05). PA em 1 ou mais dentes foi encontrada em 86% e em 78% dos pacientes nos grupos MM e controle, respectivamente. Quando analisado por sujeito, não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de PA (p > 0,72). Da mesma forma, também não houve diferença estatisticamente significativa na prevalência de PA (p = 0,85), quando analisado por dente, o PA	A presença de PA (Periodontite apical) e tratamento endodôntico não foi significativamente diferente em indivíduos com MM (mieloma múltiplo) em comparação com indivíduos controle. Estudos futuros são necessários para elucidar e confirmar a associação entre MM e PA

						foi encontrado em 63,2% e 62,9% nos grupos MM e controle	
24.	Katz e Rotstein (2021)	Estudo transversal	Avaliar a prevalência de lesões periapicais em pacientes com osteoporose e avaliar a diferença na prevalência de lesões periapicais em pacientes tratados com alendronato e risedronato, dois tipos de BPs contendo nitrogênio	Dados integrados de pacientes hospitalares foram usados. Dados dos códigos de diagnóstico correspondentes para osteoporose e periodontite periapical foram recuperados pesquisando a consulta apropriada no banco de dados	Distúrbio ósseos (Osteoporose)	Um total de 754 pacientes diagnosticados com osteoporose apresentaram lesões periapicais. A prevalência de lesões periapicais em pacientes com osteoporose foi de 1,78% em comparação com 0,52% na população geral de pacientes do hospital. O OR para prevalência de lesões periapicais em pacientes com osteoporose foi de 3,36 e foi estatisticamente significativo ($p < 0,0001$). Pacientes com osteoporose, tratados com qualquer tipo de BPs, apresentaram prevalência de lesões periapicais em 1,25% dos casos, em comparação com 0,52% na população geral de pacientes do hospital. A diferença no OR foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$)	Os resultados do estudo indicam que a prevalência de lesões periapicais é significativamente maior em pacientes osteoporóticos. Pacientes osteoporóticos tratados com Bifosfonatos mostraram uma
25.	Piras <i>et al</i> (2017)	Estudo clínico retrospectivo	Avaliar a prevalência de periodontite apical (PA) e o estado de saúde bucal em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII) tratados com imunomoduladores, com atenção especial aos medicamentos biológicos (MBs)	220 pacientes onde 110 afetados por doenças inflamatórias intestinais, e 110 pacientes saudáveis	Doenças inflamatórias intestinais (DII)	A prevalência de PA foi de 64% em pacientes com DII e 59% no controle; de acordo com a análise estratificada por gênero, a diferença não foi significativa entre os grupos masculinos, enquanto o número de dentes com PA foi significativamente maior em pacientes femininas com DII do que nos controles. A prevalência de AP em pacientes tratados com MBs foi de 65%; as mulheres mostraram 69% maior risco de PA e apresentaram um número significativamente maior de dentes com PA. O índice de dentes cariados, perdidos e obturados foi semelhante em ambos os grupos, enquanto os pacientes com DII tiveram uma pontuação de índice periapical maior do que os controles	Ao comparar indivíduos saudáveis com pacientes afetados por DIIs e tomando imunomoduladores, PA pareceu ser mais comum entre pacientes com DII, mas não de forma significativa
26.	Garrido <i>et al</i> (2024)	Estudo prospectivo pré/pós.	Determinar a carga inflamatória sistêmica, incluindo proteína C reativa de alta sensibilidade (hsCRP), e suas formas monoméricas, em pacientes com lesões apicais de origem endodôntica tratados com tratamento de canal radicular (RCT)	Indivíduos com PA (N = 29). Os indivíduos receberam RCT e foram acompanhados em 1 e 6 meses. Amostras de sangue em jejum foram obtidas. O diâmetro (mm) e o índice periapical (PAI) das lesões apicais de origem endodôntica (ALEO) foram registrados. As concentrações séricas de hsCRP total foram determinadas por turbidimetria. O fator de necrose tumoral (TNF)- α , a	Doenças cardiovasculares	O índice periapical e os tamanhos de ALEO foram reduzidos em ambas as visitas de acompanhamento após o RCT ($p < 0,05$). Os níveis séricos de TNF- α , IL-6, IL-10, IL-1 β e sE-selectina não mostraram diferenças significativas. A PCR foi reduzida limitadamente em 1 mês ($p = 0,04$); no entanto, em indivíduos PA com risco cardiovascular (hsCRP ≥ 1 mg/L), a hsCRP e sua isoforma monomérica diminuíram significativamente em 1 e 6 meses ($p < 0,05$)	A PCR de alta sensibilidade e a mCRP são reduzidas após tratamento de canal radicular (RCT) em indivíduos Periodontite apical com risco cardiovascular

				interleucina (IL)-6, a IL-10, a IL-1 β e a E-selectina solúvel (s) foram avaliados pelo ensaio Multiplex			
27.	Ugur aydin <i>et al</i> (2021)	Estudo caso-controle	Avaliar as alterações da dimensão fractal (DF) na área da lesão periapical usando uma análise fractal em indivíduos saudáveis e pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM) após tratamento de canal radicular	Grupo DM que continha um total de 46 dentes molares mandibulares em 37 pacientes sem doença sistêmica diferente do DM tipo 2, e o grupo controle que continha um total de 52 dentes molares mandibulares em 41 pacientes sem nenhuma doença sistêmica. Para ambos os grupos, as alterações da DF na área da lesão foram calculadas e comparadas. Além disso, o status periapical foi avaliado usando as pontuações do índice periapical (PAI) nas radiografias periapicais para ambos os grupos	Diabetes mellitus tipo 2	Em ambos os grupos, os valores de FD aumentaram significativamente 1 ano após o tratamento em comparação com aqueles antes do tratamento ($p<0,05$). O aumento dependente do tempo em FD foi significativamente maior no grupo controle ($p<0,05$). Os aumentos dependentes do tempo em FD não diferiram entre os gêneros ($p> 0,05$). Houve uma diminuição significativa nas pontuações do PAI em ambos os grupos DM tipo 2 e controle dependendo do tempo ($p<0,05$). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos em termos de diminuição relacionada ao tempo nas pontuações do PAI ($p>0,05$)	Concluíram que o aumento na DF após o tratamento do canal radicular foi menor em pacientes com DM tipo 2 em comparação a indivíduos saudáveis
28.	Stys <i>et al</i> (2021)	Estudo Caso-controle	Avaliar o controle glicêmico e os níveis séricos de mediadores inflamatórios em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e periodontite apical (PA)	30 indivíduos foram divididos em quatro grupos: Saudável (H); com PA (PA); com DM2 (DM2); e com DM2 e PA (DM2-PA). A idade média foi de 64 a 12 anos, com 63% de mulheres	Diabetes mellitus	O IMC e o H1bAc foram significativamente maiores em pacientes com DM2 (Diabetes Mellitus) em relação aos grupos H e PA. As áreas de PA foram maiores no grupo DM2-PA, em comparação com o grupo PA	Essas descobertas preliminares sugerem que não há influência da PA no controle glicêmico ou nos níveis inflamatórios entre os pacientes com DM2, embora o DM2 tenha aumentado a gravidade da PA
29.	Al-Abdulla <i>et al</i> (2023).	Estudo de coorte longitudinal	Investigar biomarcadores séricos de inflamação 2 anos após retratamento não cirúrgico do canal radicular (Re-RCT) e cirurgia periapical (PS). Os resultados foram correlacionados com sinais e sintomas, resultado do tratamento, fatores da síndrome metabólica, infecção por coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave SARS-CoV-2 (COVID-19) e vacinação contra COVID-19	115 pessoas onde 65 tratados com retratamento de canal radicular não cirúrgico (Re-RCT) e cirurgia periapical. E 50 para compor o grupo controle. A saúde periapical dos dentes tratados foi examinada clínica e radiograficamente. Pressão arterial, HbA1C em jejum e lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos e níveis de colesterol total (CT) foram medidos	Doenças cardiovasculares.	No total, 21 casos (56,8%) foram completamente curados e 16 casos (43,2%) estavam em cura. Níveis mais altos de metaloprotease de matriz 2 (MMP2) estavam presentes no grupo em cura em comparação ao grupo curado. Os níveis séricos de proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), dimetilarginina assimétrica (ADMA) e MMP-2 foram significativamente reduzidos, enquanto outros biomarcadores mostraram aumentos significativos em 2 anos em comparação aos níveis pré-operatórios, enquanto FGF-23 e ICAM-1 não aumentaram significativamente. HbA1C, CT, LDL e HDL ($p=.003$) reduziram significativamente em 2 anos após o tratamento em comparação aos seus níveis pré-operatórios	A redução nos níveis de hs-CRP, ADMA e MMP-2 observada 2 anos após o tratamento está associada a achados de maior sucesso radiográfico encontrados em 2 anos de acompanhamento em comparação a 1 ano após o tratamento. revogação da periodontite apical associada à infecção endodôntica não só leva à cura apical, mas pode ter relevância clínica na melhora dos fatores de

							MetS e potencialmente reduzir os riscos de DCV
30.	Liljestrand <i>et al</i> (2016)	Estudo transversal	Delinear as associações entre lesão endodôntica (LE) e doença arterial coronária (DAC). <i>P. endodontalis</i> subgingival, sua resposta imune e lipopolissacarídeo sérico foram examinados como mediadores potenciais entre essas duas doenças. O estudo Finnish Parogene consiste em 508 pacientes (idade média, 62 anos) que foram submetidos a angiografia coronária e exame oral clínico e radiográfico extensivo	A <i>P. endodontalis</i> subgingival, sua resposta imune e lipopolissacarídeo sérico foram examinados como mediadores potenciais entre essas duas doenças. O estudo Finnish Parogene consiste em 508 pacientes (idade média, 62 anos) que foram submetidos a angiografia coronária e exame oral clínico e radiográfico extensivo	Doença arterial coronária (DAC)	Os resultados cardiovasculares incluíram nenhuma DAC significativa (n = 123), DAC estável (n = 184) e síndrome coronariana aguda (SCA; n = 169). Um total de 51,2% de todos os dentes com rarefações apicais receberam procedimentos endodônticos. Níveis subgingivais de <i>P. endodontalis</i> e imunoglobulina G sérica foram associados a uma pontuação LE mais alta. No modelo multiajustado (idade, sexo, tabagismo, diabetes, índice de massa corporal, perda óssea alveolar e número de dentes), ter WPSs associados a DAC estável (OR = 1,94) e pontuação LE mais alta foram associados a SCA (OR = 2,46). Essa associação foi especialmente notável em indivíduos com dentes não tratados com rarefações apicais (n = 59, OR = 2,72)	Nossos achados apoiam a hipótese de que os ELs estão independentemente associados a DAC e, em particular, a SCA. Isto é de grande interesse do ponto de vista da saúde pública, considerando a alta prevalência de ELs e DAC
31.	Ideo <i>et al.</i> , (2022)	Estudo de coorte retrospectivo	Investigar a prevalência de periodontite apical (PA) em pacientes afetados por doenças autoimunes (ADs) tomando medicamentos biológicos (BMs)	Noventa e nove pacientes (2440 dentes) com ADs encaminhados à clínica universitária para avaliação odontológica foram investigados. Os controles incluíram 99 pacientes (2655 dentes) sem doenças sistêmicas e sem tomar medicamentos. Os pacientes foram submetidos a um exame oral, odontológico e radiográfico completo para a presença de PA	Doença autoimune	A prevalência de PA foi de 65,7% no grupo de doenças autoimunes (AI) e 46,5% nos controles ($P \leq 0,05$). A associação entre tabagismo e PA foi significativa ($P \leq 0,05$). Entre os subgrupos de AI, os pacientes com artrite reumatoide no nível dentário tiveram uma probabilidade menor de desenvolver PA do que os pacientes com doença inflamatória intestinal ($P \leq 0,05$). Além disso, cada ano adicional de idade implicou em um risco de +1% de PA; as mulheres tiveram um índice periapical menor do que os homens em ambos os grupos ($P \leq 0,05$), e o tocilizumabe foi associado a um risco reduzido de PA em comparação com o infliximabe ($P \leq 0,05$)	Pacientes com ADs tomando BMs tiveram uma prevalência maior de PA. Esses resultados indicam que o estado do sistema imunológico dos pacientes pode ter um efeito no desenvolvimento e prevalência de PA

2.3 DISCUSSÃO

O presente estudo buscou realizar a associação entre doenças sistêmica e periodontite apical através de uma revisão literária integrativa. Após análise dos artigos científicos percebe-se que as enfermidades sistêmicas mais presentes nos mesmos são, cárdio vasculares, diabetes mellitus, distúrbios ósseos, artrite reumatoide, osteoporose, renal crônica, intestinais inflamatórias, hepáticas e autoimunes.

Os distúrbios cardiovasculares (DCV) são um conjunto de doenças que prejudicam o coração e os vasos sanguíneos. Alguns estudos transversais apresentaram conclusões que periodontite apical (PA) é um fator de risco para as doenças cardiovasculares, devido ao aumento da carga inflamatória na corrente sanguínea (An *et al.*, 2016; Gomes *et al.*, 2016; Virtanen *et al* 2017; Garrido *et al.*, 2019; Jimenez *et al.*, 2021 e outros). Na literatura, cinco estudos de caso-controle também encontraram relações de risco entre PA e DCV (Khalighinejad *et al.*, 2017; Alim, Canturk e Koksall, 2020; Dash *et al.*, 2022; Malvicini *et al.*, 2023; Sebring *et al.*, 2024).

Khalighinejad *et al.*, (2017) evidenciaram que mulheres gestantes com presença de periodontite apical demonstraram ser mais propensas a desenvolver pré-eclampsia (PE). E considerando a alta ocorrência de PE, particularmente em países em desenvolvimento, os autores sugeriram que o risco de PE pode ser reduzido por meio de exames odontológicos abrangentes para detectar e tratar qualquer fonte de inflamação, incluindo PA, antes da gravidez.

Evidências recentes sustentam uma ligação epidemiológica entre a presença de lesão apical osteolítica de origem endodôntica (ALEOs) e doenças cardiovasculares (DCVs), tais como disfunção endotelial, aterosclerose e doença coronariana (Rashmi *et al.*, 2017; Malvicini *et al.*, 2023). A presença de carga inflamatória sistêmica elevada influencia significativamente o desenvolvimento e a progressão das DCVs (Gomes *et al.*, 2013; Garrido *et al.*, 2019; Garrido *et al.*, 2024). Níveis elevados de moléculas bioativas inflamatórias, incluindo proteínas agudas (proteína C-reativa [CRP] de alta sensibilidade [hs]), citocinas (fator de necrose tumoral alfa e interleucina [IL]-1, IL-6, IL-12 e IL-10) estão envolvidas em praticamente todas as etapas da aterogênese e apresentam potencial preditivo para eventos vasculares futuros (Garrido *et al.*, 2024). Devido a isso, quando inflamações ou infecções estão presentes no corpo ocorre o aumento desses marcadores sistêmicos, podendo alterar o mecanismo de funcionamento dos músculos cardíacos, deteriorando o revestimento interno das artérias, além de afetar o músculo do miocárdio ou até causar arritmia cardíaca. Em alguns estudos se observou que pacientes com

PA tem níveis de marcadores inflamatórios elevados, com isso PA pode ser um indicador de risco para DCV (An *et al.*, 2016; Garrido *et al.*, 2019; Jiménez *et al.*, 2021; Al-Abdulla *et al.*, 2023). Desta forma, a eliminação de infecções locais podem diminuir a carga de infecção sistêmica diminuindo o risco para DCV (Dash *et al.*, 2022).

Distúrbios ósseos são grupos de doenças que prejudicam a saúde e a estrutura óssea, causado por deficiência de cálcio e vitamina D, envelhecimento, sedentarismo e outros. As patologias ósseas como artrite, osteoporose, mieloma múltiplo e espondilite anquilosante produzem proteínas citocinas pró-inflamatórias que induzem a reabsorção de osso e cartilagem. Pacientes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, estão mais propensos a desenvolverem PA (Karataş; Kul; Tepecik, 2020).

Na PA também ocorre um aumento de citocinas que são proteínas sinalizadoras, que atuam como mensageiros equilibrando a resposta imune e inflamatória. Citocinas são predominantes na patobiologia da artrite reumatoide (AR) e da PA. A citocina IL-2 pode interferir em vários sinais e sintomas da espondilite anquilosante. Pacientes com artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante, estão mais propensos a desenvolver PA (Karataş; Kul; Tepecik, 2020). A literatura apresenta associação positiva entre os distúrbios ósseos e PA. (Karataş; Kul; Tepecik, 2020; Oñate-Sánchez *et al.*, 2020; Katz; Rotstein, 2021).

O predomínio de lesões periapicais é consideravelmente maior em pacientes com osteoporose do que em pacientes sem osteoporose (Katz; Rotstein, 2021). Três estudos também avaliaram se após o tratamento de canal radicular (RTC) doenças como mieloma múltiplo, espondilite anquilosante e artrite reumatoide causavam interferência na recuperação, todos não sofreram interferência relevante. (Karataş; Kul; Tepecik, 2020; Oñate-Sánchez *et al.*, 2020). Após análise dos estudos percebe-se um grande envolvimento dos distúrbios ósseos e a PA.

Distúrbios renais e hepáticos são um conjunto de condições que prejudicam a funcionalidade dos rins e fígado, os rins têm um papel crucial na filtragem do sangue, equilíbrio eletrônico e na regulação da pressão arterial, já o fígado tem função importante nas áreas de desintoxicação do organismo, filtrando substâncias tóxicas (Lamba *et al.*, 2023); Bordagaray *et al.*, 2024). Gravidade e frequência da PA foi consideravelmente maior em todos os pacientes com doença renal crônica (DRC), níveis aumentados de ureia, creatina e PCR se encontra nos mesmos (Khalighinejad *et al.*, 2017; Lamba *et al.*, 2023).

PA está relacionada a maiores transaminases hepáticas séricas ALT e AST (Bordagaray *et al.*, 2024). Após análises dos estudos observou-se que, na PA ocorre um aumento de citocinas e substâncias inflamatórias liberadas na corrente sanguínea. Fígado e o rins devido suas funções

de filtração e excreção, produzem níveis elevados de enzimas na tentativa de excretar os mesmos. Excesso de células inflamatórias na corrente sanguínea podem agravar ou desencadear infecções renais e hepáticas (Khalighinejad *et al.*, 2017; Barrego *et al.*, 2019; Lamba *et al.*, 2023; Bordagaray *et al.*, 2024).

As doenças inflamatórias intestinais (DII) reúnem dois processos inflamatórios crônicos recorrentes do trato gastrointestinal, são elas a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RU). São determinadas por inflamação da mucosa intestinal, provocando episódios de inflamação intestinal. Entre 4% e 16% dos pacientes com (DII) apresentam demonstrações orais, incluindo edema de mucosa, ulceração linear, queilite angular e gengivite granulomatosa (Barrego *et al.*, 2019).

Um estudo de caso controle mostrou resultados onde ambos os tipos de DII (Doença de Crohn e retocolite ulcerativa) estão associadas a uma maior prevalência PA (Barrego *et al.*, 2019). Um estudo clínico avaliou a cicatrização após o TCR primário e secundário em pacientes tratados com medicamentos biológicos anti-fator de necrose tumoral alfa (BNs) concluíram que o tratamento da PA em pacientes tomando BNs não teve complicações e foi associado a uma cura mais rápida que o controle. (Cotti *et al.*, 2018). Estudos clínicos investigaram a prevalência da PA em pacientes com DII tratados com medicamentos biológicos, onde a PA pareceu ser mais comum entre pacientes com DII. Os estudos indicaram que o estado imunológico dos pacientes pode ter um efeito no desenvolvimento e prevalência da PA. (Piras *et al.*, 2017; Ideo *et al.*, 2022; Allihaihi *et al.*, 2023) Observou-se que o tratamento da PA não é afetado de forma significativa pelo uso dos medicamentos, A administração dos medicamentos biológicos em pacientes com DIIs foram associados à cura mais rápida da PA após a terapia endodôntica primária e secundária adequada (Cotti *et al.*, 2018).

O Diabetes mellitus (DM) tipo 2 é uma doença que acontece quando o corpo não consegue usar a insulina adequadamente, isso faz com que os níveis de açúcar no sangue da glicemia fiquem elevados. A cicatrização periapical pode ser afetada negativamente em pacientes com DM devido à diminuição da função dos leucócitos, altos níveis de marcadores inflamatórios e suscetibilidade à infecção (Ugur Aydin *et al.*, 2021). Um estudo de caso controle avaliou a complexidade e características estruturais de tecidos ósseos, através da dimensão fractal (DF) que é uma análise que quantifica a irregularidade e rugosidade de uma superfície óssea na área da lesão periapical em indivíduos saudáveis e pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM) após tratamento de canal radicular. Mostrou que DM tipo 2 teve um efeito negativo no aumento da DF (Ugur Aydin *et al.*, 2021). Um estudo clínico investigou o controle glicêmico

e os níveis séricos de mediadores inflamatórios em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2) e periodontite apical (PA). Onde foi concluído que não há influência da PA no controle glicêmico ou nos níveis inflamatórios entre os pacientes com DM2, embora o DM2 tenha aumentado a gravidade da PA (Stys *et al.*, 2021). Estudos mostram que o DM2 tem efeitos negativos na PA (Khalighinejad *et al.*, 2016; Stys *et al.*, 2021; Ugur Aydin *et al.*, 2021). Contudo a associação da PA em pacientes DM apresenta evidências atuais pouco conclusivas e insuficientes (Khalighinejad, *et al.*, 2016).

O tratamento da periodontite apical (PA) de origem endodôntica não é apenas uma questão de saúde bucal, mas uma questão de saúde sistêmica, principalmente em pacientes que apresentam doenças sistêmicas. Ao controlar o foco infeccioso, ocorre uma redução na inflamação sistêmica e melhora-se o prognóstico da doença de base. Um estudo clínico demonstrou que lesões periapicais assintomáticas podem não ser diagnosticadas ao longo do tempo, o que consequentemente leva ao aumento das células inflamatórias na circulação sistêmica (Sathyanarayanan *et al.*, 2023). O estudo mostrou que indivíduos sistemicamente saudáveis com PA assintomática tiveram aumento da carga inflamatória na circulação. Ficou claro que a cura das lesões de PA assintomáticas resultam em uma redução geral de células inflamatórias sistêmicas, reduzindo a carga e o risco de doenças inflamatórias sistêmicas associadas (Sathyanarayanan *et al.*, 2023).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta revisão observaram que os vários estudos apresentaram um risco moderado e correlação entre algumas doenças sistêmicas e patologias endodônticas. Observou-se que em pacientes que possuem PA, existem níveis de citocina e substâncias inflamatórias mais elevados na corrente sanguínea, onde elas podem ser um fator agravante ou causal das doenças sistêmicas investigadas. Ao comparar os dados dos trabalhos observou-se que após o tratamento de canal, o reparo da lesão não sofreu interferências significativas na presença de determinadas doenças sistêmicas. No entanto, indivíduos que possuem distúrbios sistêmicos apresentam mal funcionamento de algum sistema do corpo, devido a esses distúrbios ocorrem uma dificuldade do organismo de combater a inflamação, ocorrendo o avanço da PA. A literatura sugere que mais pesquisas prospectivas e longitudinais sejam necessárias nesta área, para determinar maior especificidade nessas possíveis interações, a fim de potencialmente diminuir ou minimizar os efeitos de doenças sistêmicas na formação de periodontite apical.

REFERÊNCIAS

- AL-ABDULLA, N *et al.* Successful endodontic treatment reduces serum levels of cardiovascular disease risk biomarkers—high-sensitivity C-reactive protein, asymmetric dimethylarginine, and matrix metalloprotease-2. **International endodontic journal**, v. 56, n. 12, p. 1499-1516, 2023.
- ALIM, B.; CANTURK, A.; KOKSAL, E. C. 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.
- ALLIHAIBI, M. *et al.* Prevalence of apical periodontitis in patients with autoimmune diseases: A case-control study. **International Endodontic Journal**, v. 56, n. 5, p. 573-583, 2023.
- AN, 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.
- BORDAGARAY, M. J. *et al.* Elevated serum hepatic transaminases in apical periodontitis individuals. **International Endodontic Journal**, v. 57, n. 10, p. 1395-1403, 2024.
- CINTRA, L. T. A. *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, E. *et al.* Healing of apical periodontitis in patients with inflammatory bowel diseases and under anti–tumor necrosis factor alpha therapy. **Journal of endodontics**, v. 44, n. 12, p. 1777-1782, 2018.
- DASH, G. *et al.* Prevalence and quality of endodontic treatment in patients with cardiovascular disease and associated risk factors. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 20, p. 6046, 2022.
- GARRIDO, M. *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.
- GARRIDO, M. *et al.* Reduced C-reactive protein levels after root canal treatment in clinically healthy young apical periodontitis individuals at cardiovascular risk. A prospective study. **International Endodontic Journal**, v. 57, n. 4, p. 406-415, 2024.
- GOMES, M. S. *et al.* Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. **International endodontic journal**, v. 49, n. 4, p. 334-342, 2016.
- 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.

GUPTA, A. *et al.* Diabetes mellitus and the healing of periapical lesions in root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. **International endodontic journal**, v. 53, n. 11, p. 1472-1484, 2020.

IDEO, F *et al.* Prevalence of apical periodontitis in patients with autoimmune diseases under immunomodulators: a retrospective cohort study. **Journal of Endodontics**, v. 48, n. 6, p. 722-729, 2022.

JIMÉNEZ, C. *et al.* Systemic burden and cardiovascular risk to Porphyromonas species in apical periodontitis. **Clinical oral investigations**, p. 1-9, 2022.

KARATAŞ, E.; KUL, A.; TEPECİK, E. Association between rheumatoid arthritis and apical periodontitis: a cross-sectional study. **European endodontic journal**, v. 5, n. 2, p. 155, 2020.

KARATAŞ, E.; KUL, A.; TEPECİK, E. Association of ankylosing spondylitis with radiographically and clinically diagnosed apical periodontitis: A cross-sectional study. **Dental and Medical Problems**, v. 57, n. 2, p. 171-175, 2020.

KATZ, J.; ROTSTEIN, I. Prevalence of periapical lesions in patients with osteoporosis. **Journal of endodontics**, v. 47, n. 2, p. 234-238, 2021.

KHALIGHINEJAD, N. *et al.* Apical periodontitis, a predictor variable for preeclampsia: a case-control study. **Journal of endodontics**, v. 43, n. 10, p. 1611-1614, 2017.

KHALIGHINEJAD, N. *et al.* Association of end-stage renal disease with radiographically and clinically diagnosed apical periodontitis: a hospital-based study. **Journal of Endodontics**, v. 43, n. 9, p. 1438-1441, 2017.

KHALIGHINEJAD, N. *et al.* Association between systemic diseases and apical periodontitis. **Journal of Endodontics**, v. 42, n. 10, p. 1427-1434, 2016.

LAMBA, J. *et al.* Association of apical periodontitis with different stages of chronic kidney disease measured by glomerular filtration rate and systemic markers: an observational study. **Journal of Endodontics**, v. 49, n. 11, p. 1472-1479, 2023.

LILJESTRAND, J. M. *et al.* Association of endodontic lesions with coronary artery disease. **Journal of dental research**, v. 95, n. 12, p. 1358-1365, 2016.

MALVICINI, G. *et al.* Association between apical periodontitis and secondary outcomes of atherosclerotic cardiovascular disease: A case–control study. **International Endodontic Journal**, v. 57, n. 3, p. 281-296, 2024.

OÑATE-SÁNCHEZ, R. *et al.* Prevalence of apical periodontitis in patients with multiple myeloma. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 25, n. 3, p. e383, 2020.

PIETIÄINEN, M. *et al.* Saliva and serum immune responses in apical periodontitis. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 6, p. 889, 2019.

PIRAS, V. *et al.* Prevalence of apical periodontitis in patients with inflammatory bowel diseases: a retrospective clinical study. **Journal of Endodontics**, v. 43, n. 3, p. 389-394, 2017.

POYATO-BORREGO, M. *et al.* High prevalence of apical periodontitis in patients with inflammatory bowel disease: an age-and gender-matched case-control study. **Inflammatory bowel diseases**, v. 26, n. 2, p. 273-279, 2020.

RASHMI, N. *et al.* Assessment of C-reactive Proteins, Cytokines, and Plasma Protein Levels in Hypertensive Patients with Apical Periodontitis. **The journal of contemporary dental practice**, v. 18, n. 6, p. 516-521, 2017.

SATHYANARAYANAN, K *et al.* Asymptomatic Apical Periodontitis Lesions and Their Association with Systemic Inflammatory Burden: A Preliminary Prospective Clinical Study. **Cureus**, v. 15, n. 10, 2023.

SEBRING, D. *et al.* Endodontic Inflammatory Disease and Future Cardiovascular Events and Mortality: A Report from the PAROKRANK Study. **Journal of Endodontics**, 2024.

SEGURA-EGEA, J. 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.

STYS, L. P. A. *et al.* Serum levels of inflammatory markers and HbA1c in patients with type 2 diabetes and apical periodontitis: Preliminary findings. **Australian Endodontic Journal**, v. 48, n. 1, p. 105-115, 2022.

UĞUR AYDIN, Z. *et al.* The effect of type 2 diabetes mellitus on changes in the fractal dimension of periapical lesion in teeth after root canal treatment: a fractal analysis study. **International endodontic journal**, v. 54, n. 2, p. 181-189, 2021.

VASCONCELOS, C. J. *et al.* Comparison of Cytokine RANTES/CCL5 Inflammation in Apical Periodontitis and in Jawbone Cavitations–Retrospective Clinical Study. **Journal of Inflammation Research**, p. 67-80, 2024.

VIRTANEN, E. *et al.* Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: a cross-sectional study from Sweden. **BMC oral health**, v. 17, p. 1-8, 2017.