

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
NÍVEL DOUTORADO
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA - ENDODONTIA**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE APICAL E
DOENÇAS CARDIOVASCULARES: DA META-ANÁLISE DE
MARCADORES INFLAMATÓRIOS AOS DADOS DO ESTUDO
LONGITUDINAL DE ENVELHECIMENTO DE BALTIMORE (BLSA)**

MAXIMILIANO SCHÜNKE GOMES

**Porto Alegre
2013**

MAXIMILIANO SCHÜNKE GOMES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERIODONTITE APICAL E
DOENÇAS CARDIOVASCULARES: DA META-ANÁLISE DE
MARCADORES INFLAMATÓRIOS AOS DADOS DO ESTUDO
LONGITUDINAL DE ENVELHECIMENTO DE BALTIMORE (BLSA)**

Linha de pesquisa:

Epidemiologia, etiopatogenia e repercussão das
doenças da cavidade bucal e estruturas anexas

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em
Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul, como requisito final para obtenção do título de
Doutor em Odontologia, área de concentração
Clínica Odontológica, Endodontia.

Orientação:

Prof. Dr. Manoel Sant'Ana Filho

Prof. Dr. Mark Allan Reynolds

Porto Alegre

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G633a Gomes, Maximiliano Schünke.

Associação entre periodontite apical e doenças cardiovasculares : da meta-análise de marcadores inflamatórios aos dados do Estudo Longitudinal de Envelhecimento de Baltimore (BLSA) / Maximiliano Schünke Gomes. – Porto Alegre : 2013.

105 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia - Clínica Odontológica (Endodontia), 2013.

Orientadores: Manoel Sant'Ana Filho, Mark Allan Reynolds.

1. Periodontite apical. 2. Doença cardiovascular. 3. Tratamento endodôntico. 4. Fator de risco. I. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Odontologia. II. Sant'Ana Filho, Manoel. III. Reynolds, Mark Allan. IV. Título.

CDU 616.314.18

DEDICATÓRIA

À memória de meu pai, **César**, pelo legado do espírito científico, pelo exemplo de caráter e pelas inesquecíveis lições de amor à vida;

À minha mãe, **Marilene**, doce fortaleza de generosidade e afeto, pelo apoio incondicional em todos os momentos de minha existência;

À minha esposa, **Ana Paula**, inspiração do meu viver e dona dos meus sentimentos, *"... A Ciência confirma os fatos, / Que o coração descobriu, / Nos seus braços, sempre me esqueço, / De tempo e espaço, e no fim / Tudo é relativo, quando de te fazer feliz, me faz feliz..." (Leoni)*, pelo carinho, pela paciência, pelo companheirismo, pela paixão, pelo amor, e ainda, por ter me brindado, em meio ao doutorado, com o maior de todos os presentes:
nosso filho Lucas;

E ao meu filho **Lucas**, por revelar um novo e belíssimo sentido à minha vida.

A vocês, dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Considero que esta tese representa um trabalho científico volumoso, cujos principais achados estão descritos em quatro artigos e também ao longo das dezenas de páginas a seguir. Ainda assim, se fosse relatar aqui, de modo pormenorizado, todas as circunstâncias e ocasiões nas quais diferentes pessoas (familiares, professores, colegas, pacientes, amigos e até mesmo alguns simpáticos anônimos) contribuíram de modo absolutamente decisivo para viabilizar a realização desta tese, então seguramente o capítulo de "Agradecimentos" seria mais extenso que a própria tese. Assim, registro a seguir alguns nomes de pessoas ou instituições às quais tenho grande sentimento de gratidão. Aos colaboradores que eventualmente omito aqui, saibam que meu coração e minha alma carregam a gratidão que minha limitada memória agora esconde.

Ao **Estado Brasileiro**, em especial à **Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, do Ministério da Educação, pela oportunidade de ter sido selecionado no Programa de Doutorado no País com Estágio no Exterior (PDEE) e receber suporte financeiro durante o período no exterior;

Ao **Estado do Rio Grande do Sul**, em especial à **Brigada Militar**, pela honra de compor as fileiras desta briosa Corporação, pela confiança depositada neste oficial de saúde, pela chance de liberação e apoio financeiro para cumprir a etapa de estágio no exterior;

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, meu querido berço acadêmico, pelas oportunidades de aprimoramento profissional, desde a graduação até o doutoramento;

À **University of Maryland School of Dentistry**, EUA, a mais antiga e tradicional Faculdade de Odontologia no mundo, pelo acolhimento, aprendizado e parceria institucional, disponibilizando sua excelente estrutura de laboratórios, ambulatórios e bibliotecas; considero um grande privilégio a chance de ter vivenciado o cotidiano acadêmico desta instituição;

Ao **National Institute on Aging**, do **National Institutes of Health**, EUA, pelo aceite do projeto de pesquisa e pela oportunidade de trabalhar e contribuir com o inestimável banco de dados do **Baltimore Longitudinal Study of Aging**;

À **Johns Hopkins University**, EUA, em particular ao **Johns Hopkins Hospital**, por permitir meu acesso e contribuir na fase de buscas bibliográficas da revisão sistemática e meta-análise desta tese;

Ao **Prof. Dr. Manoel Sant'Ana Filho**, por ter assumido a orientação deste trabalho, pela disponibilidade, flexibilidade, constante incentivo, paciência, amizade, pela troca de ideias, pela sensibilidade e humanismo;

Ao **Prof. Dr. Mark Allan Reynolds**, meu mentor durante o estágio junto à *University of Maryland* e também orientador desta tese, um verdadeiro "*gentleman*", que desde os primeiros momentos amparou e incentivou a ideia de realização deste estudo, abrindo-me todas as portas e oferecendo-me a oportunidade ímpar de trabalhar ao lado de pesquisadores de renome internacional; pela inesquecível experiência no almoço de "*Thanksgiving*", quando me acolheu no seio de sua família; sua postura, seus exemplos e sua amizade estarão sempre comigo;

Ao **Ilmo. Sr. Comandante Geral da Brigada Militar, Cel. Fabio Duarte Fernandes**, que em 2011 estava à frente da Casa Militar quando acolheu minha solicitação para a realização de estágio no exterior, depositando sua confiança neste oficial. Também sou muito grato aos oficiais **Cel. RR Sérgio Roberto de Abreu**, à época Comandante Geral da Brigada Militar, **Cel. RR Altair de Freitas Cunha**, à época Subcomandante Geral, **Cel. RR Valmor Araujo de Mello**, à época Chefe do Estado Maior da Brigada Militar, e ao então Diretor do Departamento de Saúde da Brigada Militar, **Cel. RR Marcelo Khun**, cujos apoios no campo institucional foram imprescindíveis para o desenvolvimento desta tese;

À **Profª. Drª. Dalva Maria Pereira Padilha**, que em 2006 desenvolveu seu estudo de pós-doutorado junto ao *National Institute on Aging* e à *University of Maryland*, pioneira e grande responsável por esta importante parceria institucional internacional, meu eterno agradecimento pela inesquecível demonstração de confiança, indicando e introduzindo meu nome ao Prof. Mark Allan Reynolds e oportunizando o desenvolvimento deste projeto;

Ao querido casal de amigos, ex-colegas de graduação e hoje talentosos professores, **Prof. Dr. Fernando Neves Hugo** e **Profª. Drª. Juliana Balbinot Hilgert**, pelos incontáveis momentos de ajuda para concepção, desenvolvimento e finalização desta tese. Tenho grande alegria em vê-los mergulhados na carreira acadêmica, na certeza de que suas atuações elevam ainda mais o nome da "nossa" querida universidade. Muito obrigado pela amizade, confiança e constante apoio;

Ao grupo de cientistas do **Baltimore Longitudinal Study of Aging**, do NIA/NIH, em especial à equipe do **Harbor Hospital**, EUA, na pessoa dos pesquisadores **Dr. Luigi Ferrucci**, **Profª Eleanor Marie Simonsick**, **Dr. Earl Jeffrey Metter**, **Mr. Elango Palchamy**, **Ms. Jessica Brown**, **Ms. Patricia Duffey**, **Ms. Leslie Vuncannon**, pela oportunidade e aceite do projeto de pesquisa, pela acolhida, suporte e confiança;

À querida **Prof^a. Dr^a. Fabiana Soares Grecca**, pela qualificada orientação temporária desta tese, pela liberdade, invariável apoio e amizade;

Ao **Prof. Dr. Rui Vicente Oppermann**, por seu aceite e participação na banca examinadora desta tese, oferecendo momentos de valiosa análise crítica, com contribuições importantes para a versão final desta tese.

Ao querido mestre **Prof. Dr. José Antônio Poli de Figueiredo**, pelo importantíssimo apoio nos dias que antecederam a defesa desta tese, oferecendo-me, uma vez mais, uma grande lição de humildade e amizade.

Ao **Prof. Dr. Cassiano Kuchenbecker Rösing**, grande exemplo de docente e pesquisador desde os tempos de minha graduação, pelo incentivo ao ingresso no doutorado e pela importante participação na banca de avaliação do projeto de pesquisa, trazendo valiosas contribuições;

Ao **Prof. Dr. Ângelo José Gonçalves Bós**, por ter compartilhado sua experiência como pesquisador do BLSA, pelas dicas e auxílio na organização das variáveis do banco de dados e também pelas valiosas contribuições na banca de avaliação do projeto de pesquisa;

Ao sempre mestre **Prof. Dr. Marcus Vinícius Reis Só**, presente em momentos significativos de minha formação acadêmica, incluindo a banca de defesa da produção intelectual para o doutoramento, pelo exemplo de postura científica instigadora e grande amizade;

Ao **Prof. Dr. Pantelis Varvaki Rados**, diretor da Faculdade de Odontologia da UFRGS, modelo de mestre e pesquisador, por sua participação na banca de defesa da produção intelectual para o doutoramento, pela amizade e importantes aconselhamentos;

Ao **Prof. Dr. Ashraf F. Fouad**, chefe do Departamento de Endodontia da *University of Maryland School of Dentistry*, pelo acolhimento nos seminários de Pós-Graduação em Endodontia, por confiar-me a coorientação de um de seus residentes e pela contribuição como co-autor da revisão sistemática e meta-análise desta tese ;

Ao hoje amigo **Dr. Trevor Charles Blattner**, então residente em Endodontia pela *University of Maryland School of Dentistry*, pela dedicação e parceria no desenvolvimento da

revisão sistemática e meta-análise desta tese, assim como pelos momentos de convivência em Baltimore;

Às bibliotecárias **Mary Ann Williams**, da *University of Maryland*, pela gentileza, paciência e valiosa contribuição durante a fase de buscas bibliográficas da revisão sistemática e meta-análise desta tese, e **Rejane Raffo Klaes**, da biblioteca da Faculdade de Odontologia da UFRGS, pela disponibilidade e suporte mesmo à distância, durante meu período no exterior;

À prestativa equipe ou "*staff*" do Departamento de Periodontia da *University of Maryland School of Dentistry*, em especial à querida e competente secretária **Ms. Sandra Ringgold (Sandy)** e seus revigorantes e deliciosos cafés, mas também aos amigos **Anuja Wagh, Temima Katz e Trevor Hollmer**;

Ao amigo **Mark Nesbitt**, então aluno de graduação da *University of Maryland School of Dentistry*, por sua disponibilidade e auxílio durante o período de atividades junto ao Harbor Hospital, bem como pelos divertidos momentos em que sua banda tocava nos *pubs* de Baltimore;

À **Prof^a. Dr^a. Vanessa Anseloni**, e à **Prof^a. Dr^a. Isabel Rambob**, brasileiras atuando na *University of Maryland*, pela receptividade e calor humano em minha chegada à Baltimore;

Ao simpático **Mr. Jason Brassier**, do *Office of International Services* da *University of Maryland*, um raro norte-americano apreciador e praticante do *soccer*, pelo acolhimento em minha chegada à Baltimore e pelos muitos convites para jogar em seu time; devo confessar que foi ótimo ver minhas qualidades de "perna-de-pau", para os padrões brasileiros, assumirem um status de "quase-craque" entre os amigos praticantes de Baltimore;

À querida e simpática cearense e "colega de sanduíche" **Mary Anne Sampaio de Mello**, pela convivência nos laboratórios, ambulatórios, corredores e bibliotecas da *University of Maryland School of Dentistry*, assim como pelos agradáveis momentos de amizade nas ruas, parques, museus e restaurantes de Baltimore, Annapolis, Washington e Philadelphia;

Ao casal de indianos radicados nos EUA **Priya Chand**, professora de Endodontia da *University of Maryland School of Dentistry* e seu simpático esposo **Mohit Chand**, meus vizinhos de prédio em Baltimore, pelos agradáveis momentos de convivência e incursões na culinária indiana;

À amiga **Dr^a. Roza Selimyan**, armênia, pesquisadora do NIH e também minha vizinha em Baltimore, pela simpatia, companhia e jantares agradáveis;

Ao casal **Marcelo e Mariana Cabrini**, brasileiros que, por casualidade, tive a sorte de conhecer em uma *grocery store* de Baltimore, e cuja amizade permitiu meu acesso ao *Johns Hopkins Hospital*. Marcelo, obrigado pela discussão de ideias e por emprestar seu conhecimento como cardiologista; Mariana, obrigado por compartilhar momentos de pesquisa na *University of Maryland School of Dentistry*. Aos dois, obrigado pelos momentos de descontração verde-amarela em solo americano;

Aos queridos **Isabel da Silva Lauxen, Prof^a. Dr^a. Edela Puricelli, Prof^a. Dr^a. Fabiana Vier Pelisser e Prof. Dr. Fabrício Mezzomo Collares**, meu reconhecimento pela inestimável ajuda que viabilizou o cumprimento dos prazos do processo CAPES/PDEE;

Ao experiente cardiologista e amigo **Dr. Mauro Régis da Silva Moura**, pela revisão do projeto e valiosas sugestões, bem como pela amizade perene;

Ao casal de amigos **Prof. Dr. Luciano Casagrande**, pela grande ajuda durante a preparação à seleção do processo CAPES/PDEE, e à **Prof^a. Dr^a. Mariana Boessio Vizzoto**, pela disponibilidade e apoio na fase de calibração dos exames radiográficos panorâmicos;

À qualificada equipe de professores de Endodontia da UFRGS, **Prof. Dr. Regis Burmeister dos Santos, Prof. Dr. João Ferlini Filho, Prof^a. Dr^a. Fabiana Soares Grecca, Prof. Dr. Marcus Vinícius Reis Só, Prof. Dr. Augusto Bodanezi, Prof^a. Dr^a. Patrícia Kopper Móra, Prof^a. Dr^a. Simone Bonato Luisi e Prof. Dr. Francisco Montagner**, pela amistosa convivência e aprendizado.

Aos queridos **colegas de turma do doutorado**, em especial à **Marta Liliana Muskopf, Vicente Castelo Branco Leitune, Mauro Gomes Trein Leite e Sara Cioccarri Oliveira**, bem como aos **colegas do mestrado** que compartilharam algumas atividades, em especial à **Carolina Hoppe e João Peixoto**, pela parceria em um projeto de pesquisa paralelo à tese, bem como pela convivência e aprendizado;

Aos valorosos e estimados colegas de farda do **Centro Médico-Odontológico da Brigada Militar**, oficiais, praças e servidores civis, pelo apoio e compreensão durante o período em que estive no exterior e por todos os momentos em que estive dividido entre a vida militar e o desenvolvimento desta tese;

Ao incansável colega de consultório, parceiro e amigo de fé **Fabício Finamor de Oliveira**, pela lealdade, responsabilidade, incentivo e enorme dose de compreensão. Obrigado também à minha então secretária **Simone de Brum**, cujo trabalho e carinho foram fundamentais no período em que estive fora do país;

Aos queridos amigos de longa data **Débora e Alvaro Reguly**, hoje radicados em New Jersey, pela fraterna acolhida e pelos memoráveis fins de semana em New York e Baltimore;

Ao querido casal de médicos hoje radicados nos EUA, meu primo de sangue e irmão de coração **Marcos Wortmann Gomes** e sua esposa **Amanda Russell Gomes**, por terem me recebido em Cleveland em 2010, por todas as dicas na fase de projeto, pelo enorme incentivo, pelo cinematográfico e inesquecível casamento de vocês em Amelia Island em 2011, e por todo carinho de sempre;

À toda minha **Família** - em especial aos queridos **Lucas, Ana Paula, Marilene, Clélia, Arnaldo, Marli, Leonardo, Rafael, Renato e Angeline** -, berço de construção da minha personalidade, eterno refúgio de segurança e motivo de muito orgulho pessoal, meu agradecimento pela compreensão nos incontáveis momentos de ausência;

A todas as gerações de **pacientes** participantes do *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, que desde o ano de 1958 vêm colaborando voluntariamente para a construção do conhecimento, sempre em benefício final da Ciência e da humanidade;

Acima de tudo a **Deus**, por iluminar meus caminhos, oferecendo-me toda força necessária para superar os obstáculos que Ele mesmo concebeu, pois só assim somos realmente capazes de crescer.

Sem vocês, nada disso se concretizaria.

Muito Obrigado!

**“All the knowledge I possess everyone else
can acquire, but my heart is all my own.”**

Johann Wolfgang von Goethe

The Sorrows of Young Werther, 1774

SUMÁRIO

RESUMO	12
ABSTRACT.....	14
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e SÍMBOLOS.....	16
1. APRESENTAÇÃO.....	18
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
3. OBJETIVOS.....	43
Objetivo geral	43
Objetivos específicos.....	43
4. ARTIGOS CIENTÍFICOS	44
Artigo 1 - Gomes, M. S., T. C. Blattner, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. J Endod, v.39, n.10, Oct, p. 1205-17. 2013.	44
Artigo 2 - Gomes, M. S., F. N. Hugo, et al. Apical periodontitis and cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Aging.(Formatado nas normas do J Endod).....	58
Artigo 3 - Gomes, M. S., P. Chagas, et al. Association between self-reported oral health, tooth loss and atherosclerotic burden. Braz Oral Res, v.26, n.5, Sep-Oct, p.436-42. 2012.	71
Artigo 4 - Gomes, M. S., F. N. Hugo, et al. Validity of Self-reported History of Endodontic Treatment in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Endod, v.38, n.5, May, p.589-93. 2012.	79
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95

RESUMO

Introdução: Poucos estudos investigaram o papel da periodontite apical (PA) como fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade associada. Esta tese teve o objetivo de avaliar a associação entre variáveis endodônticas, com ênfase na PA, e DCV, estando dividida em quatro diferentes artigos: 1- uma revisão sistemática e meta-análise investigando se indivíduos com PA apresentam alteração nos níveis séricos de marcadores inflamatórios (MI); 2- um coorte retrospectivo avaliando a associação entre variáveis endodônticas e eventos cardiovasculares (ECV) incidentes, incluindo morte por ECV, em participantes do Estudo Longitudinal de Envelhecimento de Baltimore (BLSA); 3- um estudo transversal verificando se perda dentária e a condição de saúde bucal autorrelatada (SROH) estão associados com a carga aterosclerótica (CAB) em indivíduos do sul do Brasil; 4- um estudo de validação do auto-relato de tratamento endodôntico (SRHET) como método de identificar a presença de tratamento endodôntico (TE) e a presença de PA detectável radiograficamente, em participantes do BLSA. **Métodos:** No Artigo 1, as bases de dados MEDLINE, Embase, Cochrane e Pubmed foram pesquisadas, sem restrição de idioma. A partir de critérios de inclusão e exclusão, dois revisores avaliaram a qualidade dos estudos pela Escala de Newcastle-Ottawa. A principal variável de desfecho da meta-análise foi o nível sérico de MI em indivíduos com PA *versus* controles saudáveis ou em indivíduos com PA antes *versus* após o tratamento da PA. No Artigo 2, 278 indivíduos com exames médicos e odontológicos foram avaliados. Doença periodontal (DP) e perda dentária foram aferidas. O número total de dentes com PA e TE foi apurado através de radiografias panorâmicas. A carga endodôntica (EB) foi calculada a partir da soma de PA e TE. O desfecho ECV incidentes incluiu angina, infarto agudo do miocárdio e morte por ECV. Os participantes foram monitorados por até 44 anos (média=17,4±11,1 anos). Riscos relativos (RR) foram calculados por modelos de regressão de Poisson, estimando a relação entre PA, TE, EB e ECV incidentes. No Artigo 3, 382 indivíduos submetidos a coronarioangiografia foram incluídos. Dados sociodemográficos, fatores de risco cardiovascular e condição de saúde bucal foram coletados por questionário, incluindo dados acerca do SROH. O número de dentes e as medidas antropométricas foram coletadas através de exames clínicos. CAB foi quantificada através do escore de Friesinger (FS). Razões de prevalência (PR) foram calculadas por regressão de Poisson. No Artigo 4, o SRHET foi coletado através de questionário em 247 participantes do BLSA. TE e PA foram determinados através de radiografias panorâmicas. O número total de TE, PA e dentes perdidos foi registrado para cada indivíduo. A validação de SRHET foi determinada com base em ET e PA, separadamente. Acurácia, eficiência, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos (+PV, -PV) e razões de verossimilhança positivos e

negativos (+LR, -LR) foram calculados por métodos padrão. **Resultados:** No Artigo 1, dos 531 estudos inicialmente identificados, 20 integraram a análise final. Trinta e um MI foram analisados, sendo IgA, IgM, IgG e CRP os mais comumente investigados. CRP, IL-1, IL-2, IL-6, ADMA, IgA, IgG, e IgM demonstraram níveis elevados em pacientes com PA em comparação com os controles na maioria dos estudos. A meta-análise revelou que: a) os níveis séricos de IgA ($P=0,001$), IgG ($P=0,04$), e IgM ($P<0,00001$) apresentaram-se aumentados em humanos com PA comparados com indivíduos saudáveis; b) os níveis séricos de CRP, IgA, IgE, IgG e IgM não foram estatisticamente diferentes entre pacientes com PA antes e após o tratamento ($P>0,05$). No Artigo 2, a idade média foi de $55,0\pm 16,8$ anos, sendo 51,4% homens. Ao total, 62 participantes (22,3%) desenvolveram ECV. Modelos multivariados, ajustados para idade, gênero, IMC, fumo, hipertensão, dislipidemia, diabetes, DP e perda dentária demonstraram que EB ($P=0,035$) esteve associada de forma independente com ECV incidentes. No Artigo 3, a idade média foi de $60,3\pm 10,8$ anos, com 63,2% de homens. Modelos multivariados, ajustados para idade, sexo, fumo, hipertensão, diabetes e dislipidemia mostraram que a condição ruim de SROH ($P=0,03$) e perda dentária ($P=0,02$) foram associados de modo independente com a CAB. No Artigo 4, 229 participantes compuseram as análises de TE e 129 as análise de PA. Os valores de validação do SRHET foram: sensibilidade (TE=0,91; PA=0,78), especificidade (TE=0,89; PA=0,69), +PV (TE=0,82; PA=0,35), -PV (TE=0,95; PA=0,94), +LR (TE=8,39; PA=2,51) e -LR (TE=0,09; PA=0,32). **Conclusões:** O Artigo 1 mostrou que a evidência disponível é limitada mas consistente, sugerindo que a PA está associada a um aumento nos níveis séricos de CRP, IL-1, IL-2, IL-6, ADMA, IgA, IgG, e IgM em humanos. Estes achados indicam que a PA pode contribuir para uma resposta imune em nível sistêmico, com possível aumento no risco vascular global. Os resultados do Artigo 2 demonstraram que embora as variáveis PA e ET não estiveram associadas com o desenvolvimento de ECV, a variável EB foi um preditor independente da incidência de ECV entre participantes do BLSA. No Artigo 3, perda dentária e uma condição ruim de SROH foram associados de modo independente com a CAB, sugerindo que a associação entre doenças bucais e aterosclerose está presente entre indivíduos do sul do Brasil. O Artigo 4 demonstrou que o SRHET foi um método acurado para identificar indivíduos com TE, mas um preditor fraco da presença de PA entre indivíduos do BLSA. O uso do SRHET como método de predizer a presença de PA em estudos populacionais deve ser vista com cautela. Esta tese identifica a necessidade do desenvolvimento de estudos prospectivos controlados de larga escala que avaliem a possível redução no risco de DCV frente ao tratamento da PA.

Palavras-chave: periodontite apical, doença cardiovascular, tratamento endodôntico, fator de risco.

ABSTRACT

Introduction: Few studies have investigated the role of apical periodontitis (AP) as a risk factor for cardiovascular diseases (CVD) and related mortality. This thesis aimed to evaluate the association between apical periodontitis (AP) and cardiovascular diseases (CVD) and was divided in four different articles: 1- a systematic review and meta-analysis investigating evidence to support whether AP can modify systemic levels of inflammatory markers (IM) in humans; 2- a retrospective cohort evaluating whether the presence of AP and endodontic treatment (ET) was associated with incident cardiovascular events (CVE) on participants in the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA); 3- a cross-sectional study testing the hypothesis that poor self-reported oral health (SROH) and tooth loss are positively associated with coronary atherosclerotic burden (CAB) in a group of southern Brazilian patients; 4- a study quantifying the validity of self-reported history of endodontic treatment (SRHET), as reported in the BLSA, as a method to identify individuals who experienced ET and individuals who present with AP. **Methods:** In Article 1, the MEDLINE, Embase, Cochrane and Pubmed databases were searched, with no language restriction. Based on inclusion and exclusion criteria, two reviewers rated the quality of each study based on the Newcastle-Ottawa Scale. The primary outcome variable for meta-analysis was determined by the serum levels of IM in AP subjects *versus* healthy controls or in AP subjects before *versus* after treatment intervention. In Article 2, 278 subjects who received complete medical and dental examinations were evaluated. Periodontal disease (PD) and missing teeth were recorded. Total number of AP and ET were determined from panoramic radiographs. Endodontic burden (EB) was calculated as the sum of AP and ET. Main outcome incident CVE included angina, myocardial infarction and cardiovascular-related death. Participants were monitored for up to 44 years (mean=17.4±11.1 years) following the dental examination. Relative Risks (RR) were calculated through Poisson regression models, estimating the relationship between AP, ET, EB and incident CVE. In Article 3, 382 subjects undergoing coronary angiography were included. Socio-demographic characteristics, cardiovascular risk factors and oral health status were collected using a standardized questionnaire, including data on SROH. Number of teeth and anthropometric measures were collected through clinical examinations. CAB at coronary angiography was quantified using the Friesinger score (FS). Prevalence ratios (PR) were calculated with Poisson regression analyses. In Article 4, SRHET was collected through the BLSA questionnaire in 247 participants. Data on ET and AP were determined from panoramic radiographs. The total number of ET, AP and missing teeth were recorded for each individual. Validity of SRHET was determined based on ET and AP, separately. Accuracy, efficiency, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (+PV, -PV) and positive and negative likelihood ratios (+LR, -LR) were

calculated according to standard methods. **Results:** In Article 1, among the 531 initially identified papers, 20 comprised the final analysis. Thirty-one IM were analyzed, with IgA, IgM, IgG and CRP being most commonly investigated. CRP, IL-1, IL-2, IL-6, ADMA, IgA, IgG, and IgM were shown to be increased in patients with AP compared to controls in most studies. Meta-analyses showed that: a) serum levels of IgA ($P=0.001$), IgG ($P=0.04$), and IgM ($P<0.00001$) were increased in humans with AP compared to healthy controls and b) serum levels of CRP, IgA, IgE, IgG and IgM were not significantly different between patients with AP before and after treatment ($P>0.05$). In Article 2, mean age at dental examination was 55.0 ± 16.8 , with 51.4% males. A total of 62 participants (22.3%) developed CVE. Multivariate models, adjusted for covariates age, sex, BMI, smoke, hypertension, dyslipidemia, diabetes, PD and tooth loss showed that EB ($P=0.035$) was independently associated with incident CVE. In Article 3, mean age was 60.3 ± 10.8 years, with 63.2% males. Multivariate models, adjusted for age, gender, smoking, hypertension, diabetes and dyslipidemia showed that poor SROH ($P=0.03$) and tooth loss ($P=0.02$) were independently associated with CAB. In Article 4, 229 participants were available for ET analysis and 129 for AP analysis. The SRHET validity values were: sensitivity (ET=0.915; AP=0.782), specificity (ET=0.891; AP=0.689), +PV (ET=0.824; AP=0.353), -PV (ET=0.949; AP=0.936), +LR (ET=8.394; AP=2.514) and -LR (ET=0.095; AP=0.316). **Conclusions:** The systematic review showed that available evidence is limited but consistent, suggesting that AP is associated with increased levels of CRP, IL-1, IL-2, IL-6, ADMA, IgA, IgG, and IgM in humans. These findings indicate that AP may contribute to a systemic immune response not confined to the localized lesion, with a possible role in patient's global vascular risk. Results from Article 2 demonstrated that although AP and ET were not individually associated with the development of CVE, EB in mid-life was an independent predictor of CVE among community-resident participants in the BLSA. In Article 3, poor SROH and tooth loss were independently associated with CAB, suggesting that the association between oral diseases and atherosclerosis is also present among southern Brazilian individuals. In Article 4, SRHET was found to be a highly accurate method to predict ET but a weak predictor of the presence of AP among participants in the BLSA. Thus, the use of SRHET as a predictor of AP in large populational studies must be considered with careful. Finally, future large-scale prospective controlled studies are required to evaluate CVD risk reduction with the treatment of AP.

Key-words: apical periodontitis, cardiovascular disease, endodontic treatment, risk factor.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e SÍMBOLOS

% = percentagem

AAT = α -1-antitripsina

ADMA = dimetilarginina assimétrica

AMG = α -2-macroglobulina

AVC = acidente vascular cerebral

BLSA = Estudo Longitudinal de Envelhecimento de Baltimore

CER = ceruloplasmina

CPOD = índice de dentes cariados, perdidos e obturados

CRP = proteína C-reativa

DAC = doença arterial coronariana

DCV = doença cardiovascular ou doenças cardiovasculares

DP = doença periodontal

EB = carga endodôntica

ECV = evento cardiovascular

EUA = Estados Unidos da América

FS = escore de Friesinger

HDL = lipoproteína de alta densidade

HPT = haptoglobina

IAM = infarto agudo do miocárdio

IC = intervalo de confiança

Ig = imunoglobulina

IL = interleucina

IMC = índice de massa corporal

LDL = lipoproteína de baixa densidade

+LR = razão de verossimilhança positiva

-LR = razão de verossimilhança negativa

MI = marcadores inflamatórios

N = número amostral

NIA = *National Institute on Aging*

NIH = *National Institutes of Health*

OMS = Organização Mundial de Saúde

OR = *odds ratio* ou razão de chance

PA = periodontite apical

PCR = reação em cadeia da polimerase

PGE = prostaglandina

+PV = valor preditivo positivo

-PV = valor preditivo negativo

RFC = reserva de fluxo endotelial

RR = risco relativo

SAA = amilóide A sérica

SCA = síndrome coronária aguda

SRHET = auto-relato do histórico de tratamento endodôntico

SROH = auto-relato de saúde bucal

TE = tratamento endodôntico

TNF = fator de necrose tumoral

UFRGS = Universidade Federal do Rio Grande do Sul

UMSOD = *University of Maryland School of Dentistry*

1. APRESENTAÇÃO

A presente tese é parte integrante do Projeto "Associação entre periodontite apical e desordens sistêmicas no BLSA (Estudo Longitudinal de Envelhecimento de Baltimore, EUA)", cujo objetivo geral é avaliar a associação entre variáveis endodônticas, com ênfase na periodontite apical (PA), e desfechos sistêmicos, dentre os quais doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, doenças respiratórias e mortalidade. O projeto foi realizado pela Faculdade de Odontologia da UFRGS em conjunto com duas instituições norte-americanas: a *University of Maryland School of Dentistry* (UMSOD) e o *National Institute on Aging* (NIA).

Esta tese é apresentada em seis sessões principais:

- **Revisão da literatura:** nesta seção são apresentados conceitos, prevalência, etiopatogenia e fatores de risco para a aterosclerose e as doenças cardiovasculares, além de um breve resgate histórico da teoria da infecção focal. São apresentados os principais mecanismos que embasam a plausibilidade biológica da associação entre doenças bucais e desfechos sistêmicos, particularmente a aterosclerose e doenças cardiovasculares dela decorrentes. Também são apresentados os principais estudos que investigam esta associação, com ênfase em estudos clínicos que avaliam a relação entre variáveis endodônticas e doença cardiovascular. Outrossim, são apresentadas características e uma contextualização do BLSA. Ao final desta sessão, são apresentados conceitos e características para medidas de autorrelato em Odontologia, com ênfase em estudos de validação destas medidas.
- **Artigo 1:** artigo publicado no *Journal of Endodontics*, que reporta uma revisão sistemática e meta-análise investigando se a evidência disponível na literatura suporta a hipótese de que pacientes com PA apresentam alterações nos níveis séricos de marcadores inflamatórios;
- **Artigo 2:** manuscrito formatado nas normas do *Journal of Endodontics* referente a um estudo clínico longitudinal (coorte retrospectivo) com 278 pacientes integrantes do BLSA e acompanhados por um período médio de 17 anos, avaliando a associação entre PA e desfechos cardiovasculares incidentes, incluindo mortalidade.

- **Artigo 3:** artigo publicado no *Brazilian Oral Research* avaliando a associação entre a condição de saúde bucal autorrelatada, perda dentária e a carga aterosclerótica em um estudo transversal com 382 indivíduos submetidos a coronarioangiografia no município de Porto Alegre, RS, Brasil.
- **Artigo 4:** artigo publicado no *Journal of Endodontics* que reporta a validação do autorrelato do histórico de tratamento endodôntico em 247 participantes do BLSA.
- **Considerações finais:** esta seção apresenta algumas reflexões complementares aos capítulos de discussão já expostos nos quatro artigos que compõe a tese, expondo considerações adicionais e desdobramentos acerca dos resultados, limitações, e perspectivas para estudos futuros sobre o tema.

2. REVISÃO DA LITERATURA

As doenças crônicas não transmissíveis são responsáveis pelos maiores índices de morbidade e mortalidade em todo o mundo (Alwan, Maclean *et al.*, 2010). Nas últimas décadas tem sido observado um incremento substancial na incidência de doenças cardiovasculares (DCV), câncer, doenças respiratórias crônicas e diabetes. Este aumento não apenas traz consequências negativas para a qualidade de vida da população, como também responde pelos maiores custos com assistência médico-hospitalar em muitos países, inclusive no Brasil (Abegunde, Mathers *et al.*, 2007).

As DCV se destacam como a principal causa de morte no mundo, responsáveis por mais de 25% de todos os óbitos, ou cerca de 13 milhões de mortes apenas no ano de 2010 (Lozano, Naghavi *et al.*, 2012). O impacto econômico global das DCV é muito significativo, compreendendo não apenas o custo individual ou familiar, mas também os custos governamentais de assistência à saúde e os custos de redução da força de trabalho do país devido à incapacidade temporária ou permanente. Para fins ilustrativos, estimativas da Associação Americana de Cardiologia apontam que, apenas nos Estados Unidos (EUA), em 2004, foram gastos cerca de 33 bilhões de dólares com assistência médica direta e 21 bilhões de dólares relativos à perda de produtividade laboral decorrentes de DCV, num custo total aproximado de 54 bilhões de dólares anuais (Mendis, Puska *et al.*, 2011). No Brasil, em 2002, mais de 270 mil óbitos ocorreram devido a DCV (Mackay, Mensah *et al.*, 2004). Nas duas últimas décadas, a incidência de mortes por evento cardiovascular têm diminuído em países de alta renda, mas de outro lado têm aumentado dramaticamente em países de baixa ou média renda (Mendis, Puska *et al.*, 2011).

Foge ao escopo desta tese apresentar uma ampla revisão da literatura acerca das DCV. Desse modo, nos próximos parágrafos são expostos, de forma sintética, os principais conceitos, os tipos, a etiopatogenia e os fatores de risco relacionados às DCV, com base em duas publicações da Organização Mundial de Saúde (OMS): o "Atlas de Doenças Cardiovasculares e Acidente Vascular Cerebral" (Mackay, Mensah *et al.*, 2004) e o "Atlas Global sobre Prevenção e Controle das Doenças Cardiovasculares" (Mendis, Puska *et al.*, 2011).

O termo "doenças cardiovasculares" se refere a um conjunto de doenças que afetam o sistema circulatório, incluindo doenças do coração, doenças vasculares do cérebro e doenças dos vasos sanguíneos. Na origem da grande maioria das alterações cardiovasculares está a aterosclerose. A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, de etiopatogenia complexa, caracterizada pela formação de ateromas na parede dos principais vasos sanguíneos (Libby, Ridker *et al.*, 2002). A inflamação está relacionada a todos os estágios da aterosclerose. Em condições normais, os leucócitos não tem grande

capacidade para aderir ao endotélio. Entretanto, no início do processo de aterosclerose, quando a camada monocelular do endotélio se torna inflamada, há a expressão de moléculas de adesão e integrinas capazes de atrair e favorecer a adesão de leucócitos na região. Há então a expressão de citocinas pró-inflamatórias no interior da lesão, que promovem estímulo quimiotático para a migração e entrada de leucócitos para as camadas endoteliais mais profundas. Mediadores inflamatórios aumentam a presença de macrófagos, que absorvem partículas de lipoproteínas, havendo o amadurecimento do ateroma e a presença de linfócitos T. Estes leucócitos, bem como as células endoteliais, secretam citocinas, fatores de crescimento e enzimas capazes de degradar colágeno e elastina. Esta degradação da matriz extracelular arterial permite a penetração de células musculares lisas, favorecendo o crescimento do ateroma, que neste estágio possui também tecido fibroso no entorno da lesão. O aumento da expressão de mediadores inflamatórios aumenta a presença de colagenase, o que favorece a ruptura da lesão. Também há expressão de potentes fatores de coagulação, facilitando a ocorrência de trombos, responsáveis por muitas das complicações cardiovasculares agudas decorrentes da aterosclerose (Libby, Ridker *et al.*, 2002). As lesões ateroscleróticas reduzem ou impedem o fluxo sanguíneo, além de reduzir a flexibilidade dos vasos. A aterosclerose em geral é fatal quando atinge as artérias do coração ou do cérebro, órgãos que resistem apenas poucos minutos sem oxigênio. A etiologia inflamatória desta doença pode ter início com a invasão de microrganismos patogênicos junto à parede vascular, induzindo uma resposta inflamatória endotelial. A aterosclerose é a doença subjacente que leva às DCV mais prevalentes como angina, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e também à mortalidade por eventos cardiovasculares.

Existem muitos tipos de DCV (Mackay, Mensah *et al.*, 2004; Mendis, Puska *et al.*, 2011). De modo simplificado, se pode dividir as DCV entre aquelas que ocorrem devido à aterosclerose e as outras DCV. No primeiro grupo, intimamente relacionado à etiopatogenia da aterosclerose, encontram-se: a doença cardíaca coronariana ou doença arterial coronariana (DAC), que afeta os vasos sanguíneos que suprem os músculos cardíacos; o acidente vascular cerebral (AVC), que se caracteriza pela interrupção do fluxo sanguíneo ao cérebro, podendo ocorrer devido a um trombo ou bloqueio vascular (AVC isquêmico) ou devido à ruptura de um vaso sanguíneo cerebral (AVC hemorrágico); o aneurisma da aorta, que é a dilatação ou ruptura da artéria aorta; a doença arterial periférica, que afeta as artérias que suprem os membros superiores e inferiores; a trombose venosa profunda e embolia pulmonar, causadas por coágulos sanguíneos nas veias dos membros inferiores, que podem se desprender e causar bloqueio em vasos cardíacos e/ou pulmonares.

Outras DCV incluem: doença cardíaca reumática, que representa um dano ao músculo e às válvulas cardíacas causado por febre reumática e infecção de bactérias do

gênero *Streptococcus*; doença cardíaca congênita, caracterizada pela malformação das estruturas cardíacas (como defeitos no septo atrial ou nas válvulas cardíacas) devido a fatores genéticos ou exposição a fatores de risco durante a gestação, como consumo de álcool, uso de medicações, má nutrição ou infecções; arritmias cardíacas; tumores cardíacos ou vasculares; cardiomiopatias; e distúrbios dos tecidos de revestimento do coração (Mackay, Mensah *et al.*, 2004; Mendis, Puska *et al.*, 2011).

A síndrome coronária aguda (SCA) envolve um largo espectro de condições clínicas que inclui desde a isquemia silenciosa, passando pela angina frente a esforços, a angina instável até o infarto agudo do miocárdio (IAM). A angina de peito ou *angina pectoris* compreende um sintoma decorrente de alteração cardiovascular. Caracteriza-se por dor no peito devido à isquemia do músculo cardíaco; geralmente é decorrente da obstrução ou espasmos das artérias coronárias. A DAC é a principal causa de angina. A angina é classificada como estável (dor em queimação ou constrição, induzida por esforço ou estresse emocional, com duração inferior a 20 minutos e que remite com o repouso ou o uso de nitratos) ou instável (quando há mudança nas características do padrão de dor em pacientes com angina estável, com dor de duração superior a 20 minutos, que não desaparece com o uso de nitratos, de surgimento recente - menos de 4 semanas -, com padrão crescente, marcadamente mais intensa, prolongada ou frequente). O IAM caracteriza-se pela necrose do músculo cardíaco devido à isquemia decorrente da oclusão de uma ou mais artérias cardíacas (Mackay, Mensah *et al.*, 2004; Mendis, Puska *et al.*, 2011).

As DCV são amplamente preveníveis, porém multifatoriais. Estudos recentes tem demonstrado com bom grau de segurança que as DCV são resultado da interação entre predisposição genética e uma constelação de fatores de risco comportamentais e ambientais (Nabel, 2003). Mais de 300 diferentes fatores de risco têm sido associados com DAC e AVC (Mackay, Mensah *et al.*, 2004). Entretanto, os principais fatores de risco cardiovascular já estabelecidos preenchem três critérios principais: 1- possuem alta prevalência em diferentes populações; 2- possuem um impacto significativo e independente sobre o risco de desenvolvimento de DAC ou AVC; 3- seu tratamento ou controle resulta na redução do risco cardiovascular. Entre os fatores de risco tradicionais existem os fatores de risco não modificáveis e os modificáveis.

Dentre os fatores de risco não modificáveis estão idade (o risco de AVC dobra a cada ano após os 55 anos de idade), gênero (homens apresentam maior risco de DAC, ainda que risco de AVC seja similar entre os sexos), etnia (risco de AVC maior em indivíduos negros, hispânicos e asiáticos; risco de morte por evento cardiovascular é maior entre negros e asiáticos em comparação com indivíduos brancos) e histórico familiar de DCV (risco aumentado para homens com parentes diretos que tenham histórico de AVC

antes dos 55 anos, assim como para mulheres com parentes diretos que tenham histórico de AVC antes dos 65 anos) (Mackay, Mensah *et al.*, 2004).

Já entre os fatores de risco modificáveis existem aqueles considerados principais, como: hipertensão (principal fator de risco para IAM e AVC), dislipidemia (elevação dos níveis sanguíneos de colesterol total, elevação nos níveis séricos de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos e redução nos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), causando aumento do risco de DAC e AVC isquêmico); fumo (risco especialmente aumentado em fumantes pesados e em indivíduos que iniciaram a fumar ainda jovens, fumantes passivos também sujeitos a risco aumentado de DCV), pouca atividade física (sedentarismo aumenta em 50% o risco de DAC e AVC), obesidade (aumento no risco de DAC e diabetes), dieta inadequada (dietas pobres em frutas e verduras são responsáveis por cerca de 31% dos casos de DAC e 11% dos casos de AVC no mundo, consumo de gorduras saturadas aumenta risco de DAC e AVC) e *diabetes mellitus* (aumento no risco de DAC e AVC). Existem ainda outros fatores de risco modificáveis, dentre os quais encontram-se: condição socioeconômica (risco aumentado de DAC e AVC em indivíduos com menor renda); saúde mental (depressão aumenta risco de DAC), estilo de vida (estresse, isolamento social e ansiedade aumentam risco de DAC e AVC), consumo de álcool (consumo em baixas doses pode reduzir em 30% risco de DAC, porém consumo exagerado causa dano à musculatura cardíaca), consumo de certas drogas (uso de alguns contraceptivos orais e terapias de reposição hormonal aumentam risco cardiovascular) e hipertrofia ventricular esquerda (importante preditor de morte por evento cardiovascular) (Mackay, Mensah *et al.*, 2004).

Cerca de 75% das DCV podem ser atribuídas a estes fatores de risco convencionais (Mackay, Mensah *et al.*, 2004). Os principais fatores de risco comportamentais (fumo, atividade física, dieta e consumo abusivo de álcool) e metabólicos (hipertensão, diabetes, dislipidemia e obesidade) desempenham papel decisivo na etiopatogenia da aterosclerose (Mendis, Puska *et al.*, 2011) e consequente DCV. No tradicional estudo de coorte da cidade de Framingham, EUA, (*Framingham Heart Study*, <http://www.framinghamheartstudy.org>), as seguintes variáveis foram identificadas como preditores de DCV: idade, diabetes, fumo, hipertensão, colesterol total, HDL, e obesidade (Dawber, Kannel *et al.*, 1959). Entretanto, apenas estes fatores não são capazes de explicar todas as características clínicas e epidemiológicas das DCV.

Assim, boa parte dos eventos cardiovasculares está relacionado a fatores de risco ainda não totalmente elucidados. Dentre estes "novos" fatores de risco cardiovascular, estão a homocisteína (elevação nos níveis séricos de homocisteína aumentam o risco de DCV), alterações de coagulação (aumento nos níveis sanguíneos de fibrinogênio aumentam o risco de complicações cardiovasculares) e, por fim, a inflamação (inúmeros marcadores

inflamatórios estão associados com maior risco cardiovascular, dentre os quais a proteína C-reativa [CRP]) (Mackay, Mensah *et al.*, 2004; Mendis, Puska *et al.*, 2011).

Desse modo, existem ainda importantes lacunas no conhecimento sobre a incidência da aterosclerose e DCV e seus fatores de risco. Com base na aceitação da aterosclerose como uma doença de caráter não apenas lipídico, mas fundamentalmente inflamatório (Libby, Ridker *et al.*, 2002), recentemente tem-se incluído a investigação das doenças crônicas bucais como possível integrante do grupo de "novos" fatores de risco cardiovascular.

O interesse pela associação entre saúde bucal e desordens sistêmicas não é novo (Miller, 1891). Já em 1900, o médico britânico William Hunter introduziu o conceito da "Septicemia Oral" (Hunter, 1900), que foi anos mais tarde substituído pelo termo "Infecção Focal" (Billings, 1912; Rosenow, 1919). A teoria da infecção focal, disseminada durante o século dezanove e início do século vinte, considerava que a presença de "focos" de infecção bucal era responsável pelo surgimento e progressão de uma variedade de doenças, dentre as quais artrite, úlcera péptica, apendicite, nefrite, aborto espontâneo, reumatismo, meningite, pneumonia e câncer gástrico (Miller, 1891; Billings, 1912; Scannapieco, 1998). A popularidade desta teoria, somada às limitações preventivas e curativas em Odontologia naquele período, tornavam a perda dentária comum na época. Entretanto, uma vez que muitos dentes eram extraídos sem evidências de infecção – e portanto sem promover redução de sintomas sistêmicos – a teoria tornou-se desacreditada, sendo ignorada durante muitos anos (Li, Kolltveit *et al.*, 2000).

Diversos avanços científicos ocorridos nos últimos 30 anos, como o aprimoramento dos desenhos experimentais, dos métodos estatísticos, epidemiológicos e laboratoriais, além do melhor entendimento da etiopatogenia das infecções endodônticas e periodontais, resgataram a teoria da "Infecção Focal Bucal", agora com maior embasamento científico (Feres e Figueiredo, 2007). Avanços recentes na identificação e classificação dos microrganismos bucais, bem como a percepção de que algumas espécies microbianas são normalmente encontradas apenas na cavidade bucal, abriram caminhos para uma avaliação mais madura e realista da teoria da infecção focal. Tem se tornado cada vez mais claro que a cavidade bucal pode atuar como o local de origem para a disseminação de microrganismos patogênicos que podem atingir outros locais do corpo, especialmente em pacientes com imunidade comprometida. Muitos estudos têm sugerido a existência de associações entre doenças bucais e alterações de ordem sistêmica (Rosenblum, 1990; Joshupura, Rimm *et al.*, 1996; Li, Kolltveit *et al.*, 2000; Mattila, Asikainen *et al.*, 2000; Padilha, Hilgert *et al.*, 2008; Minassian, D'aiuto *et al.*, 2010; Yasny, 2010). Em recente publicação (World Health Organization, 2008) da OMS, no relatório do "Plano de Ações para uma Estratégia Global para a Prevenção e Controle de Doenças Não-Transmissíveis,

2008-2013" há referências quanto à necessidade de atenção ao controle das doenças bucais como fator coadjuvante na prevenção de doenças sistêmicas, particularmente a doença cardiovascular e as doenças respiratórias crônicas.

Recentemente, alguns autores (Márton, 2004; Kepschull, Demmer *et al.*, 2010; Cotti, Dessi, Piras e Mercurio, 2011) têm descrito a plausibilidade biológica por trás da associação entre doenças crônicas bucais, aterosclerose e DCV. Assim, sugere-se que as infecções bucais possam favorecer o surgimento e a progressão de DCV através de três vias principais: a ocorrência de bacteremias transitórias, a disseminação vascular de toxinas e subprodutos da microbiota oral, ou através da presença de resposta inflamatória crônica em nível sérico de origem bucal (Cotti, Dessi, Piras e Mercurio, 2011; Oppermann, Weidlich *et al.*, 2012). Os principais mecanismos patogênicos envolvidos se baseiam no possível papel dos microrganismos periodontais e endodônticos e seus subprodutos na disfunção endotelial (Dorn, Harris *et al.*, 2002), favorecendo o desenvolvimento das lesões ateroscleróticas iniciais. Também sugere-se que os microrganismos orais contribuam no aumento da espessura das placas do ateroma, já que muitos estudos têm identificado a presença de microrganismos bucais no interior das lesões vasculares (Cavrini, Sambri *et al.*, 2005; Padilla, Lobos *et al.*, 2006; Pucar, Milasin *et al.*, 2007; Zaremba, Gorska *et al.*, 2007; Nakano, Inaba *et al.*, 2008; Gaetti-Jardim, Marcelino *et al.*, 2009). Finalmente, também tem sido descrito que a microflora bucal pode contribuir para a modulação e maturação dos ateromas, facilitando sua ruptura e consequente trombose vascular (Kepschull, Demmer *et al.*, 2010; Cotti, Dessi, Piras e Mercurio, 2011).

Com base na plausibilidade destes mecanismos, um grande número de estudos têm surgido com a intenção de investigar a correlação entre saúde bucal e desfechos de saúde geral. Muitos destes estudos se baseiam na avaliação da perda dentária, que representa um dos indicadores populacionais mais poderosos de saúde bucal. Esta variável tem sido amplamente avaliada em estudos epidemiológicos como um elemento sub-rogado do histórico de infecções/inflamações de origem bucal, já que as principais causas de perda dentária são cárie com envolvimento endodôntico e doença periodontal (DP) (Phipps e Stevens, 1995). Na realidade, o estudo de Phipps e Stevens (1995) mostrou que a DP é a principal causa de perda dentária quando a análise se restringe ao nível dentário, porém a cárie com envolvimento endodôntico é a causa mais prevalente de perda dentária em análises ao nível do indivíduo (Phipps e Stevens, 1995). Esta revisão não tem a intenção de abranger toda a literatura acerca do tema "perda dentária e desfechos sistêmicos". Desse modo, citamos a seguir alguns poucos estudos epidemiológicos que ilustram a associação entre perda dentária, aterosclerose, DCV e mortalidade.

Na Escócia, perda dentária foi associada com aumento no risco de morte por evento cardiovascular em uma amostra de 12871 indivíduos (Watt, Tsakos *et al.*, 2012). Nessa

pesquisa, a avaliação da condição de saúde bucal foi realizada através de auto-relato, sendo categorizada como: presença de dentes naturais apenas; presença de dentes naturais e prótese; ou sem dentes naturais (desdentados). Os participantes foram acompanhados por um período médio de oito anos. Após ajuste para covaráveis sociodemográficas, econômicas e médicas, realizada através de regressão de Cox multivariada, foi possível observar que edentulismo foi um preditor independente de mortalidade por evento cardiovascular.

Outro importante estudo (Padilha, Hilgert *et al.*, 2008), avaliando longitudinalmente 500 participante do BLSA, verificou que a perda dentária esteve associada de forma independente à mortalidade precoce, mesmo após o ajuste para inúmeras variáveis sistêmicas de confundimento. Todos participantes foram submetidos a exames clínicos e radiográficos bucais, bem como avaliados clínica e laboratorialmente em relação a inúmeras variáveis médicas. Este estudo sugere que a manutenção da saúde bucal pode ter um impacto positivo na saúde geral dos indivíduos, podendo retardar a mortalidade.

Em recente revisão sistemática com meta-análise (Polzer, Schwahn *et al.*, 2012), os autores apontam que a maior parte da evidência disponível sugere uma associação independente e significativa entre perda dentária e mortalidade geral, bem como entre perda dentária e mortalidade por evento cardiovascular. Além disso, não foram encontrados estudos investigando o efeito da reposição de dentes perdidos na redução do risco de mortalidade.

Durante o desenvolvimento desta tese, nosso grupo publicou um estudo transversal (Artigo 3) (Gomes, Chagas *et al.*, 2012) com 382 participantes submetidos a coronarioangiografia em Porto Alegre-RS, no qual foi possível avaliar a associação entre perda dentária e a carga aterosclerótica, mensurada através do escore de Friesinger. Através da análise de modelos estatísticos multivariados, ajustados para as covariáveis idade, sexo, fumo, hipertensão, diabetes e dislipidemia, foi possível verificar que perda dentária mostrou-se associada de forma independente ao aumento da carga aterosclerótica, confirmando a hipótese inicial.

Vários outros estudos demonstraram associação entre o número de dentes e aterosclerose (Völzke, Schwahn *et al.*, 2005; Castillo, Fields *et al.*, 2009; Chin, Ji *et al.*, 2010), fatores de risco associados à aterosclerose (Furukawa, Wakai *et al.*, 2007) ou mesmo acidente vascular cerebral (You, Cushman *et al.*, 2009). Alguns outros estudos, entretanto, não encontraram esta associação (Tuominen, Reunanen *et al.*, 2003).

Em estudo clássico de caso-controle, Mattilla e colaboradores (Mattila, Nieminen *et al.*, 1989) avaliaram a associação entre saúde bucal e infarto agudo do miocárdio. Cem indivíduos com histórico de IAM e 102 indivíduos controle sem IAM compunham a amostra. Todos participantes foram examinados clínica e radiograficamente, sendo registrados dados

relativos a perda dentária, a presença de cáries, DP, lesões de origem endodôntica e pericoronarite. Estes autores propuseram um interessante índice, o "índice dental", construído a partir de escores de cárie, DP, periodontite apical (PA) e pericoronarite. Os resultados da análise multivariada demonstraram que os indivíduos com histórico de IAM apresentavam piores condições de saúde bucal, sendo esta associação independente de outras covariáveis. Este foi, possivelmente, após a "era da teoria da infecção focal" no início do século XX, o principal estudo responsável por reascender o interesse científico moderno pela investigação da influência da saúde bucal no estado de saúde geral.

A partir de então, estudos epidemiológicos têm investigado, em especial, a associações entre DP e diversas desordens sistêmicas (Oppermann, Weidlich *et al.*, 2012), como doenças cardiovasculares (Destefano, Anda *et al.*, 1993; Beck, Garcia *et al.*, 1996; Scannapieco, Bush *et al.*, 2003a; Desvarieux, Schwahn *et al.*, 2004; Beck e Offenbacher, 2005; Desvarieux, Demmer *et al.*, 2005; Bahekar, Singh *et al.*, 2007; Amabile, Susini *et al.*, 2008; Kallio, Buhlin *et al.*, 2008; Friedewald, Kornman *et al.*, 2009; Lockhart, Bolger *et al.*, 2012; Dietrich, Sharma *et al.*, 2013) e doenças respiratórias (Terpenning, Taylor *et al.*, 2001; Scannapieco, Bush *et al.*, 2003b), entre outras (Pischon, Pischon *et al.*, 2008; Andriankaja, Barros *et al.*, 2009; Nadeem, Stephen *et al.*, 2009). A DP, em função de sua alta prevalência nas diferentes populações (Humphrey, Fu *et al.*, 2008; Eke, Dye *et al.*, 2012) e também devido a sua característica de doença crônica infecciosa/inflamatória, têm sido o principal foco de atenção nos estudos que buscam associações entre condições bucais e saúde sistêmica. Desse modo, até mesmo o termo "medicina periodontal" (Williams e Offenbacher, 2000) tem sido utilizado para referir a área que se ocupa do estudo da relação entre as doenças periodontais e desordens sistêmicas. Ainda assim, surpreendentemente, nos modelos de investigação utilizados até o momento, na maior parte das vezes não se tem incluído nas análises dos fatores de confundimento outras doenças crônicas bucais igualmente infecciosas/inflamatórias, como é o caso, particularmente, da PA.

As características microbiológicas da DP são, em muitos aspectos, similares às infecções de origem endodôntica (Kerekes e Olsen, 1990). Ambos os tipos de infecção estão associadas com uma microflora complexa, com aproximadamente 200 (na PA (Tronstad, 1992)) a 500 (na DP (Moore, 1994)) diferentes espécies. Estas infecções são predominantemente anaeróbias, com bastonetes gram-negativos sendo os tipos bacterianos mais comuns (Sundqvist, 1992; Li, Kolltveit *et al.*, 2000). Da mesma forma, as respostas inflamatórias que acompanham a DP e as lesões de origem endodôntica são semelhantes (Silva, Garlet *et al.*, 2007). A presença de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-1 β , PGE-2, IL-1 β , IL-8, β -glucuronidase, IgA, IgG, entre outros (Stashenko, Teles *et al.*, 1998), com áreas consideráveis de reabsorção óssea em lesões crônicas, tanto na resposta inflamatória periodontal quanto na resposta endodôntica, contribuem para que estas lesões

funcionem como um "reservatório" destes mediadores. A proximidade anatômica das infecções endodôntica e periodontal com a circulação sanguínea pode facilitar a bacteriemia (Debelian, Olsen *et al.*, 1998) e a propagação sistêmica de subprodutos e componentes bacterianos, além da possibilidade de disseminação de mediadores inflamatórios e imunocomplexos (Li, Kolltveit *et al.*, 2000; Silva, Garlet *et al.*, 2007), com possível indução e/ou perpetuação de efeitos vasculares sistêmicos adversos.

A PA é uma lesão inflamatória aguda (sintomática) ou crônica (assintomática), localizada junto ao ápice radicular de um dente, causada pela infecção microbiana do sistema de canais radiculares (Eriksen, Berset *et al.*, 1995), usualmente decorrente da presença e/ou restauração de dentes com lesões profundas de cárie ou dentes fraturados. A Tabela 1 mostra a prevalência da PA em diferentes populações, variando de 24% a 72%, de acordo com diferentes estudos epidemiológicos (Hansen e Johansen, 1976; Allard e Palmqvist, 1986; Bergstrom, Eliasson *et al.*, 1987; Eriksen, Bjertness *et al.*, 1988; Ödesjö, Helde´N *et al.*, 1990; Eriksen e Bjertness, 1991; De Cleen, Schuurs *et al.*, 1993; Buckley e Spångberg, 1995; Saunders, Saunders *et al.*, 1997; Marques, Moreira *et al.*, 1998; Sidaravicius, Aleksejuniene *et al.*, 1999; De Moor, Hommez *et al.*, 2000; Kirkevang, Horsted-Bindslev *et al.*, 2001; Jimenez-Pinzon, Segura-Egea *et al.*, 2004; Tercas, De Oliveira *et al.*, 2006; Eckerbom, Flygare *et al.*, 2007; Gulsahi, Gulsahi *et al.*, 2008; Toure, Kane *et al.*, 2008; Heppeler e Hülsmann, 2010; Segura-Egea, Jimenez-Moreno *et al.*, 2010). Neste particular, faz-se necessária uma ressalva: de um modo geral, os estudos de prevalência na área de Endodontia fazem uso de amostras não representativas, uma vez que, pela necessidade do uso de exames de imagem, amostras de conveniência são normalmente utilizadas.

Tabela 1 - Prevalência de periodontite apical (PA) em diferentes estudos epidemiológicos, de acordo com o país, o número de indivíduos (N), a idade, o tipo de exame radiográfico e o critério de diagnóstico utilizados, 2013.

Estudo	País	N	Idade	Exame Rx / Critério de Diagnóstico da PA	Prevalência de PA (%)
Hansen & Johansen 1976	Noruega	111	35	Panorâmico / CP	30
Allard & Palmqvist 1986	Suécia	500	65	Periapical / CP	72
Bergstrom <i>et al.</i> 1987	Suécia	250	21-60	Periapical / CP	47
Eckerbom <i>et al.</i> 1987	Suécia	200	20-60+	Periapical / CP	63
Eriksen <i>et al.</i> 1988	Noruega	141	35	Panorâmico e Periapical / PAI	38 (1,4*)
Odesjo <i>et al.</i> 1990	Suécia	751	20-80+	Periapical / CP	43
Eriksen & Bjertness 1991	Noruega	119	50	Panorâmico e Periapical / PAI	37 (3,5*)
De Cleen <i>et al.</i> 1993	Holanda	184	20-60+	Panorâmico / CP	45
Buckley & Spångberg 1995	EUA	208	Adultos	Periapical / PAD	4,1*

Saunders et al. 1997	Escócia	186	20-60+	Periapical / CP	68
Marques et al. 1998	Portugal	179	30-39	Panorâmico / PAI	26
Sidaravicius et al. 1999	Lituânia	147	35-44	Panorâmico e Periapical / PAI	70
De Moor et al 2000	Bélgica	206	18-59+	Panorâmico / DM	63 (6,6*)
Kirkevang et al. 2001	Dinamarca	614	20-60	Periapical / PAI	42 (3,4*)
Jiménez-Pinzón et al. 2004	Espanha	180	18-60+	Periapical / PAI	61 (4,2*)
Terças et al. 2006	Brasil	200	20-60+	Periapical / PAI	67
Eckerbom et al. 2007	Suécia	115	40-80+	Periapical / CP	63 (6,8*)
Gulsahi et al. 2008	Turquia	1000	16-65+	Panorâmico Digital / DM	24
Touré et al. 2008	Senegal	208	18-70+	Periapical / PAI	60
Heppeler & Hülsmann 2010	Alemanha	200	16+	Panorâmico / PRI	4,2*
Segura-Egea et al. 2010	Espanha	91	40-74	Periapical / PAI	67

(*) Prevalência de PA em relação ao número de dentes avaliados e não ao número de indivíduos.

CP - Critério próprio de avaliação da PA. Para detalhes, consultar cada estudo na íntegra.

PAI - Periapical Index, Ørstavik et al. 1986.

PAD - Periapical Disease, Buckley & Spångberg 1995.

DM - Método proposto por De Moore et al. 2000.

PRI - Periapical Probability Index, Reit & Gröndahl 1983.

Embora a PA possa ser prevenida e tratada pela eliminação ou redução da infecção através da terapia endodôntica, a doença pode persistir ou recidivar após a realização do tratamento. Histologicamente, há resposta inflamatória periapical com a presença de reabsorção do osso de suporte adjacente e infiltrado inflamatório localizado (Stashenko, Teles *et al.*, 1998). Clinicamente, a PA é diagnosticada através dos sintomas do paciente, dos sinais clínicos e do aspecto radiográfico; a PA crônica, em particular, é confirmada através da observação de áreas radiolúcidas junto à região periapical do dente envolvido (Caplan, Chasen *et al.*, 2006).

O diagnóstico por imagens da PA crônica é usualmente realizado através de exame radiográfico periapical ou panorâmico. O exame radiográfico panorâmico tem sido largamente utilizado em estudos epidemiológicos para avaliar a presença de PA (Tabela 1). Além disso, em casos de lesões apicais crônicas em estágio avançado, os diferentes métodos de diagnóstico por imagem possuem acurácia equivalente (Estrela, Bueno *et al.*, 2008). Os critérios de avaliação radiográfica da PA variam nos diferentes estudos.

As infecções e lesões de origem endodôntica, particularmente a PA, estão entre as principais doenças bucais, tanto em razão de sua alta prevalência em diferentes populações como devido a sua importância clínica. A repercussão sistêmica da PA como possível fator contribuinte na patogenia de desordens sistêmicas têm sido investigada sob três enfoques principais: 1 - repercussão sistêmica de infecções endodônticas agudas; 2 - bacteremia como resultado da infecção endodôntica e/ou do tratamento endodôntico (TE); 3 - associação entre infecção endodôntica e DCV. Os principais estudos envolvidos na investigação destes enfoques serão apresentados a seguir.

As infecções endodônticas com resposta inflamatória aguda (PA em evolução ou evoluída) podem se disseminar para os linfonodos regionais, espaços fasciais e órgãos distantes, principalmente quando mantidas sem tratamento por longos períodos. Em locais onde o acesso ao tratamento odontológico é limitado, este tipo de infecção aguda possui prevalência importante, representando muitos casos de consultas de emergência hospitalar (Fouad, 2009). Dados de um estudo observacional recente (Saha, Leong *et al.*, 2013) apontam que a PA aguda foi responsável por 61.439 internações hospitalares de urgência nos EUA entre os anos de 2000 a 2008, sendo que 66 indivíduos foram a óbito. Neste estudo, os pacientes internados em razão da PA permaneceram em tratamento hospitalar por 3 dias, em média, gerando um impacto econômico significativo.

A literatura apresenta muitos relatos de inflamação aguda de origem endodôntica com disseminação, causando mediastinite (Garatea-Crelgo e Gay-Escoda, 1991; Bonapart, Stevens *et al.*, 1995), fascíte necrotizante fatal (Stoykewych, Beecroft *et al.*, 1992) e abscesso cerebral (Corson, Postlethwaite *et al.*, 2001). Em 2007, em Washington, EUA, teve grande repercussão o caso de um menino de 12 anos de idade que apresentava um abscesso dentário cujo tratamento foi adiado por 2 anos em função de limitações no acesso aos serviços odontológicos. A criança desenvolveu um abscesso cerebral como consequência da infecção odontológica, sendo tratada em nível hospitalar durante 6 semanas, porém faleceu em decorrência de complicações oriundas da infecção [<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2007/02/27/AR2007022702116.html>, (Otto, 2007)]. Este incidente, de origem endodôntica, gerou um clamor nacional nos EUA quanto às questões relativas ao acesso aos sistemas de saúde (eminentemente privados naquele país), culminando com um projeto de lei junto ao congresso norte-americano para ampliar e melhorar o acesso aos serviços de saúde pública. Este episódio, relativamente recente, ilustra de forma clara o quanto as infecções de origem endodôntica podem se disseminar, com quadros clínicos graves e potencial risco de morte.

Por outro lado, as infecções endodônticas com inflamações agudas "comuns", frequentemente observadas na prática clínica, podem resultar em diversos sinais e sintomas característicos de comprometimento inflamatório sistêmico, ainda que sem morbidade. Estes sinais e sintomas incluem febre, astenia, prostração, linfadenopatia regional, anorexia, sonolência, trismo e hipotensão. Em particular, estas inflamações agudas de origem endodôntica podem causar e síntese hepática de inúmeras proteínas, como proteínas de coagulação e do sistema complemento (Kumar, Cotran *et al.*, 2003). Assim como outros tipos de infecção aguda, as infecções endodônticas podem levar a leucocitose e a aumentos na taxa de sedimentação de eritrócitos. A inflamação sistêmica resultante gera um aumento nos níveis séricos de citocinas, como TNF- α , IL-1 e IL-6. A IL-1 e o TNF- α são responsáveis pela elevação da temperatura devido a sua ação junto ao

centro termorregulatório do hipotálamo, a partir da produção local de prostaglandinas. Já a IL-6 causa um aumento plasmático nas proteínas de fase aguda. As proteínas de fase aguda, como a CRP e a amilóide A sérica (SAA), entre outras, são produzidas no fígado e fazem a mediação de muitos dos efeitos inflamatórios sistêmicos anteriormente descritos. A CRP tem sido associada com o desenvolvimento de placas ateroscleróticas, através da indução da expressão de moléculas de adesão junto às células endoteliais (Pasceri, Willerson *et al.*, 2000), com ativação das células vasculares de músculo liso e indução quimiotática de monócitos (Hattori, Matsumura *et al.*, 2003), bem como a absorção de proteínas de baixa-densidade (LDL) pelos macrófagos (Zwaka, Hombach *et al.*, 2001).

Nas infecções endodônticas, a CRP tem sido investigada em alguns estudos ao longo das últimas duas décadas. Em um estudo mais antigo (Marton, Kiss *et al.*, 1988), a concentração sérica de proteínas de fase aguda, CRP, α -2-macroglobulina (AMG), α -1-antitripsina (AAT), haptoglobina (HPT), componente C3 do sistema complemento e ceruloplasmina (CER) foram mensuradas após a realização de cirurgias paraendodônticas de casos com lesão periapical e TE prévios. Houve um discreto aumento nos níveis séricos de CRP, AAT e CER no período pré-operatório. Os níveis de AMG e AAT caíram significativamente decorridos 7 dias da cirurgia paraendodôntica. Todas as proteínas de fase aguda investigadas neste estudo reduziram significativamente os níveis séricos após 3 meses do tratamento (Marton, Kiss *et al.*, 1988). Um outro estudo (Proctor, Turner *et al.*, 1991) demonstrou que os níveis de CRP aumentam no tecido pulpar de dentes com pulpite irreversível, porém não em nível sérico, indicando que a inflamação pulpar é um fenômeno localizado e não produz uma reação sistêmica.

Em um estudo com modelo animal, os níveis séricos de CRP e SAA não demonstraram-se elevados em cães com PA (Buttke, Shipper *et al.*, 2005). Entretanto, em outro estudo conduzido em humanos verificou-se que pacientes com abscessos periapicais agudos mostravam níveis sanguíneos elevados de CRP, e que em apenas uma semana após o tratamento estes níveis haviam regredido de forma significativa (Ren e Malmstrom, 2007). Interessante destacar que, neste mesmo estudo, os pacientes com abscessos periodontais ou osteíte agudas, cujos níveis séricos iniciais de CRP apresentavam-se igualmente elevados, não demonstraram redução significativa deste marcador inflamatório após uma semana do tratamento, ao contrário do observado em pacientes com abscessos de origem endodôntica.

Os resultados dos estudos até aqui mencionados sugerem, no conjunto, que as proteínas de fase aguda, particularmente a CRP, apresentam níveis séricos aumentados em pacientes com infecções e inflamações periapicais agudas e possivelmente também em lesões crônicas. Alguns estudos sugerem que estes marcadores inflamatórios podem regredir 1 a 12 semanas após a realização do TE.

Cabe lembrar aqui que alguns marcadores inflamatórios como a IL-1, a IL-6, o TNF- α e as proteínas de fase aguda podem promover a ativação de neutrófilos, monócitos, macrófagos e do sistema complemento, aumentando a força de adesão do LDL ao endotélio, além de elevar a expressão do gene receptor vascular do LDL, favorecendo a ocorrência de aterosclerose e suas complicações (Márton, 2004).

Com o objetivo de reunir a melhor evidência disponível acerca da associação entre as lesões de origem endodôntica e a alteração dos níveis plasmáticos de diferentes marcadores inflamatórios, integra esta tese uma revisão sistemática com meta-análise (Artigo 1) (Gomes, Blattner *et al.*, 2013), onde esta hipótese foi investigada de modo abrangente e seguindo criteriosa metodologia.

Outro enfoque na investigação das possíveis repercussões sistêmicas da PA se refere à bacteremia como resultado da infecção endodôntica e/ou do TE. Há muito tempo se sabe que a instrumentação de canais radiculares infectados ou a realização de cirurgias paraendodônticas podem causar bacteremia, cuja incidência varia de 17% a 54% (Bender, Seltzer *et al.*, 1960; Baumgartner, Heggens *et al.*, 1976; Heimdahl, Hall *et al.*, 1990; Debelian, Olsen *et al.*, 1995; Savarrio, Mackenzie *et al.*, 2005). A extrusão de microrganismos via forame apical pode ocorrer independentemente da instrumentação ser limitada ao interior do canal radicular ou haver sobreinstrumentação (Debelian, Olsen *et al.*, 1995). Um estudo demonstrou que a instrumentação parece causar um aumento na incidência de bacteremia transoperatória, quando comparado ao período pré-operatório (Savarrio, Mackenzie *et al.*, 2005). Neste mesmo estudo, foi possível observar que nos casos de TE com polpas vitais não houve bacteremia e que a incidência de bacteremia não foi diferente entre os casos de infecção endodôntica primária ou refratária.

Também cumpre destacar que, em casos de lesões periapicais crônicas, bacteremias pré-operatórias foram encontradas em apenas 7% dos casos (Savarrio, Mackenzie *et al.*, 2005). Ainda assim, mesmo que a incidência de bacteremias seja bem menor no período pré-operatório do que durante a manipulação transoperatória, é preciso ressaltar que o período total de duração da lesão, desde seu surgimento até seu diagnóstico e tratamento, usualmente tende a ser significativamente maior (meses ou anos) quando comparado ao breve período de instrumentação. Além disso, sabe-se que cerca de 10 a 20% dos casos com lesão periapical podem não responder ao TE não cirúrgico, e que cerca de 50% dos casos com lesões periapicais refratárias podem ter bactérias no seu interior (Sunde, Olsen *et al.*, 2003). Desse modo, a possibilidade de bacteremia causada pelas infecções endodônticas com lesões periapicais crônicas, tanto no período pré-operatório quanto nos casos de lesões refratárias, permanece eminentemente desconhecida (Fouad, 2009).

O interesse pela ocorrência de bacteremias relacionadas às infecções endodônticas está diretamente ligado aos possíveis efeitos que os microrganismos endodônticos podem ter sobre outros locais no organismo. Enquanto há evidências seguras, conforme já descrito, que infecções periapicais agudas podem causar infecções à distância em órgãos vitais, a questão não é tão clara quando se aborda os casos de infecções endodônticas com lesões periapicais crônicas e possível bacteremia de longa duração. O efeito pode também ser cumulativo caso o paciente apresente múltiplas lesões. Bacteremias crônicas podem contribuir para doenças como endocardite infecciosa (Lockhart e Durack, 1999) e aterosclerose. Muitos microrganismos orais também encontrados em infecções endodônticas estão implicados na etiologia da endocardite infecciosa, dentre os quais cocos Gram-positivos (*Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus salivarius*), bacilos Gram-negativos (*Fusobacterium nucleatum*, *Tannerella forsythensis*, *Prevotella oris*, *Prevotella ruminicola*) (Lockhart e Durack, 1999). Adicionalmente, genes de virulência que são fundamentais na patogênese da endocardite, como os genes da proteína de ligação ao fibrinogênio e genes da proteína de ligação à fibronectina, foram identificados em bactérias endodônticas (Bate, Ma *et al.*, 2000).

Entretanto, determinar o real impacto de bacteremias decorrentes de qualquer procedimento odontológico na patogênese de doenças sistêmicas crônicas não é tão simples. A fim de ilustrar esta dificuldade, é possível referir um estudo (Lockhart, Brennan *et al.*, 2008) em que extrações dentárias foram associadas com 60% de bacteremia incidente (incidência reduzida para 33% sempre que o paciente estava fazendo uso de amoxicilina, de acordo com o protocolo de profilaxia antimicrobiana da Associação Americana de Cardiologia). Neste mesmo estudo, contudo, a bacteremia incidente após simples escovação dentária foi de 23%, sugerindo que este procedimento, de rotina diária, possa trazer consequências mais desfavoráveis do que uma simples extração dentária.

Além disso, um terceiro enfoque que discute a possível repercussão sistêmica da PA aborda a associação entre infecção endodôntica, inflamação pulpar, PA e DCV. Este último enfoque guarda maior proximidade ao escopo desta tese, sendo portanto desenvolvido de forma mais abrangente a seguir.

Em um experimento *in vitro*, foi demonstrado que algumas cepas de *Porphyromonas gingivalis* e *Porphyromonas endodontalis* são capazes de invadir as células endoteliais de artérias coronarianas (Dorn, Harris *et al.*, 2002). A presença de bactérias no interior de lesões periapicais crônicas tem sido demonstrada de forma consistente, particularmente após o desenvolvimento de técnicas moleculares de identificação microbiana (Nair, 1987; Fouad, Walton *et al.*, 1992; Nair, 2006; Ricucci, Pascon *et al.*, 2006). Assim, uma vez que os microrganismos atinjam a região periapical e permaneçam viáveis, potencialmente não há mais barreiras para prevenir sua disseminação sistêmica. Isto pode ocorrer a partir do

biofilme presente junto ao ápice radicular (Ricucci, Martorano *et al.*, 2005), ou mesmo pela presença de colônias no corpo da lesão, a exemplo do que se observa nos casos de infecção por actinomicose (Fouad, 2009).

Recentemente, estudos com diferentes metodologias têm demonstrado a presença de microrganismos bucais no interior de placas ateroscleróticas removidas de pacientes submetidos a endarterectomia para a solução de trombose da artéria carótida ou outros vasos importantes (Cavrini, Sambri *et al.*, 2005; Padilla, Lobos *et al.*, 2006; Pucar, Milasin *et al.*, 2007; Zaremba, Gorska *et al.*, 2007; Nakano, Inaba *et al.*, 2008; Gaetti-Jardim, Marcelino *et al.*, 2009).

Estes estudos incluem a presença de espécies periodontais viáveis, como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis* (Kozarov, Dorn *et al.*, 2005), bem como microrganismos altamente prevalentes relacionados à cárie, como o *Streptococcus mutans* (Nakano, Inaba *et al.*, 2006). Em outro estudo (Haraszthy, Zambon *et al.*, 2000), *Tannerella forsythia* foi prevalente em 30%, *Porphyromonas gingivalis* em 26% e *Prevotella intermedia* em 14% das biópsias oriundas da endarterectomia de 50 pacientes. De forma curiosa, a espécie *Chlamydia pneumoniae* - considerado um dos principais microrganismos envolvidos na patogênese da aterosclerose - foi identificado em apenas 18% dos pacientes desta pesquisa. Em outra investigação com metodologia similar (Okuda, Ishihara *et al.*, 2001), 23% das amostras de 26 pacientes apresentavam *Treponema denticola*. Este microrganismo não foi detectado em nenhuma das amostras de pacientes do grupo controle, sem lesões na aorta. Ainda, em outro estudo (Kozarov, Sweier *et al.*, 2006) foram investigadas amostras de ateromas provenientes de dois grupos de pacientes: um grupo de pacientes jovens que morreram em decorrência de evento cardiovascular, e um grupo de pacientes idosos submetidos a endarterectomia. A quantificação através de PCR em tempo real foi utilizada para identificar os seguintes microrganismos: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Eikenella corrodens*, *Prevotella intermedia*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *Treponema denticola* e *Chlamydia pneumoniae*. A prevalência destes microrganismos em ambos os grupos variou de 40 a 80%, sendo que as espécies de maior prevalência foram, nesta ordem: *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Chlamydia pneumoniae* e *Staphylococcus epidermidis*. Infelizmente, estes estudos não avaliaram a condição clínica periodontal e/ou endodôntica destes indivíduos. Mesmo assim, muitos destes microrganismos estão associados de forma consistente às infecções endodônticas (Fouad, 2009).

Estudos utilizando modelos animais vêm demonstrando que microrganismos orais, como *Porphyromonas gingivalis*, inoculados de forma intravenosa (Li, Messas *et al.*, 2002)

ou através de uma sonda oral (Lalla, Lamster *et al.*, 2003), podem levar a um aumento na velocidade de formação e também no tamanho dos ateromas. Outro estudo demonstrou que estes achados estão diretamente relacionados às fímbrias do *Porphyromonas gingivalis*, que possui uma molécula de adesão que media a invasão e a resposta inflamatória associada a este microrganismo (Chou, Yumoto *et al.*, 2005). De modo coincidente, a imunização para *Porphyromonas gingivalis* foi capaz de prevenir a resposta inflamatória local junto a parede vascular neste modelo animal (Miyamoto, Yumoto *et al.*, 2006).

Também é preciso enfatizar que, dentro do ambiente da cavidade bucal, o espaço pulpar de dentes com infecção endodôntica representa um local privilegiado para a colonização, crescimento, amadurecimento e reserva de microrganismos patogênicos. Assim, teoricamente, as infecções endodônticas têm potencial para contribuir significativamente para a ocorrência e/ou manutenção de desordens sistêmicas, seja através da disseminação hematogênica dos próprios microrganismos, disseminação de seus subprodutos tóxicos ou através da indução de uma resposta inflamatória sistêmica de baixa intensidade e longa duração.

Em pacientes periodontais graves, tem sido descrito que a soma das superfícies das bolsas periodontais representa uma área infectada equivalente à palma de uma mão (Page, 1998), comparação que ilustra bem o potencial destas infecções no possível comprometimento à saúde geral do indivíduo. Já as lesões periapicais crônicas, se analisadas individualmente, usualmente representam áreas menores. Entretanto, a prevalência de lesões periapicais é alta em muitas populações (Tabela 1). Desse modo, particularmente em pacientes com amplas ou múltiplas lesões, as infecções endodônticas podem representar uma carga microbiana capaz de contribuir para o comprometimento geral do indivíduo.

Ainda que as investigações até aqui relatadas venham reforçando a plausibilidade biológica da possível relação entre infecções periodontais e endodônticas com a patogênese das DCV, é absolutamente necessário analisar as evidências disponíveis com base em estudos epidemiológicos.

Nas duas últimas décadas, muitos estudos apresentaram resultados consistentes apontando para a associação entre a presença e a severidade da DP e desfechos cardiovasculares (Scannapieco, Bush *et al.*, 2003a; Bahekar, Singh *et al.*, 2007; Friedewald, Kornman *et al.*, 2009; Lockhart, Bolger *et al.*, 2012; Dietrich, Sharma *et al.*, 2013). Um destes estudos (Bahekar, Singh *et al.*, 2007) é uma meta-análise conduzida a partir da inclusão de 15 estudos prospectivos, transversais ou de caso-controle, apresentando medidas de associação significativamente positivas entre DP e DCV. Recente revisão sistemática (Dietrich, Sharma *et al.*, 2013) aponta resultados nesta mesma direção. Ainda

assim, parece fundamental destacar que, curiosamente, a grande maioria dos estudos cuja variável de exposição é a DP e cujo desfecho é a DCV, simplesmente ignoram a inclusão de variáveis endodônticas para fins de análise dos fatores de confundimento. Este detalhe metodológico pode trazer viés importante, já que o efeito da infecção e inflamação periodontal pode ter sido superestimado no caso dos pacientes apresentarem, concomitantemente, lesões de origem endodôntica, particularmente a PA.

Alguns poucos estudos epidemiológicos se dedicaram a avaliar a associação entre variáveis endodônticas e desfechos cardiovasculares (Frisk, Hakeberg *et al.*, 2003; Caplan, Chasen *et al.*, 2006; Joshipura, Pitiphat *et al.*, 2006; Caplan, Pankow *et al.*, 2009; Willershausen, Kasaj *et al.*, 2009; Cotti, Dessi, Piras, Flore *et al.*, 2011; Pasqualini, Bergandi *et al.*, 2012). A Tabela 2 sintetiza estas investigações, mencionando o modelo ou tipo de estudo utilizado, o tamanho amostral, os fatores de exposição, o método utilizado para o diagnóstico da exposição e o resultado da hipótese de associação.

Tabela 2 - Relação de estudos epidemiológicos que visam testar a associação entre periodontite apical (PA) ou histórico de tratamento endodôntico (TE) e desfechos cardiovasculares. Detalhes em relação ao tipo de estudo, tamanho amostral (N), fatores de exposição, método utilizado para o diagnóstico da exposição, tipo de desfecho cardiovascular e o resultado da hipótese de associação.

Estudo	Tipo de estudo	N	Fatores de exposição	Método de diagnóstico	Desfecho cardiovascular	Hipótese
Frisk et al. 2003	Transversal	1.056	PA, TE	Rx Pan	Angina, IAM	Rejeitada
Joshipura et al. 2006	Longitudinal	34.683	HTE	SRHET	IAM, DCF	Confirmada
Caplan et al. 2006	Longitudinal	708	PA, TE	Rx Per	Angina, IAM, CIC	Confirmada
Caplan et al. 2009	Transversal	6.651	HTE	SRHET	DCC	Confirmada
Willershausen et al. 2009	Caso-controle	250	PA, TE	Rx Pan, Rx Per	IAM	Confirmada
Cotti et al. 2011	Caso-controle	40	PA	Rx Pan, Rx Per	LCIS	Confirmada
Pasqualini et al. 2012	Caso-controle	100	PA	Rx Per	Angina, IAM	Confirmada
Willershausen et al. 2013	Caso-controle	497	PA	Rx Pan, Rx Per	IAM	Confirmada

Rx Pan = Radiografias panorâmicas

Rx Per = Radiografias periapicais

HTE = Histórico de tratamento endodôntico

SRHET = Auto-relato do histórico de tratamento endodôntico

IAM = Infarto agudo do miocárdio

CIC = Cardiopatia isquêmica crônica

DCF = Doença coronariana fatal

DCC = Doença cardíaca coronariana

LCIS = Lesão cardiovascular inicial subclínica

É possível perceber que existem apenas dois estudos longitudinais sobre o tema (Caplan, Chasen *et al.*, 2006; Joshipura, Pitiphat *et al.*, 2006), sendo que apenas um deles avaliou a PA com base em exames radiográficos (Caplan, Chasen *et al.*, 2006). Até o momento, nenhum estudo longitudinal com diagnóstico radiográfico da PA avaliou sua associação com mortalidade por evento cardiovascular.

Em um estudo transversal com 1.056 mulheres recrutadas na Suécia entre os anos de 1992 e 1993, variáveis endodônticas foram examinadas em relação à prevalência de DCV (angina pectoris e infarto agudo do miocárdio) (Frisk, Hakeberg *et al.*, 2003). Neste estudo, as seguintes variáveis independentes foram consideradas: número de dentes com TE, número de dentes com lesão periapical visível radiograficamente, perda dentária, idade, estado civil, fumo, consumo de álcool, índice de massa corporal (IMC), relação cintura/quadril, colesterol total, triglicerídeos, hipertensão e diabetes. O diagnóstico de PA foi baseado em radiografias panorâmicas. A análise multivariada através de regressão logística não foi capaz de demonstrar que as variáveis endodônticas estivessem associadas a eventos cardiovasculares, porém mostraram que idade e perda dentária (acima de 16 dentes) estavam relacionados significativamente com DCV. Já a análise bivariada demonstrou uma associação significativa entre indivíduos com dois dentes tratados endodonticamente (N=95) e DCV (*odds ratio* [OR] = 3,34; intervalo de confiança [IC] = 1,23-9,06), o que não ocorreu na análise da associação entre lesões periapicais e DCV. Infelizmente, neste estudo os parâmetros clínicos e/ou radiográficos periodontais não foram avaliados, o que pode gerar resultados com importante viés de confundimento. Além disso, a rejeição da hipótese experimental pode estar relacionada ao fato do estudo ter sido conduzido exclusivamente em mulheres com idade avançada, já que os resultados de outras pesquisas apontam para uma associação mais forte entre variáveis endodônticas e DCV em homens jovens (Caplan, Chasen *et al.*, 2006; Joshipura, Pitiphat *et al.*, 2006), conforme descrito a seguir.

O estudo de Caplan e colaboradores (Caplan, Chasen *et al.*, 2006) é possivelmente a investigação epidemiológica com melhor desenho experimental disponível analisando a associação entre a incidência de DCV e lesões de origem endodôntica. Neste estudo, 708 homens com média de idade de 47 anos, integrantes do "Estudo Longitudinal Odontológico do *Veteran Affairs*", na região de Boston (EUA), receberam exames odontológicos clínicos e radiográficos completos, bem como exames médicos completos, e foram observados longitudinalmente, em intervalos regulares a cada 3 anos, por um período de 24 anos. Nesta amostra, 35% dos paciente apresentaram PA e 23% foram diagnosticados com algum tipo de doença cardiovascular (angina pectoris, infarto agudo do miocárdio ou cardiopatia isquêmica crônica). A análise da relação entre o tempo de permanência da lesão periapical e o tempo para o evento cardiovascular, realizada através de regressão de

Cox multivariada e considerando outras variáveis de confundimento (educação, renda, índice de massa corporal, fumo, diabetes, hipertensão, triglicerídeos, colesterol total, perda dentária e DP) demonstrou uma associação significativa em homens jovens, com menos de 40 anos de idade. Nos participantes acima desta idade, a análise resultou em ausência de associação estatisticamente significativa. Interessante destacar que, neste estudo, o histórico de perdas dentárias e de DP foi acertadamente considerado com fator de confundimento odontológico para o teste de associação da PA com a DCV.

Em outro estudo longitudinal (Joshipura, Pitiphat *et al.*, 2006), com amostra numerosa (N=34.683), o auto-relato do histórico de TE foi utilizado como forma de avaliar doença pulpar e/ou periapical de modo sub-rogado. Nesta investigação, cujos participantes eram profissionais de saúde recrutados entre os anos de 1986 e 2000, foi aplicado um questionário incluindo o histórico da presença de cáries, a realização de tratamentos endodônticos e a época em que estes foram realizados. Também foram avaliados os registros de história médica, incluindo a causa da morte para aqueles indivíduos que faleceram no período estudado. A análise multivariada mostrou que homens com histórico de TE apresentavam um risco significativamente aumentado de desenvolver DCV. Esta associação foi mais forte entre indivíduos com dois ou mais TE, indicando um gradiente de associação positivo ligado a esta relação. Houve também uma associação mais pronunciada entre TE e DCV em homens mais jovens (menos de 56 anos de idade) na linha de base. Além disso, de modo interessante, a associação mais forte foi encontrada entre os indivíduos dentistas, fumantes e com histórico de dois ou mais TE.

Também utilizando medidas de auto-relato de TE, um estudo transversal (Caplan, Pankow *et al.*, 2009) avaliou a relação entre o histórico de TE e doença cardíaca coronariana em 6.651 participantes do "Estudo para o Risco de Aterosclerose em Comunidades", nos EUA. Todos os participantes incluídos nesta investigação eram do sexo masculino. A análise de modelos de regressão multivariada revelou que, entre os indivíduos com pouca perda dentária (25 ou mais dentes presentes), aqueles que relataram ter realizado 2 ou mais tratamentos endodônticos tiveram uma chance 1,62 vezes maior de ter doença cardíaca coronariana quando comparados com indivíduos que reportaram não ter realizado TE. Entre os participantes com maior grau de perda dentária (menos de 25 dentes presentes), não houve diferença significativa na prevalência de doença cardíaca coronariana independentemente do histórico de tratamentos endodônticos.

Com o objetivo de investigar a relação entre infecções de origem odontológica e a presença de infarto agudo do miocárdio (IAM), um estudo de caso-controle (Willershausen, Kasaj *et al.*, 2009) reuniu 125 indivíduos com histórico de IAM e o mesmo número de controles sem IAM. Todos os pacientes foram submetidos a exames bucais clínicos e radiográficos, sendo analisadas as seguintes variáveis: perda dentária, DP, dentes tratados

endodonticamente e PA. Os exames médicos e laboratoriais avaliaram, entre outras variáveis, o nível de glicose sanguínea, o nível sérico de CRP e o número de leucócitos. Os resultados deste estudo demonstraram que os indivíduos com histórico de IAM apresentavam uma pior condição de saúde bucal em relação aos pacientes sem IAM. A análise estatística revelou diferenças significativas, mesmo após ajuste para as covariáveis idade, sexo e fumo, sendo que os pacientes com IAM apresentavam maior perda dentária, menor número de dentes com TE, doença periodontal mais severa e um maior número de dentes com PA. Também foi possível observar que, nesta amostra, não houve correlação significativa entre PA e níveis séricos de CRP. Para os autores, estes achados sugerem fortemente a presença de associação entre infecções bucais crônicas e IAM. Interessante, sob a perspectiva endodôntica, ressaltar que neste estudo também foi possível observar um gradiente positivo relativo à associação pesquisada, uma vez que quanto maior o número de dentes com PA, maior a frequência de IAM.

Recentemente, este mesmo grupo de pesquisa publicou estudo com metodologia idêntica (Willershausen, Weyer *et al.*, 2013), aparentemente uma sequencia do estudo anterior (Willershausen, Kasaj *et al.*, 2009), porém com número amostral ampliado. Assim, neste estudo de caso-controle, agora com 248 pacientes com histórico de IAM recente e 249 pacientes controle, avaliando exatamente os mesmos parâmetros bucais do estudo anterior, foi possível verificar, através de modelos multivariados de regressão logística, que os indivíduos com IAM apresentavam aumento significativo no número de dentes com PA (OR = 1,54; IC 95% = 1,10-2,16) e perda dentária (OR = 1,21; IC 95% = 1,14-1,28) em comparação com pacientes sem IAM.

Apresentado como a primeira fase (transversal) de um futuro estudo prospectivo, outro estudo recente de caso-controle (Cotti, Dessi, Piras, Flore *et al.*, 2011) avaliou se indivíduos com PA estavam mais expostos a uma lesão cardiovascular inicial. Para tanto, 40 homens entre 20 e 40 anos de idade foram recrutados. Os autores desenvolveram um desenho experimental bastante interessante, com o controle de várias covariáveis de confundimento. Assim, para integrar esta amostra, os indivíduos deveriam necessariamente ser livres de DP ou qualquer doença cardiovascular prévia e também não apresentar nenhum fator de risco tradicional para DCV. O grupo de "casos" era composto por 20 indivíduos com PA, sendo os 20 controles livres desta doença. Todos indivíduos foram submetidos a exames bucais, médicos e laboratoriais. Os seguintes exames cardiológicos complementares foram realizados: eletrocardiograma, ecocardiografia convencional e por Doppler tecidual, além da medida da reserva de fluxo endotelial coronariano (RFC). Também foram mensurados os níveis plasmáticos de alguns marcadores inflamatórios: interleucinas 1, 2 e 6 (IL-1, IL-2 e IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), dimetilarginina assimétrica (ADMA). Nenhum dos participantes revelou alterações nos

exames de ecocardiografia. Entretanto, os pacientes com PA apresentaram aumento significativo nos níveis séricos de IL-1, IL-2, IL-6 e ADMA, além de redução significativa nas medidas de RFC. Considerando que este estudo apresenta excelente desenho experimental, com rigoroso controle de potenciais variáveis de confundimento, os resultados apresentados sugerem, de modo consistente, a presença de disfunção endotelial precoce em homens jovens com PA.

Outro estudo, também de caso-controle e publicado há pouco tempo (Pasqualini, Bergandi *et al.*, 2012), avaliou a associação entre saúde bucal, polimorfismo do gene CD14 (um marcador genético da suscetibilidade à aterosclerose) e DCV. Nesta pesquisa, 51 casos (40 homens e 11 mulheres com menos de 55 anos de idade e com histórico recente de angina instável ou infarto agudo do miocárdio) foram comparados com 49 controles sem histórico de DCV, pareados por idade, sexo, e status socioeconômico. Os pacientes responderam a questionários de saúde e foram submetidos a exames clínicos e radiográficos bucais, sendo avaliadas as seguintes variáveis odontológicas: perda dentária, experiência de cárie (CPOD), vitalidade pulpar, PA, TE e DP. Variáveis sociodemográficas e variáveis médicas também foram consideradas. O polimorfismo do gene CD14 foi avaliado através de PCR e enzima de restrição. Os resultados mostraram que os indivíduos com DCV apresentavam maior prevalência de doenças bucais e se mostraram menos suscetíveis a aderir às estratégias de prevenção em saúde bucal quando comparados aos controles. A análise multivariada revelou associação positiva entre DCV e perda dentária, PA e DP. Não houve relação entre polimorfismo do gene CD14, doenças bucais e DCV. Este estudo confirma achados anteriores e reforça a hipótese de que as infecções crônicas bucais representam um fator de risco não convencional para DCV.

Ao observar a Tabela 2, é possível perceber que alguns estudos utilizam medidas de auto-relato do histórico de TE como variável sub-rogada da experiência de tratamentos endodônticos e, em última instância, do possível histórico da presença de inflamação pulpar e/ou periapical.

Medidas de auto-relato são comuns na área médica, sendo amplamente empregadas em estudos populacionais para mensurar fatores como fumo (Newell, Girgis *et al.*, 1999), dieta (Rimm, Giovannucci *et al.*, 1992), artrite reumatóide (Wright, Law *et al.*, 1994), hipertensão (Tormo, Navarro *et al.*, 2000), entre outros (Sheridan, Mulhern *et al.*, 1998; Newell, Girgis *et al.*, 1999). Nas últimas décadas, o emprego de medidas de auto-relato de saúde bucal têm crescido (Douglass, Berlin *et al.*, 1991; Jones, Kressin *et al.*, 2001; Pitiphat, Garcia *et al.*, 2002; Joshipura, Pitiphat *et al.*, 2006; Caplan, Pankow *et al.*, 2009; Gomes, Chagas *et al.*, 2012; Gomes, Hugo, Hilgert, Padilha *et al.*, 2012).

O uso de medidas de auto-relato em estudos epidemiológicos oferece importante economia de tempo e de recursos. O "auto-relato de saúde bucal" (SROH), por exemplo, é

uma escala do tipo Likert, sendo que estudos já comprovaram a validação de construto deste modelo (Gilbert, Duncan *et al.*, 1998; Jones, Kressin *et al.*, 2001). Ainda assim, é evidente que existem limitações referentes ao emprego deste tipo de medida. Para fins de ilustração, o SROH se mostrou mais acurado em indivíduos com maior número de dentes e que haviam recebido tratamento odontológico recente, e menos sensível em pacientes que apresentavam dentes com mobilidade, cáries coronárias e problemas de saúde geral (Jones, Kressin *et al.*, 2001). Além disso, mostrou-se válido para variáveis como número de dentes, restaurações, TE e prótese, porém pouco acurado para detectar cárie e DP (Pitiphat, Garcia *et al.*, 2002). Na realidade, sabe-se que as medidas de auto-relato em saúde bucal são influenciadas não apenas pelo estado clínico de saúde bucal, mas também por fatores sociais, educacionais, e psicológicos (Martins, Dos Santos *et al.*, 2011).

No caso do emprego do auto-relato do histórico de tratamento endodôntico (SRHET) (Joshipura, Pitiphat *et al.*, 2006; Caplan, Pankow *et al.*, 2009), existem vantagens importantes: além da facilidade e baixo custo para coleta da informação, sem necessidade de pessoal especializado e equipamentos de alto custo, também não há necessidade de expor os pacientes às doses de radiação do exame radiográfico, seja periapical ou panorâmico, ou mesmo à radiação oriunda do exame tomográfico.

Muito embora o SRHET tenha sido usado como variável sub-rogada da presença de TE e possível histórico de PA, há na literatura evidente carência de estudos que testem a acurácia deste método na predição da presença de TE e PA. Apenas um estudo (Pitiphat, Garcia *et al.*, 2002), com amostra reduzida, avaliou o SRHET. Neste estudo, os resultados apontaram que o método possui sensibilidade de 90%, especificidade de 92%, valor preditivo positivo de 86% e valor preditivo negativo de 95% para a detecção de TE. Entretanto, anteriormente ao desenvolvimento desta tese, não existiam estudos avaliando o SRHET como preditor da presença de PA. O último artigo da tese (Artigo 4) (Gomes, Hugo, Hilgert, Padilha *et al.*, 2012) se dedica ao estudo da validação do SRHET enquanto preditor de TE e PA em participantes do BLSA.

Se considerados em conjunto, os resultados dos estudos existentes (Tabela 2) sugerem que as infecções e inflamações de origem endodôntica, especialmente a PA, podem representar um fator de risco significativo para o desenvolvimento de DCV, particularmente entre indivíduos do sexo masculino e idade menos avançada. Ainda assim, a literatura parece carente de um maior número de estudos clínicos epidemiológicos longitudinais, com adequado desenho experimental e controle de variáveis médicas e odontológicas de confundimento, a fim de verificar se os achados até aqui existentes são de fato consistentes.

O BLSA (Ferrucci, 2008), iniciado em 1958 e desenvolvido até os dias atuais, é o estudo longitudinal mais antigo acerca do envelhecimento humano (<http://www.blsa.nih.gov>).

Inúmeros fatores sistêmicos (exames laboratoriais, registros de doenças, questionários, etc.) e também odontológicos têm sido registrados e acompanhados em mais de 1.400 homens e mulheres voluntários do estudo, cuja idade varia de 20 a mais de 90 anos. Inúmeras publicações científicas, em diversas áreas do conhecimento médico, foram originadas a partir deste grande banco de dados. Recentemente, associações entre perda dentária e mortalidade (Padilha, Hilgert *et al.*, 2008) e entre DP e síndrome metabólica (Nesbitt, Reynolds *et al.*, 2010) foram testadas no BLSA; a associação entre PA e desfechos sistêmicos, entretanto, ainda não foi investigada. O BLSA confere um cenário apropriado para testar a hipótese apresentada, pois as radiografias e os exames clínicos odontológicos foram realizados concomitantemente com a avaliação da maioria das condições de saúde sistêmica (Padilha, Hilgert *et al.*, 2008). Além disso, os participantes do BLSA foram avaliados longitudinalmente, em intervalos regulares, com uma média de acompanhamento de 10 anos.

Dessa forma, considerando a carência de estudos epidemiológicos que investiguem o papel da PA no desenvolvimento de desfechos cardiovasculares, esta tese apresenta: 1- uma revisão sistemática com meta-análise da literatura a fim de verificar se indivíduos com PA exibem alteração nos níveis séricos de marcadores inflamatórios; 2- a oportunidade de testar a associação entre PA e DCV através um modelo clínico longitudinal, em participantes do BLSA; e 3- a chance de investigar a acurácia do auto-relato de TE como preditor da presença de TE e também da presença de PA detectável radiograficamente. Espera-se, assim, que estes estudos possam contribuir de forma significativa para a construção do conhecimento na área.

3. OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a associação entre variáveis endodônticas, com ênfase na periodontite apical, e doenças cardiovasculares.

Objetivos específicos

- verificar se indivíduos com periodontite apical apresentam alteração nos níveis séricos de marcadores inflamatórios, com base em busca sistemática da melhor evidência disponível;

- avaliar a associação entre variáveis endodônticas e desfechos cardiovasculares incidentes, incluindo morte por evento cardiovascular, em participantes do BLSA, EUA;

- avaliar a associação entre a condição de saúde bucal autorrelatada, perda dentária e carga aterosclerótica em um estudo transversal com indivíduos do município de Porto Alegre, RS, Brasil;

- validar o auto-relato de tratamento endodôntico como método de identificação da presença de tratamento endodôntico e também da presença de periodontite apical detectável radiograficamente, em participantes do BLSA, EUA.

4. ARTIGOS CIENTÍFICOS

Artigo 1 - Gomes, M. S., T. C. Blattner, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. J Endod, v.39, n.10, Oct, p. 1205-17. 2013.

Artigo 2 - Gomes, M. S., F. N. Hugo, et al. Apical periodontitis and cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Aging.(Formatado nas normas do J Endod).

Apical Periodontitis and Incident Cardiovascular Events in the Baltimore Longitudinal Study of Aging

Gomes MS^{*†‡}, Hugo FN[†], Hilgert JB[†], Sant'Ana Filho M[†],
Padilha DMP[†], Simonsick EM[§], Ferrucci L[§], Reynolds MA[¶]

Abstract

Introduction: Few longitudinal investigations have studied the role of apical periodontitis (AP) as a risk factor for cardiovascular disease and related mortality. This study evaluated whether the presence of AP and endodontic treatment (ET) was associated with incident cardiovascular events (CVE) in participants in the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). **Methods:** This retrospective cohort analysis included 278 dentate participants in the BLSA that received complete medical and dental examinations. Periodontal disease (PD) and missing teeth were recorded. Total number of AP and ET were determined from panoramic radiographs. Endodontic burden (EB) was calculated as the sum of AP and ET. The main outcome of incident CVE included angina, myocardial infarction and cardiovascular-related death. Participants were monitored for up to 44 years (mean=17.4 ± 11.1 years) following the dental examination. Relative Risks (RR) were calculated through Poisson regression models, estimating the relationship between AP, ET, EB and incident CVE. **Results:** Mean age at dental examination was 55.0 ± 16.8 years and 51.4% were men. Sixty two participants (22.3%) developed CVE. Multivariate models, adjusted for covariates age, sex, BMI, smoke, hypertension, dyslipidemia, diabetes, PD and tooth loss showed that age ≥ 60 years (RR=3.07, 95%CI=1.68-5.62), hypertension (RR=2.0, 95%CI=1.16-3.46) and EB ≥ 3 (RR=1.77, 95%CI=1.04-3.02) were independently associated with incident CVE. **Conclusion:** Although AP and ET were not individually associated with development of CVE, EB in mid-life was an independent predictor of CVE among community-dwelling participants in the BLSA. Prospective studies are required to evaluate risk reduction with the treatment of AP.

Key-words: apical periodontitis, endodontic treatment, cardiovascular disease, mortality.

(†)School of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil; (‡)Medical and Dental Center of the Military Police of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil; (§)National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland; and (¶)Department of Periodontics, School of Dentistry, University of Maryland, Baltimore, Maryland.

(*)Corresponding author; School of Dentistry, Federal University of Rio Grande do Sul, R. Ramiro Barcelos, 2492/503, Porto Alegre, RS, Brazil CEP 90035-003. E-mail address: endomax@gmail.com

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the primary noncommunicable cause of global mortality. Ischemic heart disease and stroke accounted for 12.9 million deaths in 2010, reflecting nearly 25% of all deaths worldwide (1). CVD is a result of the interaction of genetic predisposition and a constellation of environmental risk factors. However, recognized risk factors for CVD, such as sex, smoke, dyslipidemia, diabetes, hypertension, serological markers of inflammation and obesity, do not fully explain all the clinical and epidemiological features of the disease. Over the past two decades, oral infections and resulting oral inflammatory diseases have been investigated as alternative risk factors for CVD and mortality (2, 3).

Observational studies have provided consistent evidence suggesting that periodontal disease (PD) is independently associated with atherosclerosis and CVD (4-6). Tooth loss, which serves as a surrogate measure of history of oral disease, was also found to be independently associated with atherosclerosis and early mortality (7, 8). Detailed reviews have addressed the biologic plausibility and potential pathogenic mechanisms linking oral infections, atherogenesis and CVD (9, 10).

Apical periodontitis (AP) is a common late consequence of dental caries and endodontic infection. AP shares important similarities with the microbial spectrum and the inflammatory response involved in PD (11). AP is associated with increased levels of C-reactive protein (CRP), IL-1, IL-2, IL-6, ADMA, IgA, IgG, and IgM in humans (12), consistent with a systemic immune response to endodontic infection. Furthermore, chronic AP may go undiagnosed for years, potentially leading to increased systemic inflammation. Serum levels of inflammatory markers are known to be predictors of CVD risk (13).

Thus, AP may also represent a risk factor for CVD; however, few epidemiological studies have examined this potential association (14-20). One longitudinal investigation found a relationship between incident AP and time to coronary heart disease diagnosis, especially among young men (15). To our knowledge, there are no longitudinal clinical studies addressing the association between AP, ET and cardiovascular-related deaths.

The Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) is the longest-running scientific study of human aging in the United States (starting in 1958) (21), in which several detailed systemic conditions were assessed concurrently with oral clinical examinations, oral radiographs and oral-health questionnaire (8, 22). The purpose of this study, therefore, was to evaluate whether the presence of AP and ET are associated with incident cardiovascular events (CVE) in participants in the BLSA.

Methods

The BLSA has continuing approval from the Institutional Review Board of the MedStar Research Institute. Informed consent was obtained from all participants. Data were provided deidentified for analysis. The initial sample of this retrospective cohort comprised 325 subjects who were administered both the BLSA questionnaire and oral clinical examination and who had a panoramic radiograph next to the date of the examination. Detailed information on dental status was collected between 1962 and 1995. Thirty-six individuals were excluded because of the poor quality of panoramic radiographs. Of the 289 remaining subjects, 11 edentulous were excluded from the analysis, leaving a total of 278 subjects.

Sociodemographic data included age (dichotomized as <60 or ≥60 years), sex and years of formal education (dichotomized as ≤12 or >12 years). Smoking was dichotomized as current or former smoker *versus* never smoker. Complete medical examinations, laboratory exams and clinical oral assessment were performed according to previously described procedures and criteria (8, 23). Blood tests used in the analysis included fasting glucose, serum glucose assessed 2 h post-glucose challenge (75 g of glucose in 300 mL of solution), LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides. Laboratory assays were performed at the time of the participant's visit within the clinical laboratories at the National Institute on Aging.

Dyslipidemia was defined as total cholesterol >200 and/or LDL>130 and/or triglycerides >200. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height (m) squared, and was dichotomized as ≤25 (eutrophic) or >25 (overweight/obese). Hypertension was defined as blood pressure ≥140 mmHg systolic and/or ≥90 mmHg diastolic and/or antihypertensive drug therapy. Myocardial infarction (MI) was defined by history of medical diagnosis and/or typical Q waves on a resting electrocardiogram. Angina pectoris was identified by medical history and current use of anti-ischemic agents or positive ischemic treadmill stress testing and clinical symptoms (Rose criteria). Clinical diabetes was defined by medical diagnosis with current use of insulin or hypoglycemic agent or two consecutive positive oral glucose tolerance tests (200 mg/dL or more at 120 min after 75 g glucose beverage intake). Cancer was defined as non-skin cancer documented by medical history and hospitalization records. History of coronary artery disease (CAD) and stroke was confirmed by medical history and hospitalization records.

Mortality of inactive participants was ascertained by telephone follow-up, correspondence from relatives and annual searches of the National Death Index. Cause of death was determined by physician consensus cause of death, CID9 and CID10 codes.

The main exposures of total number of AP and ET were determined from panoramic radiographs, according to pre-established criteria (22, 24). The radiographic analysis was

conducted by an experienced endodontist examiner (MSG) calibrated for the analysis of panoramic radiographs (22) and blinded to the medical data. For analytical purposes, both AP and ET variables were dichotomized as absent or ≥ 1 AP or ET. Endodontic burden (EB) was calculated as the sum of the total number of teeth with AP and/or ET for each individual. EB was categorized as zero, 1-2, or ≥ 3 teeth, based on the stratification of a classic study (25). PD, decayed/missing/filled teeth (DMFT), and missing teeth were recorded through oral clinical examination. PD was also evaluated radiographically by measuring alveolar bone loss, and was dichotomized as none/slight or moderate/severe (23). DMFT and number of teeth were dichotomized as < 20 or ≥ 20 teeth (8).

The main outcome, incident CVE, was comprised of incident angina, incident myocardial infarction (MI) and/or cardiovascular-related death (which included stroke, coronary artery disease (CAD) and other cardiac causes). Participants were monitored for up to 44 years (17.4 ± 11.1 years) for CVE and mortality from time of dental examination visit through 2011.

Bivariate and multivariate models using Poisson regression with robust variance estimated the relationship (Relative Risk) between AP, ET, EB and incident CVE. All variables associated with CVE in the bivariate analysis with a p -value < 0.25 were considered potential confounders (known risk factors for CVD) and were included in the multivariate models predicting CVE, where the value for rejection of the null hypothesis was set at $P \leq 0.05$. Wald Chi-Square test estimated the strength of the association.

Results

Mean age at baseline dental examination was 54.96 ± 16.8 years (22 to 89 years), with 143 (51.4%) males. In total, 62 participants (22.3%) developed CVE, which included: angina (N=16, 5.8%), MI (N=17, 6.1%) and cardiovascular-related death (N=36, 39.6%). Seven participants presented more than one incident CVE. Among participants who died due to cardiovascular reasons, 20 (55.5%) had CAD, 10 (27.8%) had stroke, and 6 (16.7%) died due to other cardiac reasons. Fifty-five (60.4%) participants died for reasons other than cardiovascular-related deaths, including 24 (43.6%) due to cancer.

Table 1 shows the distribution of socio-demographic, medical and dental characteristics of participants according to incident CVE, as well as the unadjusted p -values. Age (RR=4.6, 95%CI=2.6-8.1), BMI (RR=1.6, 95%CI=1.1-2.6), hypertension (RR=3.3, 95%CI=2.0-5.3), dyslipidemia (RR=2.1, 95%CI=1.1-3.7), diabetes (RR=2.1, 95%CI=1.2-3.6), EB ≥ 3 (RR=1.9, 95%CI=1.1-3.3), PD (RR=1.8, 95%CI=1.2-2.8) and number of teeth (RR=1.8, 95%CI=1.1-2.9) were significantly associated with incident CVE in the bivariate analysis. When individually analyzed, AP (RR=1.46, 95%CI=0.91-2.33) and ET (RR=1.25, 95%CI=0.80-1.94) were not associated with incident CVE.

Table 1 - Socio-demographic, medical and dental characteristics of participants (N, %), by incident Cardiovascular Event (CVE). Poisson Regression with robust variance.

Variables (N)	no incident CVE N (%)	incident CVE N (%)	P-value*
<i>Socio-demographic</i>			
Age (278)			
<60 years	140 (64.8)	13 (21.0)	<0.01
≥60 years	76 (35.2)	49 (79.0)	
Sex (278)			
female	111 (51.4)	24 (38.7)	0.08
male	105 (48.6)	38 (61.3)	
Education (271)			
≤12 years	29 (13.6)	10 (17.2)	0.48
>12 years	184 (86.4)	48 (82.8)	
<i>Medical</i>			
BMI (277)			
eutrophic (≤25)	123 (56.9)	25 (41.0)	0.03
overweight / obese (>25)	93 (43.1)	36 (59.0)	
Smoke (278)			
never	95 (44.0)	22 (35.5)	0.24
smoker / ex-smoker	121 (56.0)	40 (64.5)	
Hypertension (278)			
no	145 (67.1)	19 (30.6)	<0.01
yes	71 (32.9)	43 (69.4)	
Dyslipidemia (257)			
no	79 (39.5)	12 (21.1)	0.02
yes	121 (60.5)	45 (78.9)	
Diabetes (278)			
no	204 (94.4)	53 (85.5)	0.01
yes	12 (5.6)	9 (14.5)	
<i>Dental</i>			
Apical Periodontitis (278)			
no AP	173 (80.1)	44 (71.0)	0.12
≥1 AP	43 (19.9)	18 (29.0)	
Endodontic Treatment (278)			
no ET	140 (64.8)	36 (58.1)	0.33
≥1 ET	76 (35.2)	26 (41.9)	
Endodontic Burden (278)			
no AP and/or ET	132 (61.1)	30 (48.4)	0.31
1 to 2 AP and/or ET	60 (27.8)	19 (30.6)	
≥3 AP and/or ET	24 (11.1)	13 (21.0)	0.02
Periodontal Disease (270)			
no	167 (79.5)	38 (63.3)	0.01
yes	43 (20.5)	22 (36.7)	

DMFT (262)			
<20	116 (56.0)	29 (52.7)	
≥20	91 (44.0)	26 (47.3)	0.67
Number of teeth (278)			
≥20	193 (89.4)	49 (79.0)	
<20	23 (10.6)	13 (21.0)	0.02
Total (278)	216 (77.7)	62 (22.3)	-

* P-value for bivariate analysis, Poisson regression;
 BMI=body mass index;
 AP=apical periodontitis;
 ET=endodontic treatment;
 DMFT="decayed, missing, filled teeth" index

Among the 37 individuals with EB≥3, 13 (35.1%) developed CVE [6 (46.2%) had incident angina, 4 (30.8%) had incident MI, one (7.7%) had both incident angina and MI, and 4 (30.8%) participants died due to CVD]. Among these 13 participants, 9 (69.2%) were men, 9 (69.2%) had more than 60 years old, 10 (76.9%) were smokers/ex-smokers, 8 (61.5%) were overweight/obese, 9 (69.2 %) were hypertensive, whereas only 6 (46.2%) had PD and only 4 (30.8%) had less than 20 teeth.

Table 2 shows the results of the multivariate analysis for the association between EB and incident CVE. Model A is adjusted for sociodemographic variables, model B is adjusted for sociodemographic and medical variables, and model C is adjusted for sociodemographic, medical and dental covariates. Model C demonstrates that EB≥3 (P=0.035), age (P<0.001) and hypertension (P=0.013) were significantly associated with incident CVE after adjustment for covariates. Wald chi-square tests revealed that age (13.2), hypertension (6.14) and EB≥3 (4.46) presented the highest strengths of association after the adjustments.

Table 2 - Multivariate analysis: adjusted models for the association between endodontic burden (EB) and incident cardiovascular events (CVE). Boldface type indicates statistical significance (P value <0.05), Relative Risk (RR) and Wald Chi-Square, Poisson Regression with robust variance.

Variables	A				B				C			
	Wald	RR	95% CI		Wald	RR	95% CI		Wald	RR	95% CI	
			Lower	Upper			Lower	Upper			Lower	Upper
EB (1-2)	0.02	0.97	0.60	1.56	0.06	0.94	0.57	1.52	0.01	0.99	0.61	1.60
EB (≥3)	4.14	1.70	1.02	2.84	4.36	1.76	1.04	2.99	4.46	1.77	1.04	3.02
Age (>60y)	28.9	4.61	2.64	8.04	13.2	3.00	1.66	5.43	13.2	3.07	1.68	5.62
Sex (male)	2.13	1.38	0.90	2.12	1.29	1.32	0.82	2.14	1.80	1.40	0.86	2.27
BMI (>25)					2.56	1.44	0.92	2.24	1.64	1.33	0.86	2.06
Smoke					0.26	1.14	0.69	1.88	0.15	1.10	0.67	1.82
Hypertension					4.83	1.87	1.07	3.22	6.14	2.00	1.16	3.46
Dyslipidemia					2.74	1.61	0.92	2.81	3.00	1.70	0.93	3.10
Diabetes					0.46	1.25	0.66	2.38	0.13	1.13	0.59	2.20
Periodontal Disease									0.04	0.96	0.59	1.54
Number of teeth (<20)									1.08	0.75	0.44	1.28

Discussion

The results of this study indicate that EB in mid-life was an independent predictor of CVE among community-resident participants in the BLSA. To our knowledge, this study is novel in providing up to 44 years longitudinal data on the relationship between incident CVE including cardiovascular-related mortality and baseline radiographic findings of both ET and AP.

Potential mechanisms linking oral infections - including AP - to atherogenesis were extensively described (9, 10) and are based on the role of oral pathogens and their products in the development of endothelial dysfunction, formation of fatty streaks and maturation of atherosclerotic plaques, increasing their predisposition to rupture and resultant vascular thrombosis. Moreover, AP may contribute to CVD through metastatic pathways, such as the spread of endodontic infection through a transient bacteremia, a metastatic injury by circulating endodontic microbial toxins, or systemic inflammation arising from an immune response to endodontic pathogens (9, 12, 26).

The present results are in accordance with previous findings from epidemiological studies (15-20) which, taken together, suggest an independent relationship between the overall burden of endodontic disease and CVD. One cross-sectional study did not confirm this association (14), possibly because that sample was comprised exclusively of women, in which the risk of CVD is known to be reduced compared to men.

Oral diseases are primarily associated with noncommunicable chronic diseases through shared common risk factors such as age, lifestyle, diet, smoking, and low socioeconomic status. Accordingly, there is some evidence that after adjusting for these risk factors, the relationship between oral diseases and CVD may be weakened (27). Nevertheless, results from our study indicate that baseline EB was an independent predictor of incident CVE, even after adjustments for several sociodemographic, medical and oral variables (Table 2, model C). Additionally, the strength of the association of $EB \geq 3$ with CVD was strong (RR=1.77 and Wald=4.46), approaching that for hypertension (RR=2.00 and Wald=6.14), which is one of the strongest risk factors for CVD. Furthermore, the RR for $EB \geq 3$ in this BLSA sample was comparable to overall population tobacco smoking risk, which is known to increase the mortality from coronary heart disease and cerebrovascular disease 2–3 fold (28).

Moreover, the present results suggested a gradient effect on the association between endodontic variables and CVE, since not only EB but also AP and ET showed a higher incidence of CVE in individuals with greater number of teeth with AP or ET, even though the difference for the last two variables failed to reach statistical significance. When the AP and ET variables were categorized the same way as EB (i.e., none / 1-2 / ≥ 3), $AP \geq 3$ ($p=0.081$) and $ET \geq 3$ ($p=0.055$) approached significance in the regression analysis. Nevertheless, for

analytical purposes, we decided to dichotomize AP and ET in order to isolate the effect of the presence of each exposure on the outcome. On the contrary, EB was categorized to analyze the effect of the load of endodontic diseases on the incidence of CVE.

In the preliminary results from the present study (29), with a reduced sample size, Cox regression analysis was used to estimate the relationship among baseline endodontic variables and time to CVE. In the present report, we decided to calculate the RR using Poisson regression analysis with robust variance, since most importantly than the time to the CVE is if the event actually occurred or not. Notably, the independent association between EB and incident CVE was statistically confirmed regardless of the different analytical approaches.

Interestingly, the multivariate analysis showed that PD and tooth loss were not associated with incident CVE after adjustment for sociodemographic, medical and dental covariates. Thus, among BLSA participants, EB was shown to be the strongest oral predictor of CVD. This observation may reflect a high degree of correlation between tooth loss, EB and PD. Additionally, the diagnostic criteria of PD in this BLSA population, based on panoramic radiographs and dichotomized into none-slight or moderate-severe PD (23), may have resulted in an underestimate of PD, attenuating its association with CVE after adjustment for endodontic variables. As previously described (30), PD definition may determine the association between periodontitis and other systemic outcomes. Noteworthy, most epidemiological studies reporting an independent association between PD and CVD (4-6) fail to omit endodontic variables, particularly AP, as potential oral confounders in the multivariate analysis, which may need to be revisited in future studies in this field.

Some methodological features warrant consideration. Edentulous participants were excluded in the analysis, since no determination of ET or AP was possible. Although AP had a p-value <0.25 in the bivariate analysis, it was not included in the multivariate models since the inclusion of both AP and EB variables would produce collinearity issues. As extensively discussed in a previous study (22), another aspect is related to the radiographic analysis and its inherent limitations, particularly for the detection of AP (30). Although several epidemiological studies have used panoramic radiographs (24, 31), a complete intra-oral radiographic series or cone-beam computed tomography (CBCT) results in higher accuracy for the diagnosis of AP (32-34). Comparisons of panoramic and periapical films for diagnosis of AP suggest that there is some, though not dramatic, reduction in the detectability of periapical lesions (32). In addition, periapical radiographs and CBCT allow increased accuracy only for the diagnosis of incipient and small lesions, but not for medium- or large-sized AP (33). Nevertheless, considering the low radiation doses, costs, and field of interest, the panoramic radiograph provides a valuable survey film for this type of investigation.

Furthermore, it must be considered that BLSA's dental data were collected between 1962 and 1995 when CBCT was not available.

Additionally, the detection of medium- and large-size AP through panoramic radiographs is usually accurate. Most importantly, the larger AP lesions are coincidentally those with the greatest potential to influence general health, since they tend to be developing for longer periods and present a more complex and virulent microbiota.

Possibly, the main limitation of the present study is the lack of access to incident oral diseases; unfortunately, dental data in the BLSA was restricted to the baseline clinical and radiographic examinations. Hence, contrary to a previous investigation (15), this study could not relate incident AP and ET to incident CVE. This insurmountable limitation implies that patients free of AP and/or ET at baseline may have developed endodontic diseases during the follow-up period. However, this information is unknown and, thus, a possible source of assessment bias.

Some limitations must be considered regarding the external validity of the present results. The BLSA population is a convenience sample representing largely well-educated north-American white adults, who have access to dental treatment. There is evidence suggesting that the risk of stroke and cardiovascular-related death is increased among African-American, Hispanic and Asian ethnicity, as compared to white (28). Thus, extrapolation of our findings to populations with different patterns of ethnicity, education, culture, and access to dental care are likely prone to differences.

Extensive research is under way to identify novel risk factors that can improve the ability to accurately predict CVD risk and improve current prognostic algorithms (35). In the last decade, studies revealed a heritable component to the CVD (36). A recent report could not find a significant correlation between CD14 polymorphism, AP and coronary heart disease (20). However, similarly to the present study, results from that research suggest that AP may be an unconventional risk factor for the development of CVD.

The major established risk factors for CVD meet three criteria (28): a high prevalence in many populations; a significant independent impact on the risk of coronary heart disease or stroke; and their treatment and control result in reduced risk. Hence, based on available evidence, AP seems to fill the first two criteria. However, to definitively establish AP as a novel risk factor for CVD, further interventional controlled prospective studies are mandatory to test this hypothesis.

Endodontics plays an important role in maintaining good oral health by controlling pain, reducing infection and ultimately preserving the natural dentition. The possible association of endodontic diseases with the risk of developing CVD has a major impact on the rationale and case selection for ET, primarily highlighting the preventive efforts to avoid pulpal infection and all its deleterious consequences.

Conclusions

The results suggest that the number of teeth with AP and/or ET (endodontic burden) in mid-life was an independent predictor of incident CVE among community-dwelling participants in the BLSA. Prospective studies are required to prove this assumption and evaluate CVD risk reduction with the treatment of AP.

Acknowledgements

The authors wish to thank Dr. Earl Jeffrey Metter and Dr. Angelo Bós for their valuable help in providing and organizing the BLSA database, as well as Dr. Amanda R. Gomes and Dr. Marcos W. Gomes for their kind assistance in reviewing the manuscript. This study was supported in part by the Intramural Research Program of the NIH/NIA, National Institute on Aging, in part by the CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil, doctorate scholarship number 1433/11-3, and in part by the Military Police, State Government of Rio Grande do Sul, Brazil. The authors deny any conflicts of interest related to this study.

References

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095-2128.
2. Mattila KJ, Asikainen S, Wolf J, Jousimies-Somer H, Valtonen V, Nieminen M. Age, dental infections, and coronary heart disease. *J Dent Res* 2000;79(2):756-760.
3. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993;306(6879):688-691.
4. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154(5):830-837.
5. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, Osinbowale O, Trevisan M, Levison ME, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(20):2520-2544.
6. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8(1):38-53.
7. Gomes MS, Chagas P, Padilha DM, Caramori P, Hugo FN, Schwanke CH, et al. Association between self-reported oral health, tooth loss and atherosclerotic burden. *Braz Oral Res* 2012;26(5):436-442.
8. Padilha DM, Hilgert JB, Hugo FN, Bos AJ, Ferrucci L. Number of teeth and mortality risk in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(7):739-744.

9. Cotti E, Dessi C, Piras A, Mercurio G. Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. *Int J Cardiol* 2011;148(1):4-10.
10. Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010;89(9):879-902.
11. Rupf S, Kannengiesser S, Merte K, Pfister W, Sigusch B, Eschrich K. Comparison of profiles of key periodontal pathogens in periodontium and endodontium. *Endod Dent Traumatol* 2000;16(6):269-275.
12. Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, Grecca FS, Hugo FN, Fouad AF, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2013;39(10):1205-1217.
13. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252(4):283-294.
14. Frisk F, Hakeberg M, Ahlqwist M, Bengtsson C. Endodontic variables and coronary heart disease. *Acta Odontol Scand* 2003;61(5):257-262.
15. Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, Cai J, Kang S, Garcia RI, et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res* 2006;85(11):996-1000.
16. Joshipura KJ, Pitiphat W, Hung HC, Willett WC, Colditz GA, Douglass CW. Pulpal inflammation and incidence of coronary heart disease. *J Endod* 2006;32(2):99-103.
17. Caplan DJ, Pankow JS, Cai J, Offenbacher S, Beck JD. The relationship between self-reported history of endodontic therapy and coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Dent Assoc* 2009;140(8):1004-1012.
18. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I, Zahorka D, Briseno B, Blettner M, et al. Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. *J Endod* 2009;35(5):626-630.
19. Cotti E, Dessi C, Piras A, Flore G, Deidda M, Madeddu C, et al. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. *J Endod* 2011;37(12):1624-1629.
20. Pasqualini D, Bergandi L, Palumbo L, Borraccino A, Dambra V, Alovisi M, et al. Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. *J Endod* 2012;38(12):1570-1577.
21. Ferrucci L. The Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA): a 50-year-long journey and plans for the future. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63(12):1416-1419.
22. Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, Padilha DM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. Validity of Self-reported History of Endodontic Treatment in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Endod* 2012;38(5):589-593.
23. Nesbitt MJ, Reynolds MA, Shiau H, Choe K, Simonsick EM, Ferrucci L. Association of periodontitis and metabolic syndrome in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Clin Exp Res* 2010;22(3):238-242.

24. De Moor RJ, Hommez GM, De Boever JG, Delme KI, Martens GE. Periapical health related to the quality of root canal treatment in a Belgian population. *Int Endod J* 2000;33(2):113-120.
25. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, Rasi VP, Kesaniemi YA, Syrjala SL, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298(6676):779-781.
26. Fouad AF. *Endodontic microbiology*. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell; 2009.
27. Tuominen R, Reunanen A, Paunio M, Paunio I, Aromaa A. Oral health indicators poorly predict coronary heart disease deaths. *J Dent Res* 2003;82(9):713-718.
28. Mackay J, Mensah G, Mendis S, Greenlund K, World Health Organization. Dept. of Management of Noncommunicable Diseases. *The atlas of heart disease and stroke*. Geneva: World Health Organization; 2004.
29. Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, Grecca FS, Padilha DMP, Simonsick EM, et al. Apical periodontitis and cardiovascular events in the BLSA: preliminary results. *IADR Annual Meeting, J Dent Res* 2012;91 (Spec Iss A), 1208.
30. Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol* 2008;35(5):385-397.
31. Huuonen S, Orstavik D. Radiological aspects of apical periodontitis. *Endod Topics* 2002;1:3-25.
32. Gulsahi K, Gulsahi A, Ungor M, Genc Y. Frequency of root-filled teeth and prevalence of apical periodontitis in an adult Turkish population. *Int Endod J* 2008;41(1):78-85.
33. Ridao-Sacie C, Segura-Egea JJ, Fernandez-Palacin A, Bullon-Fernandez P, Rios-Santos JV. Radiological assessment of periapical status using the periapical index: comparison of periapical radiography and digital panoramic radiography. *Int Endod J* 2007;40(6):433-440.
34. Estrela C, Bueno MR, Leles CR, Azevedo B, Azevedo JR. Accuracy of cone beam computed tomography and panoramic and periapical radiography for detection of apical periodontitis. *J Endod* 2008;34(3):273-279.
35. Wu MK, Shemesh H, Wesselink PR. Limitations of previously published systematic reviews evaluating the outcome of endodontic treatment. *Int Endod J* 2009;42(8):656-666.
36. Madjid M, Willerson JT. Inflammatory markers in coronary heart disease. *Br Med Bull* 2011;100:23-38.
37. Nabel EG. Cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2003;349(1):60-72.

Artigo 3 - Gomes, M. S., P. Chagas, et al. Association between self-reported oral health, tooth loss and atherosclerotic burden. Braz Oral Res, v.26, n.5, Sep-Oct, p.436-42. 2012.

Association between self-reported oral health, tooth loss and atherosclerotic burden

Maximiliano Schünke Gomes^(a)
 Patrícia Chagas^(b)
 Dalva Maria Pereira Padilha^(c)
 Paulo Caramori^(d)
 Fernando Neves Hugo^(c)
 Carla Helena Augustin
 Schwanke^(e)
 Juliana Balbinot Hilgert^(c)

^(a)Postgraduate Program, School of Dentistry, Univ Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

^(b)Department of Health Sciences, School of Nutrition, Univ Federal de Santa Maria, Palmeira das Missões, RS, Brazil.

^(c)Department of Community Dentistry, School of Dentistry, Univ Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

^(d)Center for Cardiovascular Diagnosis and Intervention, Hospital São Lucas, Pontifical Catholic Univ of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

^(e)Geriatrics and Gerontology Institute, Pontifical Catholic Univ of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

Abstract: Previous studies have suggested that oral diseases may influence the development of atherosclerosis. The aim of this study was to test the hypothesis that poor self-reported oral health (SROH) and tooth loss are positively associated with coronary atherosclerotic burden (CAB). 382 consecutive subjects undergoing coronary angiography were included. Socio-demographic characteristics, cardiovascular risk factors and oral health status were collected using a standardized questionnaire, including data on SROH and use of dental prosthesis. Number of teeth and anthropometric measures were collected through clinical examinations. CAB at coronary angiography was quantified using the Friesinger score (FS). Prevalence ratios (PR) were calculated with Poisson regression analyses. Mean age was 60.3 ± 10.8 years, with 63.2% males. In the bivariate analysis, there was a significant association ($p < 0.05$) between CAB and age ($\geq 60y$) (PR = 1.01, 95% CI = 1.02–1.16), male gender (PR = 1.11, 95% CI = 1.03–1.19), smoking (PR = 1.08, 95% CI = 1.01–1.16), hypertension (PR = 1.12, 95% CI = 1.03–1.22), diabetes (PR = 1.17, 95% CI = 1.05–1.21), poor SROH (PR = 1.22, 95% CI = 1.02–1.46) and tooth loss (< 20 teeth present) (PR = 1.10, 95% CI = 1.02–1.19). The use of dental prosthesis was not associated with CAB. The multivariate models, adjusted for age, gender, smoking, hypertension, diabetes and dyslipidemia showed that poor SROH ($p = 0.03$) and tooth loss ($p = 0.02$) were independently associated with CAB, confirming the study hypothesis.

Descriptors: Atherosclerosis; Risk Factors; Epidemiology; Tooth Loss; Cardiovascular Diseases.

Declaration of Interests: The authors certify that they have no commercial or associative interest that represents a conflict of interest in connection with the manuscript.

Corresponding Author:
 Maximiliano Schünke Gomes
 E-mail: endomax@gmail.com

Submitted: Mar 17, 2012
 Accepted for publication: Jul 02, 2012
 Last revision: Jul 12, 2012

Introduction

Epidemiological studies have suggested that chronic periodontal disease,¹⁻⁴ lesions of endodontic origin⁵ and tooth loss⁶ are associated with cardiovascular disease (CVD) and mortality.

The triggering of an inflammatory response by infectious agents is a potential mechanism correlating infection to the acceleration of atherosclerosis.⁷ Coronary atherosclerotic burden (CAB) is a term used to describe the extension of atherosclerosis into coronary vessels.⁸ Previous symptomatic atherosclerotic vascular disease (AVD) evaluated by a clinical score of CAB was shown to be an independent predictor of early mortality in patients with first-ever ischemic stroke.⁹

Poor oral health is a major cause of a proinflammatory state and may

accelerate the atherosclerotic process or precipitate a plaque rupture.¹⁰ Poor oral health may also affect eating behavior and contribute to poor nutrition, which has been identified as a risk factor for mortality. Potential pathogenic mechanisms linking oral infections and AVD are based on three main pathways:

- the role of periodontal pathogens and their products in the development of endothelial dysfunction;
- the contribution of oral microorganisms to the formation of fatty streaks and atherosclerotic plaques; and
- the role of oral flora in the modulation and maturation of atheromatous plaques, facilitating their rupture and vascular thrombosis.^{10,11}

Studies have found associations between tooth loss and carotid¹² and aortic¹³ intima-media thickness, as well as aortic valve sclerosis¹⁴. In diabetic patients, positive correlations between atherogenic factors and oral hygiene, periodontal disease and tooth loss were found.¹⁵ In another study, tooth loss was associated with inflammatory markers and stroke.¹⁶

Oral diseases are primarily associated with non-communicable chronic diseases through shared common risk factors such as age, lifestyle, diet, smoking, and low socioeconomic status. Accordingly, there is some evidence that, after adjusting for these risk factors, the relationship between oral health and CVD may be weakened.¹⁷

Self-reported health status assessing systemic diseases and health-related conditions are widely used in populational investigations. In the last years, self-reported oral health (SROH) status has been increasingly implemented in dentistry.¹⁸⁻²¹

Few studies have tested the relationship between clinical scores of CAB and oral health in humans. The current study tested this association in a group of southern Brazilian patients using a SROH approach,¹⁹ supplemented by an oral clinical examination measuring the number of teeth. The aim of this study was to test the hypothesis that poor SROH status and tooth loss are positively associated with CAB.

Methodology

The research protocol was approved by the Ethics and Research Committee of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), number 08/04211. All participants provided a signed informed consent form. Consecutive adult patients (≥ 18 years) undergoing coronary angiography to investigate coronary artery disease in the Center for Cardiovascular Diagnosis and Intervention, São Lucas Hospital (Porto Alegre, Brazil), were invited to participate. Emergency cases or patients unable to answer the questionnaire due to physical or mental conditions were excluded. Data were collected prior to the angiography, from October 2008 to December 2009, including a total of 382 individuals. All participants survived after angiography.

Socio-demographic data (age, gender, marital status, education and occupation) and medical cardiovascular risk factors (smoking, hypertension, dyslipidemia, diabetes, family history of coronary heart disease [CHD] and use of statins) were collected using a structured questionnaire. Weight (kg) was measured using an anthropometric calibrated scale (Filizola, São Paulo, Brazil). Height (m) was measured using the stadiometer of the anthropometric scale. The body mass index (BMI) was calculated by dividing the weight by the height squared. Data collection procedures are further described in a previous study.²²

Information on oral health was collected using a structured questionnaire. Measures of self-perception on oral health included the variables “self-reported oral health (SROH)” (excellent, very good, good, fair or poor)^{19,23} and “use of dental prosthesis” (yes or no). Total number of natural teeth was measured by simplified oral clinical examination, performed by a trained non-dentist examiner. Number of teeth (tooth loss) was dichotomized into non-functional dentition (< 20 teeth) and functional dentition (≥ 20 teeth).⁶

CAB was evaluated through the Friesinger Score (FS)^{22,24} on the diagnostic coronary angiography performed by standard technique. The FS ranges from 0 to 15 and separately scores each of the three main coronary arteries. All coronary lesions were assessed by one interventional cardiolo-

gist, blinded to the oral health data. For analytic purposes, CAB was dichotomized into low (FS ≤ 7) and high (FS > 7), based on the distribution of the FS in the present sample (mean and standard deviation = 7.3 ± 4.0; median = 7).

Data were analyzed using SPSS v.17 (IBM, Chicago, USA). Descriptive statistics (N and %) according to CAB were performed. Prevalence ratios (PR) were calculated with bivariate and multivariate Poisson regression analyses with robust variance.²⁵ Associations between CAB and SROH and between CAB and number of teeth were determined separately and adjusted for the socio-demographic and medical confounders. Spearman's correlation (r_s) was calculated between SROH and number of teeth. The value for rejection of the null hypothesis was set at $p \leq 0.05$.

Results

Characteristics of the sample in relation to CAB are shown in Table 1. Mean age was 60.3 (± 10.8), ranging from 23 to 89 years, with males (63.3%) predominating. Dental variables revealed that nearly 45% of the participants reported poor or fair oral health status, more than 67% wore dental prosthesis, and only 33% had ≥ 20 teeth.

In the unadjusted analysis (Table 1), there was a significant association between CAB and age (PR = 1.01, 95% CI = 1.02–1.16), gender (PR = 1.11, 95% CI = 1.03–1.19), smoking (PR = 1.08, 95% CI = 1.01–1.16), hypertension (PR = 1.12, 95% CI = 1.03–1.22), diabetes (PR = 1.17, 95% CI = 1.05–1.21), poor SROH (PR = 1.22, 95% CI = 1.02–1.46) and number of teeth < 20 (PR = 1.10, 95% CI = 1.02–1.19).

Multivariate models testing the association of SROH and number of teeth with CAB, after adjusting for age and gender (Model 1) and age, gender, smoking, hypertension, diabetes and dyslipidemia (Model 2) are shown in Tables 2 and 3. Poor SROH (PR = 1.22, 95% CI = 1.02–1.47) or fair SROH (PR = 1.20, 95% CI = 1.02–1.41) and having < 20 teeth (PR = 1.09, 95% CI = 1.02–1.18) were independently associated with CAB after adjustments. A significant correlation between SROH and number of teeth ($r_s = 0.23$, $p < 0.01$) was found.

Table 1 - Socio-demographic, medical and dental characteristics of participants (N, %), by coronary atherosclerotic burden (CAB) as measured with the Friesinger Score (FS) (continued on next page).

Variables (N)	Low CAB FS 0–7 N (%)	High CAB FS 8–15 N (%)	p*
Socio-demographic			
Age (382)			
• < 60 years	107 (55.4)	81 (42.9)	
• ≥ 60 years	86 (44.6)	108 (57.1)	0.01
Gender (381)			
• female	84 (43.5)	56 (29.8)	
• male	109 (56.5)	132 (70.2)	< 0.01
Marital status (379)			
• single/divorced/ widowed	58 (30.4)	59 (31.4)	
• married/live together	133 (69.9)	129 (68.6)	0.83
Education (379)			
• up to 8 years	132 (69.1)	128 (68.1)	
• > 8 years	59 (30.9)	60 (31.9)	0.83
Occupation (380)			
• unemployed	5 (2.6)	6 (3.2)	
• formal employee	33 (17.2)	23 (12.2)	0.40
• informal employee	28 (14.6)	31 (16.5)	0.90
• home worker	38 (19.8)	18 (9.6)	0.15
• retired	88 (45.8)	110 (58.5)	0.95
Medical			
BMI (337)			
• normal	38 (22.4)	43 (25.7)	
• overweight	81 (47.6)	71 (42.5)	0.35
• obesity	51 (30.0)	53 (31.7)	0.77
Smoking (379)			
• non-smoker	99 (51.8)	75 (39.9)	
• smoker/ex-smoker	92 (48.2)	113 (60.1)	0.02
Hypertension (380)			
• no	55 (28.6)	32 (17.0)	
• yes	137 (71.4)	156 (83.0)	0.01
Dyslipidemia (379)			
• no	101 (52.6)	81 (43.3)	
• yes	91 (47.4)	106 (56.7)	0.07
Diabetes (379)			
• no	153 (79.7)	122 (65.2)	
• yes	39 (20.3)	65 (34.8)	< 0.01

Table 1 (continued)

Family history of CHD (379)			
• no	152 (79.2)	145 (77.5)	
• yes	40 (20.8)	42 (22.5)	0.70
Use of Statins (374)			
• no	110 (57.9)	98 (53.3)	
• yes	80 (42.1)	86 (46.7)	0.37
Dental			
SROH (378)			
• excellent	15 (7.9)	6 (3.2)	
• very good	24 (12.6)	19 (10.2)	0.22
• good	74 (38.7)	72 (38.5)	0.07
• fair	61 (31.9)	68 (36.4)	0.04
• poor	17 (8.9)	22 (11.8)	0.03
Use of dental prosthesis (378)			
• no	123 (64.4)	132 (70.6)	
• yes	68 (35.6)	55 (29.4)	0.20
Number of teeth (374)			
• < 20 teeth	117 (61.3)	135 (73.8)	
• ≥ 20 teeth	74 (38.7)	48 (26.2)	0.01
Total (382)	193 (50.5)	189 (49.5)	-

* p-value for bivariate analysis, Poisson regression; BMI = body mass index; CHD = coronary heart disease; SROH = self-reported oral health.

Table 2 - Adjusted models for the association of self-reported oral health (SROH) with coronary atherosclerotic burden (CAB) as measured with the Friesinger Score (FS). N = 378.

Variables	Unadjusted PR and 95% CI	p	Model 1* Adjusted PR and 95% CI	p	Model 2* Adjusted PR and 95% CI	p
SROH						
excellent	1.00		1.00		1.00	
very good	1.12 (0.93–1.35)	0.22	1.11 (0.92–1.33)	0.26	1.13 (0.94–1.35)	0.20
good	1.16 (0.99–1.36)	0.07	1.15 (0.98–1.35)	0.08	1.16 (0.99–1.37)	0.07
fair	1.19 (1.01–1.39)	0.04	1.19 (1.02–1.39)	0.03	1.20 (1.02–1.41)	0.03
poor	1.22 (1.02–1.46)	0.03	1.26 (1.05–1.50)	0.01	1.22 (1.02–1.47)	0.03

p = p-value, Poisson regression. (*) adjusted through Poisson regression for: Model 1 - age, gender; Model 2 - age, gender, smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia.

Table 3 - Adjusted models for the association of number of teeth with coronary atherosclerotic burden (CAB) as measured with the Friesinger Score (FS). N = 374.

Variables	Unadjusted PR and 95% CI	p	Model 1** Adjusted PR and 95% CI	p	Model 2** Adjusted PR and 95% CI	p
Number of teeth						
≥ 20 teeth	1.00		1.00		1.00	
< 20 teeth	1.10 (1.02–1.19)	0.01	1.10 (1.02–1.19)	0.01	1.09 (1.02–1.18)	0.02

p = p-value, Poisson regression. (*) adjusted through Poisson regression for: Model 1 - age, gender; Model 2 - age, gender, smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia.

Discussion

The results of this cross-sectional study confirmed the hypothesis that SROH status and number of teeth were significantly associated with CAB in this group of Brazilian patients. Most importantly, this association was independent of other traditional risk factors for CVD, such as age, gender, smoking, hypertension, diabetes and dyslipidemia. To our knowledge, this is one of the first studies to provide evidence of the connection between CAB and oral diseases based on the assessment of SROH status in combination with tooth loss. Nevertheless, inherent limitations of the study design do not allow inferences about causality concerning this association.

The present study evaluated CAB through the FS. Other studies assessed carotid and aortic intima-media thickness or aortic valve sclerosis,¹²⁻¹⁴ instead of luminal obstruction of the main coronary arteries quantified using the FS. Unlike other systems for evaluating the extent of CHD, the FS was specifically developed for the assessment of parietal AVD, regardless of the area of perfused myocardium through the stenosis.²²

Potential mechanisms that link oral infections to

atherogenesis are based on the role of periodontal pathogens and their products in the development of endothelial dysfunction, formation of fatty streaks and maturation of atherosclerotic plaques, with their rupture and vascular thrombosis.¹¹ Our results confirm previous findings in which periodontal disease,¹⁵ lesions of endodontic origin⁵ or tooth loss^{12-14,16} were significantly associated with AVD,¹²⁻¹⁴ atherogenic risk factors¹⁵ or cardiovascular events such as stroke¹⁶ and CHD.⁵ Nevertheless, other studies failed to find this association.^{17,26}

The methodologies of previous studies testing the association between oral health and CVD differed from that of the present study. A cohort study³ measured the mean bone loss and the probing pocket depth scores *per* tooth. In other studies, subjects received a periodontal examination⁴ or a periodontal microbiological evaluation,² and a carotid scan using high-resolution ultrasound was the method used to evaluate subclinical AVD. Importantly, there is extensive variability in the literature regarding definitions of the oral exposure, including salivary flow, reported periodontal disease, number of teeth, oral organisms, antibodies to oral organisms, and different periodontal disease parameters.¹

This study focused on the assessment of SROH and number of teeth, instead of investigating microbiological, clinical and radiographic parameters. The use of SROH measures provides relevant cost and time savings in large epidemiological surveys.^{19,21} SROH is a known Likert-type scale and previous studies have provided consistent evidence of the construct validity of this model.^{19,23}

Limitations of the SROH approach must be clarified. Self-perceived oral health was shown to be better in individuals with more teeth and recent dental treatment and worse in those with tooth mobility, coronal decay and medical problems.¹⁹ SROH measures showed valid estimates for variables such as number of teeth, fillings, root canal therapy and prosthesis, but was less accurate for the assessment of dental caries and periodontal disease.²⁰ In fact, it is known that self-perceived oral health is influenced not only by dental clinical oral status, but also by social and psychological issues.²⁷

This study includes self-perceived measures of

disease, not only related to dental variables, but also to medical cardiovascular risk factors. Diagnosis of chronic diseases by a physician would result in more reliable information regarding the presence of comorbidities. Although SROH is a known valid measure, the analysis would benefit from the inclusion of a detailed oral clinical evaluation. Unfortunately, such data were not collected due to hospital service characteristics. However, the significant correlation between SROH and number of teeth found here indicates that the accuracy of self-perceived oral measures was not divergent from the actual clinical findings in this sample.

Number of teeth is a surrogate variable commonly used to access history of periodontal disease. Most studies, however, do not consider that tooth loss may occur not only due to periodontitis, but also due to dental caries, endodontic infections or trauma. Periodontal disease is the main reason for tooth loss at the tooth level, but caries/endodontic disease is the most common cause of tooth loss at the individual level.²⁸ Tooth loss is one of the strongest populational oral health indicators, working as a “registry” of the history of both periodontal and endodontic diseases. Tooth loss is not only a biological process; it can also involve factors such as attitudes of patients and providers, access to care issues and dental care delivery systems.

The weak but statistically significant association between oral status and AVD estimated in this study may raise questions about the “statistical significance” *versus* its “clinical relevance”. In this study, the PR of classic risk factors for CVD were similar to those found for dental variables. The low but statistically significant PR do not affect the clinical relevance of these classic risk factors for CVD. The aim of our study was to test the hypothesis of the association rather than exploring its clinical relevance, which may only be considered after future evidence from longitudinal studies.

Interestingly, the correlation between oral diseases with AVD and CVD is apparent in different studies, irrespective of the variability in oral exposures and vascular outcomes. The present findings using SROH measures encourage future investigations of this association in large epidemiological longitudi-

nal studies, which would contribute to a better understanding of this multifactorial relationship.

Conclusion

SROH status and number of teeth were independently associated with CAB, measured by the FS, in a group of Brazilian patients, thus confirming the study hypothesis.

References

1. Beck JD, Offenbacher S. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2005 Nov;76(11 Suppl):2089-100.
2. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Sacco RL, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation.* 2005 Feb 8;111(5):576-82.
3. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996 Oct;67(10 Suppl):1123-37.
4. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Papapanou PN, et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke.* 2003 Sep;34(9):2120-5.
5. Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, Cai J, Kang S, Garcia RI, et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res.* 2006 Nov;85(11):996-1000.
6. Padilha DM, Hilgert JB, Hugo FN, Bos AJ, Ferrucci L. Number of teeth and mortality risk in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008 Jul;63(7):739-44.
7. Hayashi C, Viereck J, Hua N, Phinikaridou A, Madrigal AG, Gibson FC 3rd, et al. Porphyromonas gingivalis accelerates inflammatory atherosclerosis in the innominate artery of ApoE deficient mice. *Atherosclerosis.* 2011 Mar;215(1):52-9.
8. Guerrero M, Harjai K, Stone GW, Brodie B, Cox D, Boura J, et al. Usefulness of the presence of peripheral vascular disease in predicting mortality in acute myocardial infarction patients treated with primary angioplasty (from the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Database). *Am J Cardiol.* 2005 Sep 1;96(5):649-54.
9. Roquer J, Ois A, Rodriguez-Campello A, Gomis M, Munteis E, Jimenez-Conde J, et al. Atherosclerotic burden and early mortality in acute ischemic stroke. *Arch Neurol.* 2007 May;64(5):699-704.
10. Cotti E, Dessi C, Piras A, Mercurio G. Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. *Int J Cardiol.* 2011 Apr 1;148(1):4-10.
11. Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res.* 2010 Sep;89(9):879-902.
12. Chin UJ, Ji S, Lee SY, Ryu JJ, Lee JB, Shin C, et al. Relationship between tooth loss and carotid intima-media thickness in Korean adults. *J Adv Prosthodont.* 2010 Dec;2(4):122-7.
13. Castillo R, Fields A, Qureshi G, Saliccioli L, Kassotis J, Lazar JM. Relationship between aortic atherosclerosis and dental loss in an inner-city population. *Angiology.* 2009 Jun-Jul;60(3):346-50.
14. Völzke H, Schwahn C, Hummel A, Wolff B, Kleine V, Robinson DM, et al. Tooth loss is independently associated with the risk of acquired aortic valve sclerosis. *Am Heart J.* 2005;150(6):1198-203.
15. Furukawa T, Wakai K, Yamanouchi K, Oshida Y, Miyao M, Watanabe T, et al. Associations of periodontal damage and tooth loss with atherogenic factors among patients with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med.* 2007;46(17):1359-64.
16. You Z, Cushman M, Jenny NS, Howard G. Tooth loss, systemic inflammation, and prevalent stroke among participants in the reasons for geographic and racial difference in stroke (REGARDS) study. *Atherosclerosis.* 2009 Apr;203(2):615-9.
17. Tuominen R, Reunanen A, Paunio M, Paunio I, Aromaa A. Oral health indicators poorly predict coronary heart disease deaths. *J Dent Res.* 2003 Sep;82(9):713-8.
18. Douglass CW, Berlin J, Tennstedt S. The validity of self-reported oral health status in the elderly. *J Public Health Dent.* 1991 Fall;51(4):220-2.
19. Jones JA, Kressin NR, Spiro A 3rd, Randall CW, Miller DR, Hayes C, et al. Self-reported and clinical oral health in users of VA health care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Jan;56(1):M55-62.
20. Pitiphat W, Garcia RI, Douglass CW, Joshipura KJ. Validation of self-reported oral health measures. *J Public Health Dent.* 2002 Spring;62(2):122-8.
21. Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, Padilha DM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. Validity of self-reported history of endodontic treatment in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Endod.* 2012 May;38(5):589-93.

Acknowledgements

The authors thank Ms. Tatiana P. Galdino for assistance during data collection, Dr. Christiano Barcellos for the FS evaluations, and Dr. Mark A. Reynolds for reviewing the manuscript. This study was supported in part by the CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil, scholarship number 1433/11-3. The authors disclose any conflict of interest.

■ *Association between self-reported oral health, tooth loss and atherosclerotic burden*

22. Chagas P, Caramori P, Barcellos C, Galdino TP, Gomes I, Schwanke CH. Association of different anthropometric measures and indices with coronary atherosclerotic burden. *Arq Bras Cardiol.* 2011 Sep;97(5):397-401.
23. Gilbert GH, Duncan RP, Heft MW, Dolan TA, Vogel WB. Multidimensionality of oral health in dentate adults. *Med Care.* 1998 Jul;36(7):988-1001.
24. Javed F, Aziz EF, Nadkarni GN, Khan SA, Sabharwal MS, Malhan R, et al. The association of the Friesinger score and pulse pressure in an urban South Asian patient population: pulse pressure, an independent predictor of coronary artery disease. *J Am Soc Hypertens.* 2010 May-Jun;4(3):142-7.
25. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol.* 2003 Oct 20;3:21.
26. Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res.* 1996 Sep;75(9):1631-6.
27. Martins AB, Santos CM, Hilgert JB, Marchi RJ, Hugo FN, Padilha DMP. Resilience and self-perceived oral health: a hierarchical approach. *J Am Geriatr Soc.* 2011 Apr;59(4):725-31.
28. Phipps KR, Stevens VJ. Relative contribution of caries and periodontal disease in adult tooth loss for an HMO dental population. *J Public Health Dent.* 1995 Fall;55(4):250-2.

Artigo 4 - Gomes, M. S., F. N. Hugo, et al. Validity of Self-reported History of Endodontic Treatment in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Endod, v.38, n.5, May, p.589-93. 2012.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os enfoques de maior relevância atinentes à discussão dos resultados dos quatro artigos que compõe esta tese, bem como os principais debates acerca de aspectos metodológicos, as limitações de cada estudo, o confronto dos resultados com os achados já existentes na literatura, as possíveis repercussões clínicas e as perspectivas para futuras pesquisas na área, encontram-se já bem documentados nos respectivos capítulos de discussão destes artigos. Desse modo, parece-nos desnecessário simplesmente repeti-los aqui em outro idioma. Destarte, reserva-se para este segmento da tese a exposição de algumas reflexões complementares e desdobramentos que permeiam o assunto em tela.

É possível assumir que esta tese contribuiu para a construção do conhecimento na área a partir da revelação de quatro achados que representam enfoques de inovação no estudo do tema. Primeiro, através da realização da revisão sistemática e meta-análise (Artigo 1) (Gomes, Blattner *et al.*, 2013), foi possível organizar a evidência disponível na literatura quanto ao potencial da PA em causar repercussão inflamatória em nível sistêmico. Este parece ter sido um passo importante que, além de apontar as limitações metodológicas da evidência até aqui disponível, alicerça a plausibilidade biológica que embasa os estudos sobre a associação entre lesões de origem endodôntica e desfechos sistêmicos. Segundo, esta tese aponta a carência de estudos epidemiológicos acerca da associação entre variáveis endodônticas e desfechos cardiovasculares, identificando que há apenas um estudo longitudinal (Caplan, Chasen *et al.*, 2006) avaliando clínica e radiograficamente a PA e sua relação com o desenvolvimento de DCV. Assim, esta tese disponibiliza o segundo estudo longitudinal sobre o tema (Artigo 2) e inclui a avaliação de mortalidade por ECV, com resultados que confirmam uma associação positiva e independente entre indivíduos com um maior número de dentes com TE e/ou PA (EB ou carga endodôntica) e ECV incidentes. Terceiro, esta tese apresenta um estudo transversal com pacientes examinados em Porto Alegre-RS (Artigo 3) (Gomes, Chagas *et al.*, 2012), onde foi possível observar uma associação significativa e independente entre perda dentária, estado ruim de SROH e um aumento na CAB, sugerindo que a associação entre doenças crônicas bucais e aterosclerose possa também estar presente entre indivíduos do sul do Brasil. E quarto, a presente tese identifica que dos poucos estudos epidemiológicos que existem sobre a associação entre PA e DCV, dois (Joshipura, Pitiphat *et al.*, 2006; Caplan, Pankow *et al.*, 2009) utilizaram medidas de auto-relato de TE como variável sub-rogada da presença de inflamação pulpar e/ou PA. Entretanto, até o momento não havia estudos acerca da validação do auto-relato de TE como método de prever a presença de PA. Assim, esta tese apresenta um estudo inédito de validação (Artigo 4) (Gomes, Hugo, Hilgert, Padilha *et al.*, 2012) do auto-relato de TE, cujos resultados apontam que este método possui acurácia

para prever a presença de TE, porém apresenta pouca capacidade para identificar a presença de PA visível radiograficamente. Assim, a aplicação deste método em futuros estudos epidemiológicos de larga-escala como forma sub-rogada de avaliar PA deve ser vista com cautela.

Nas duas últimas décadas, houve um incremento substancial no volume de estudos investigando a associação entre saúde bucal e desfechos sistêmicos. De um modo geral, a evidência até aqui disponível parece apontar para uma relação positiva entre boas condições de saúde bucal e um bom estado geral de saúde. Um longo caminho de pesquisa parece ser ainda necessário nesta área, a fim de elucidar os mecanismos microbiológicos, imunitários e genéticos envolvidos nesta associação, bem como diferenciar o grau de influência das diferentes patologias bucais em relação a diferentes desfechos sistêmicos e definir se esta possível associação é realmente causal ou simplesmente casual. Parece-nos oportuno também corroborar com a opinião de que o uso da terminologia "relação entre doenças bucais e doenças sistêmicas" possa ser inadequado. A expressão "relação entre doenças bucais e *outras* doenças sistêmicas" (Rösing, 2013), sem excluir a boca do restante do organismo e considerando a integralidade da atenção em saúde, parece-nos mais apropriada e coerente do ponto de vista científico e também sob o prisma assistencial.

No que tange à Endodontia, a Tabela 2 do capítulo de Revisão da Literatura desta tese evidencia que, dos poucos estudos abordando a associação entre variáveis endodônticas e DCV publicados até o momento, a quase totalidade encontra resultados significativos. Os resultados do Artigo 1 (Gomes, Blattner *et al.*, 2013) desta tese reforçam a plausibilidade biológica desta associação, particularmente quanto ao mecanismo inflamatório que predispõe à aterosclerose e DCV decorrentes. Os resultados do Artigo 2 também vão ao encontro dos achados pré-existentes na literatura, evidenciando uma associação independente e um gradiente de associação positivo na relação entre variáveis endodônticas e risco cardiovascular. Desse modo, com base na evidência até aqui disponível, a PA parece cumprir alguns pré-requisitos que definem os fatores de risco cardiovascular tradicionais (Mackay, Mensah *et al.*, 2004), como possuir uma alta prevalência em diferentes populações e apresentar um impacto independente e significativo no risco de desenvolvimento de DCV.

Entretanto, neste momento parece-nos necessária uma breve contextualização acerca do termo "fator de risco". O conceito de predisposição ao risco a uma enfermidade tornou-se largamente utilizado na década de 1960, e o termo "fator de risco" vem sendo utilizado desde então para referir a probabilidade aumentada de ocorrência de um desfecho frente a um fator de exposição. O Dicionário de Epidemiologia (Last, Spasoff *et al.*, 2001) define um fator de risco como "um aspecto comportamental ou ligado ao estilo de vida, uma exposição ambiental adquirida, ou uma característica de nascença, que com base na

evidência epidemiológica, esteja associada com uma condição de saúde/doença que seja importante prevenir". Inúmeros conceitos complementares tem sido propostos. Uma terminologia apresentada por um pesquisador da área de Odontologia (Beck, 1998) nos parece interessante, pois distingue entre diferentes graus de evidência: **fator de risco** incluiria aqueles fatores para os quais existe forte evidência de associação, geralmente oriunda de estudos longitudinais; já o termo **indicador de risco** se aplicaria aos fatores com forte associação ao desfecho em análise, porém cuja evidência está baseada em estudos transversais ou de caso-controle. Portanto, em tese uma intervenção para tratamento da doença considerada como desfecho deve visar os fatores de risco, pois pode diminuir a probabilidade de ocorrência da doença. Nesta perspectiva, é importante notar que um indicador de risco não possui uma relação de causalidade com a condição de desfecho que possa ser confirmada em estudos longitudinais, sendo portanto denominado de **preditor de risco**, sugerindo que existe uma correlação forte com o desfecho porém sem especificamente causar o desfecho. A principal utilidade de um preditor de risco é estabelecer ou identificar grupos de indivíduos com uma chance maior de desenvolver a doença tida como desfecho (Beck, 1998).

A identificação de um possível novo fator de risco não implica, necessariamente, em justificativa para mudanças imediatas na conduta clínica (Stampfer, Ridker *et al.*, 2004). Se uma possível exposição de risco (por exemplo, PA) está associada com a ocorrência de uma doença (por exemplo, DCV), mas não caracteriza-se como fator causal, então alterar o curso desta exposição (preditor de risco) pode não ter impacto algum sobre a doença de desfecho. Portanto, a eficácia das intervenções de tratamento da PA precisa ser avaliada em ensaios prospectivos controlados e que avaliem exposições e desfechos clínicos reais, evitando-se o uso de variáveis sub-rogadas.

Assim, torna-se importante, neste momento, mencionar os clássicos critérios de julgamento de causalidade propostos por Bradford-Hill (Hill, 1965), aplicando-os ao conhecimento até aqui existente acerca da associação entre PA e DCV. Portanto, no que tange à "temporalidade" ou "sequencia cronológica", a exposição (PA) parece preceder o desfecho (DCV) nos estudos longitudinais até aqui disponíveis (Caplan, Chasen *et al.*, 2006; Joshipura, Pitiphat *et al.*, 2006), incluindo os resultados apresentados no Artigo 2 desta tese. Já quanto ao critério de "força da associação", as estimativas de risco até aqui existentes mostram valores entre 1,5 e 2,0 (por exemplo, no Artigo 2 desta tese o RR ajustado foi de 1,77), e de acordo com Bradford-Hill (Hill, 1965) os fatores de risco causais usualmente apresentam estimativas de risco com valores iguais ou superiores a 2,0. Quanto ao "gradiente biológico" ou "relação dose-resposta", o critério clássico admite que quanto maior o gradiente de exposição, maior é a incidência do desfecho; neste aspecto, os resultados apresentados pela variável EB no Artigo 2 sugerem confirmação desta relação.

Outro critério diz respeito à "consistência", ou seja, a capacidade de se verificar a mesma associação em diversos estudos em diferentes populações; neste particular, os únicos resultados disponíveis testando a associação entre PA e DCV são oriundos de estudos com populações norte-americanas, havendo clara necessidade do desenvolvimento de novos estudos em populações diversas; no Artigo 3 (Gomes, Chagas *et al.*, 2012) desta tese, ainda que não tenham sido avaliadas especificamente variáveis endodônticas, os resultados sugerem que a associação entre doenças crônicas bucais e CAB possa estar também presente entre indivíduos do sul do Brasil. No que se refere aos critérios de "coerência" e "plausibilidade", parece que as evidências já expostas no capítulo de Revisão da Literatura apontam positivamente para um sentido biológico da associação entre PA, DP e DCV, ainda que novos estudos no campo da biologia molecular, da microbiologia, da genética e da imunologia sejam imprescindíveis a fim de elucidar os possíveis mecanismos relacionados a esta associação. Já quanto ao critério de "analogia", pode se referir que a associação entre PA e DCV é análoga à associação previamente descrita entre DP e DCV, dada a marcante similaridade entre os possíveis mecanismos etiopatogênicos e microbiológicos que unem a PA e a DP às DCV. O critério de "especificidade" carece de confirmação, já que frente aos resultados dos estudos até aqui disponíveis, não é possível detectar uma associação negativa entre PA e DCV na ausência da exposição (PA); devido à natureza multifatorial da DCV, mesmo indivíduos sem experiência de PA podem vir a apresentar DCV. Um dos critérios de julgamento causal mais importantes diz respeito ao "tratamento", ou seja, quando um fator de risco cardiovascular é de fato causal, então o tratamento da doença de exposição oferece redução no risco cardiovascular; neste importante aspecto, não é possível confirmar ou rejeitar a PA como fator de risco causal das DCV, uma vez que até este momento não existem estudos testando esta assertiva.

Desse modo, para que a PA seja definitivamente estabelecida ou rejeitada como um novo fator de risco cardiovascular, faz-se imprescindível o desenvolvimento de estudos prospectivos de intervenção, adequadamente controlados, testando a hipótese de que a cura da PA (preferencialmente através da realização do TE) possa, de fato, contribuir de forma independente e significativa na redução do risco cardiovascular. Qualquer que seja a magnitude da influência da PA sobre as DCV, a simples existência de indícios da possível inter-relação entre elas já é suficiente para tornar o tema de grande importância para a saúde pública e fomentar sua maior exploração.

Cabe aqui fazer um paralelo a uma interessante discussão anteriormente levantada por Rösing e colaboradores (Rösing, Haas *et al.*, 2007) em relação à DP. Se a relação entre PA e DCV for mesmo causal e não apenas casual, então a abordagem terapêutica e os critérios de sucesso do TE até agora utilizados poderão vir a ser revistos. Ou seja, se a PA estiver de fato contribuindo para a causa de aterosclerose, DAC, AVC, morte por ECV,

então o objetivo do tratamento passa a ser o controle radical da infecção e não mais a simples manutenção funcional do dente. De modo similar, os períodos tidos atualmente como aceitáveis para o acompanhamento do reparo de lesões periapicais assintomáticas podem vir a ser significativamente reduzidos. Possivelmente, alternativas terapêuticas como o uso de antibióticos sistêmicos e mesmo a extração de dentes com prognóstico duvidoso podem vir a ser mais frequentemente indicadas caso estudos futuros venham a confirmar uma associação causal entre PA e DCV.

Seguindo esta mesma linha de reflexão, é possível perceber que em boa parte dos estudos da Tabela 2 do capítulo de Revisão de Literatura, a presença de TE - detectada através de exames radiográficos ou através de auto-relato - é utilizada como uma variável sub-rogada da possível presença de PA. Uma interpretação precipitada e distorcida dos resultados daqueles estudos, oriunda da simples observação que "pacientes que se submetem a um maior número de TE possuem mais risco de desenvolver ECV" poderia concluir, equivocadamente, que a realização de procedimentos endodônticos confere aumento no risco cardiovascular e, portanto, exodontias profiláticas seriam mais indicadas do que a terapia endodôntica. Entretanto, essa linha de escólio desconsidera aspectos importantes relativos à terapia endodôntica. É preciso esclarecer que a plausibilidade biológica por trás da associação "Endodontia x DCV" baseia-se na presença de PA, considerando todos aspectos relativos a etiopatogenia desta doença, e não na condução do procedimento endodôntico *per se*. Ainda, o tratamento da PA, realizado através da terapia endodôntica não cirúrgica, possui índices de sucesso assaz elevados, atingindo níveis de cura radiográfica completa ou parcial em torno de 85% dos casos e índices de manutenção funcional dos dentes envolvidos acima dos 90% (Fouad, 2009). Desse modo, está claro que a terapia endodôntica, quando conduzida dentro dos padrões técnicos e biológicos estabelecidos, contribui significativamente na redução do fator de exposição - a PA. A Endodontia desempenha um papel importante e insubstituível na manutenção do bom estado de saúde bucal, visto que é capaz de reduzir ou eliminar infecções, controlar e suprimir a dor e, em última análise, preservar a dentição natural.

Outra consideração importante diz respeito ao fato de que as DCV e a PA possuem diversos fatores de risco em comum, dentre os quais nível socioeconômico, dieta, gênero masculino, fumo, diabetes, entre outros. Por exemplo, indivíduos fumantes possuem risco aproximadamente duas (Mackay, Mensah *et al.*, 2004) e oito (Lopez-Lopez, Jane-Salas *et al.*, 2012; Celeste e Gomes, 2013) vezes maior de ter DCV e PA, respectivamente. Também é preciso mencionar que os fatores de risco frequentemente agrupam-se nos mesmos indivíduos ou grupos de indivíduos, que podem ser beneficiados com uma abordagem preventiva aos fatores de risco comuns. Portanto, se uma estratégia for voltada para a redução do hábito de fumar, tanto DCV quanto PA estarão sendo beneficiadas. Logo, uma

abordagem preventiva integral, baseada na intervenção a fatores de risco comuns entre a PA e as DCV parece ser o mais apropriado quando se pretende a redução destas doenças no âmbito populacional.

Além disso, parece interessante mencionar que recentemente a Associação Americana de Cardiologia publicou estudo (Lockhart, Bolger *et al.*, 2012) referindo que há evidências científicas que sustentam a associação entre DP e DCV, porém não há evidência suficiente para sustentar a DP como um fator causal das DCV. Os autores reforçam a ideia que DCV e DP ocorrem com frequência nos mesmos indivíduos devido ao fato de compartilharem os mesmos fatores de risco, como fumo, idade e diabetes. Curiosamente, nenhuma referência é feita nesta importante publicação quanto ao possível papel da PA como preditor ou fator de risco cardiovascular.

Neste particular, é compreensível que a literatura médica esteja bem mais familiarizada com os possíveis efeitos sistêmicos da DP do que com aqueles oriundos da PA, já que o tempo e o volume de estudos na área de Periodontia são expressivamente maiores. Entretanto, faz-se necessária uma consideração de grande relevância quanto à metodologia empregada na imensa maioria dos estudos que investigaram a associação entre DCV e DP até hoje: estes estudos usualmente ignoram a presença da PA ou outras covariáveis endodônticas como potenciais fatores de confundimento ao rodarem modelos de análise multivariada. Tanto entre participantes do BLSA quanto em outras populações, há forte correlação entre DP e variáveis endodônticas (PA, TE, EB). Ou seja, existe uma forte tendência de que indivíduos com DP moderada ou avançada também tenham um maior número de dentes com lesões de origem endodôntica. Assim, ao desconsiderar a covariável PA para fins de análise multivariada, os estudos acabam por atribuir exclusivamente à DP os efeitos encontrados sobre o desfecho sistêmico estudado. Essa premissa, entretanto, tem sido ignorada até hoje, originando importante potencial de viés de confundimento nos resultados até aqui obtidos.

Assim, com base na evidência disponível - incluindo os resultados desta tese -, sugerindo que a PA está associada de forma independente a DCV, mesmo após ajuste para covariáveis periodontais, parece pertinente revisitar o conhecimento gerado até aqui na área da Periodontia Médica, desenvolvendo a partir de agora estudos que ajustem a variável de exposição DP para covariáveis eminentemente endodônticas, em especial a PA, ao menos sempre que o desfecho for relacionado a DCV.

Outro aspecto significativo diz respeito à utilização da variável perda dentária, que representa um dos indicadores populacionais mais poderosos de saúde bucal. Em muitos estudos epidemiológicos consagrados da área de Periodontia, perda dentária tem sido considerada como um marcador sub-rogado da experiência passada de DP (Desvarieux, Demmer *et al.*, 2003; Desvarieux, Schwahn *et al.*, 2004). Esta assertiva encontra certo

respaldo na etiopatogenia e no curso natural da DP, cujos estágios mais avançados levam a perda do elemento dentário. Entretanto, a plausibilidade do uso da variável perda dentária como indicativo de DP progressiva é apenas parcial. A maioria dos estudos não considera que a perda dentária pode ocorrer não apenas devido à DP, mas também em decorrência de cárie, infecções endodônticas ou mesmo trauma. É necessário considerar que as principais causas de perda dentária são cárie com envolvimento endodôntico e DP (Phipps e Stevens, 1995). Na realidade, o estudo de Phipps e Stevens (1995) mostrou que a DP é a principal causa de perda dentária quando a análise se restringe ao nível dentário, porém a cárie com envolvimento endodôntico é a causa mais prevalente de perda dentária em análises ao nível do indivíduo (Phipps e Stevens, 1995). Assim, os estudos que encontram associação entre perda dentária e desfechos sistêmicos e atribuem o efeito da perda dentária exclusivamente à DP, podem estar sujeitos a um fator de confundimento importante relacionado às variáveis endodônticas.

Além disso, a perda dentária não é resultado apenas de processos patológicos bucais, mas também um reflexo de fatores comportamentais, bem como fatores ligados ao acesso e às características dos serviços de saúde existentes (Gomes, Chagas *et al.*, 2012). Desse modo, quando se pretende analisar o efeito isolado da DP, da PA ou de outras variáveis endodônticas ou bucais sobre desfechos sistêmicos, é preciso, idealmente, buscar parâmetros clínicos, laboratoriais ou radiográficos de mensuração direta destas exposições, ao invés de utilizar a contagem do número de dentes perdidos, que fornece o histórico geral de doenças bucais progressivas de modo sub-rogado e indiscriminado.

O método mais acurado e atual para o diagnóstico da PA é a tomografia Cone Beam (Estrela, Bueno *et al.*, 2008), que permite a mensuração do volume de reabsorção óssea das lesões periapicais (Esposito, Huybrechts *et al.*, 2013). Este método de diagnóstico por imagem da PA poderá e deverá ser utilizado em futuros estudos que avaliem a associação entre PA e desfechos sistêmicos. A tomografia Cone Beam não era um método disponível na época em que os dados odontológicos do BLSA foram coletados. O diagnóstico da PA naquela população foi baseado em radiografias panorâmicas, cujas principais vantagens e limitações já foram discutidas nos Artigos 2 e 4. Ainda assim, cabe destacar que no clássico estudo de Mattila e colaboradores (Mattila, Nieminen *et al.*, 1989), houve correlação entre as avaliações de saúde bucal baseadas no exame radiográfico panorâmico e os dados clínicos, com valores de *P* muito semelhantes na associação com o desfecho IAM.

No que se refere ao estudo dos efeitos isolados da PA frente a desfechos cardiovasculares, torna-se interessante observar que no Artigo 2 desta tese, os resultados sugerem, além de uma associação independente, também um gradiente positivo na associação entre EB e ECV incidentes (efeito de EB=0 < efeito de EB=1-2 < efeito de EB=3+). Dos 37 indivíduos com EB≥3, 13 (35.1%) desenvolveram ECV. Dentre estes 13

participantes, 9 (69.2%) eram homens, 9 (69.2%) tinham mais de 60 anos, 10 (76.9%) eram fumantes ou ex-fumantes, 8 (61.5%) apresentavam sobrepeso ou eram obesos e 9 (69.2%) eram hipertensos, enquanto que apenas 6 (46.2%) tinham PD e somente 4 (30.8%) tinham menos de 20 dentes em boca. Também dentre os 13 indivíduos com $EB \geq 3$, 6 (46.2%) apresentaram incidência de angina, 4 (30.8%) tiveram MI incidente, um (7.7%) apresentou angina e MI incidentes e 4 (30.8%) morreram em decorrência de DCV. Estes achados são compatíveis com a possível existência de uma relação de causalidade, ainda que estudos de intervenção sejam necessários para estabelecer uma conclusão definitiva.

Outro aspecto metodológico de interesse diz respeito ao tipo de abordagem estatística empregada no Artigo 2. Na publicação dos resultados preliminares deste estudo (Gomes, Hugo, Hilgert, Grecca *et al.*, 2012), a partir de uma amostra reduzida, foi utilizada uma análise através da regressão de Cox, a fim de estimar a relação entre as variáveis endodônticas na linha de base e o tempo para o desenvolvimento dos ECV. Já no Artigo 2 desta tese, optou-se por calcular os RR a partir da regressão de Poisson com variação robusta, já que mais importante do que o tempo para o ECV é saber se o ECV efetivamente ocorreu ou não durante o período de acompanhamento. De modo importante, cabe ressaltar que a associação entre EB e ECV foi estatisticamente confirmada independentemente da abordagem estatística empregada.

O papel da PA crônica no desenvolvimento de desfechos sistêmicos adversos não foi totalmente explorado; dessa forma, pacientes e profissionais carecem de conhecimentos potencialmente importantes acerca dos riscos para a saúde geral em pacientes portadores de infecção endodôntica e PA (Caplan, Chasen *et al.*, 2006). Embora a teoria da infecção focal seja ainda controversa, em função da falta de evidências sobre a relação de causa e efeito entre as infecções bucais e a saúde geral (Siqueira, 2002; Barnett, 2006), a PA pode ser considerada como um potencial fator contribuinte para o desenvolvimento de uma variedade de doenças sistêmicas importantes, particularmente as DCV, e mais pesquisas clínicas são necessárias nesta área (Slots, 1998; Bergholtz e Spangberg, 2004).

Dos poucos estudos epidemiológicos existentes acerca da associação entre variáveis endodônticas e desordens sistêmicas, todos têm como desfecho a doença cardiovascular (Tabela 2 da Revisão da Literatura). Dessa forma, até o presente momento, a literatura não apresenta nenhum estudo capaz de testar a hipótese de associação entre PA e outros desfechos sistêmicos igualmente importantes, como outros tipos de doenças crônicas não transmissíveis. Os dados do BLSA coletados durante o desenvolvimento desta tese permitirão também a análise da relação entre variáveis endodônticas e síndrome metabólica, bem como PA e doença pulmonar obstrutiva crônica, ambos projetos já em andamento e com previsão de conclusão para breve.

Esta carência de estudos com abordagem epidemiológica e que foquem na associação das variáveis endodônticas com desfechos sistêmicos chama a atenção. A área de Endodontia esteve tradicionalmente ocupada com estudos de técnicas e materiais, possivelmente como uma decorrência natural da altíssima complexidade exigida pelas manobras clínicas da terapia endodôntica, que opera num dos ambientes anatômicos mais desafiadores de todo o organismo humano, o sistema de canais radiculares. A Endodontia também evoluiu muito nos aspectos biológicos e microbiológicos, porém na maioria das vezes através do desenvolvimento de estudos com modelos laboratoriais ou animais. Portanto, parece que a Endodontia ainda pode evoluir bastante no campo epidemiológico, familiarizando-se com as diferentes abordagens e estratégias de análise, suas vantagens e limitações. Neste particular, o estudo de revisão de Caplan (Caplan, 2004) é esclarecedor. Felizmente, nos últimos anos tem sido possível observar um número maior de publicações que fazem uso de estratégias epidemiológicas na área de Endodontia, como por exemplo a associação com fatores de exposição como o fumo (Lopez-Lopez, Jane-Salas *et al.*, 2012) ou em análises de fatores clínicos que impactam no sucesso da terapia (Ng, Mann *et al.*, 2007; 2008).

Ainda assim, em Endodontia a pouca familiaridade com as peculiaridades dos desenhos de estudos epidemiológicos e, principalmente, com as formas mais adequadas de abordagem estatística e seu entendimento, podem representar certa dificuldade para o correto desenvolvimento e interpretação dos resultados oriundos destes estudos. A título de ilustração, citamos um exemplo observado durante a realização desta tese, quando um interessante artigo de caso-controle (Lopez-Lopez, Jane-Salas *et al.*, 2012) foi publicado no jornal de maior impacto da área de Endodontia no mundo, mesmo utilizando abordagem estatística com considerável potencial de viés. Na oportunidade, formalizamos esta observação através do envio de uma carta ao editor, devidamente respondida pelos autores e publicada recentemente (Celeste e Gomes, 2013). Acreditamos que a Endodontia pode se beneficiar de discussões epidemiológicas neste nível, aliás uma prática comum em periódicos da área médica.

Em recente publicação da OMS (Mendis, Puska *et al.*, 2011), é feita referência à crescente preocupação com as mortes prematuras decorrentes de DCV e outras doenças crônicas não transmissíveis, que reduzem a produtividade, dificultando o crescimento econômico e impondo um desafio social significativo em muitos países. Na referida divulgação, a OMS também pontua que todas intervenções eficazes visando a redução de mortes por ECV são, em última análise, excelentes investimentos econômicos. Portanto, identificar a PA como um possível novo fator de risco (ou preditor de risco?) para DCV, bem como preveni-la e tratá-la adequadamente, pode representar um ganho individual e social muito além da redução de perda dentária e dos benefícios à saúde bucal.

Neste sentido, faz-se ainda mais importante oportunizar aos indivíduos e populações uma atenção em saúde na área de Endodontia que apresente a mais alta qualidade. São muitos os objetivos destes serviços: prevenir a infecção pulpar, seja através da prevenção à cárie, prevenção ao trauma dentário, e através do adequado manejo clínico da dentina durante os procedimentos restauradores; limitar e controlar a ocorrência de dor pulpar e/ou periapical como fonte de desconforto e falta ao trabalho; eliminar a infecção do sistema de canais radiculares e prevenir sua recorrência, através da realização da terapia endodôntica (Fouad, 2009).

Finalmente, ainda que o interesse pelo estudo da associação entre doenças bucais e desordens sistêmicas exista há mais de um século, esta área do conhecimento parece estar ainda em sua infância, particularmente no caso das lesões de origem endodôntica. Mais dados oriundos de estudos epidemiológicos em diferentes populações se fazem necessários. Atenção especial deve ser dedicada ao aprimoramento dos modelos de estudo, tanto na esfera clínica e epidemiológica quanto nos modelos animais e laboratoriais, a fim de identificar de forma mais detalhada os mecanismos patogênicos envolvidos nesta possível associação, assim como elucidar o papel dos microrganismos endodônticos, dos fatores imunitários relacionados e o impacto individual das principais doenças bucais - particularmente DP e PA - sobre a saúde geral dos indivíduos e populações.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abegunde, D. O., C. D. Mathers, *et al.* The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. Lancet, v.370, n.9603, Dec 8, p.1929-38. 2007.

Allard, U. e S. Palmqvist. A radiographic survey of periapical conditions in elderly people in a Swedish county population. Endod Dent Traumatol, v.2, n.3, Jun, p.103-8. 1986.

Alwan, A., D. R. Maclean, *et al.* Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. Lancet, v.376, n.9755, Nov 27, p.1861-8. 2010.

Amabile, N., G. Susini, *et al.* Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. J Intern Med, v.263, n.6, Jun, p.644-52. 2008.

Andriankaja, O. M., S. P. Barros, *et al.* Levels of serum interleukin (IL)-6 and gingival crevicular fluid of IL-1beta and prostaglandin E(2) among non-smoking subjects with gingivitis and type 2 diabetes. J Periodontol, v.80, n.2, Feb, p.307-16. 2009.

Bahekar, A. A., S. Singh, *et al.* The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. Am Heart J, v.154, n.5, Nov, p.830-7. 2007.

Barnett, M. L. The oral-systemic disease connection. An update for the practicing dentist. J Am Dent Assoc, v.137 Suppl, Oct, p.5S-6S. 2006.

Bate, A. L., J. K. Ma, *et al.* Detection of bacterial virulence genes associated with infective endocarditis in infected root canals. Int Endod J, v.33, n.3, May, p.194-203. 2000.

Baumgartner, J. C., J. P. Heggers, *et al.* The incidence of bacteremias related to endodontic procedures. I. Nonsurgical endodontics. J Endod, v.2, n.5, May, p.135-40. 1976.

Beck, J., R. Garcia, *et al.* Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol, v.67, n.10 Suppl, Oct, p.1123-37. 1996.

Beck, J. D. Risk revisited. Community Dent Oral Epidemiol, v.26, n.4, Aug, p.220-5. 1998.

Beck, J. D. e S. Offenbacher. Systemic effects of periodontitis: epidemiology of periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol, v.76, n.11 Suppl, Nov, p.2089-100. 2005.

Bender, I. B., S. Seltzer, *et al.* The incidence of bacteremia in endodontic manipulation: preliminary report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, v.13, Mar, p.353-60. 1960.

Bergenholtz, G. e L. Spangberg. Controversies in Endodontics. Crit Rev Oral Biol Med, v.15, n.2, p.99-114. 2004.

Bergstrom, J., S. Eliasson, *et al.* Periapical status in subjects with regular dental care habits. Community Dent Oral Epidemiol, v.15, n.4, Aug, p.236-9. 1987.

- Billings, F. Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis. Arch Intern Med, v.9, p.484-498. 1912.
- Bonapart, I. E., H. P. Stevens, *et al.* Rare complications of an odontogenic abscess: mediastinitis, thoracic empyema and cardiac tamponade. J Oral Maxillofac Surg, v.53, n.5, May, p.610-3. 1995.
- Buckley, M. e L. S. V. Spångberg. The prevalence and technical standard of endodontic treatment in an American sub-population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endodo, v.79, p.92-100. 1995.
- Buttke, T. M., G. Shipper, *et al.* C-reactive protein and serum amyloid A in a canine model of chronic apical periodontitis. J Endod, v.31, n.10, Oct, p.728-32. 2005.
- Caplan, D. J. Epidemiologic issues in studies of association between apical periodontitis and systemic health. Endod Topics, v.8, p.15-35. 2004.
- Caplan, D. J., J. B. Chasen, *et al.* Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. J Dent Res, v.85, n.11, Nov, p.996-1000. 2006.
- Caplan, D. J., J. S. Pankow, *et al.* The relationship between self-reported history of endodontic therapy and coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Am Dent Assoc, v.140, n.8, Aug, p.1004-12. 2009.
- Castillo, R., A. Fields, *et al.* Relationship between aortic atherosclerosis and dental loss in an inner-city population. Angiology, v.60, n.3, Jun-Jul, p.346-50. 2009.
- Cavrini, F., V. Sambri, *et al.* Molecular detection of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in carotid and aortic atheromatous plaques by FISH: report of two cases. J Med Microbiol, v.54, n.Pt 1, Jan, p.93-6. 2005.
- Celeste, R. K. e M. S. Gomes. Association between apical periodontitis and smoking. J Endod, v.39, n.2, Feb, p.157. 2013.
- Chin, U. J., S. Ji, *et al.* Relationship between tooth loss and carotid intima-media thickness in Korean adults. J Adv Prosthodont, v.2, n.4, Dec, p.122-7. 2010.
- Chou, H. H., H. Yumoto, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* fimbria-dependent activation of inflammatory genes in human aortic endothelial cells. Infect Immun, v.73, n.9, Sep, p.5367-78. 2005.
- Corson, M. A., K. P. Postlethwaite, *et al.* Are dental infections a cause of brain abscess? Case report and review of the literature. Oral Dis, v.7, n.1, Jan, p.61-5. 2001.
- Cotti, E., C. Dessi, *et al.* Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. J Endod, v.37, n.12, Dec, p.1624-9. 2011.
- _____. Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. Int J Cardiol, v.148, n.1, Apr 1, p.4-10. 2011.

- Dawber, T. R., W. B. Kannel, *et al.* Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study. Am J Public Health Nations Health, v.49, Oct, p.1349-56. 1959.
- De Cleen, M. J., A. H. Schuurs, *et al.* Periapical status and prevalence of endodontic treatment in an adult Dutch population. Int Endod J, v.26, n.2, Mar, p.112-9. 1993.
- De Moor, R. J., G. M. Hommez, *et al.* Periapical health related to the quality of root canal treatment in a Belgian population. Int Endod J, v.33, n.2, Mar, p.113-20. 2000.
- Debelian, G. J., I. Olsen, *et al.* Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. Endod Dent Traumatol, v.11, n.3, Jun, p.142-9. 1995.
- _____. Anaerobic bacteremia and fungemia in patients undergoing endodontic therapy: an overview. Ann Periodontol, v.3, n.1, Jul, p.281-7. 1998.
- Destefano, F., R. F. Anda, *et al.* Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ, v.306, n.6879, Mar 13, p.688-91. 1993.
- Desvarieux, M., R. T. Demmer, *et al.* Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). Stroke, v.34, n.9, Sep, p.2120-5. 2003.
- _____. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). Circulation, v.111, n.5, Feb 8, p.576-82. 2005.
- Desvarieux, M., C. Schwahn, *et al.* Gender differences in the relationship between periodontal disease, tooth loss, and atherosclerosis. Stroke, v.35, n.9, Sep, p.2029-35. 2004.
- Dietrich, T., P. Sharma, *et al.* The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. J Clin Periodontol, v.40 Suppl 14, Apr, p.S70-84. 2013.
- Dorn, B. R., L. J. Harris, *et al.* Invasion of vascular cells in vitro by *Porphyromonas endodontalis*. Int Endod J, v.35, n.4, Apr, p.366-71. 2002.
- Douglass, C. W., J. Berlin, *et al.* The validity of self-reported oral health status in the elderly. J Public Health Dent, v.51, n.4, Fall, p.220-2. 1991.
- Eckerbom, M., L. Flygare, *et al.* A 20-year follow-up study of endodontic variables and apical status in a Swedish population. Int Endod J, v.40, n.12, Dec, p.940-8. 2007.
- Eke, P. I., B. A. Dye, *et al.* Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. J Dent Res, v.91, n.10, Oct, p.914-20. 2012.
- Eriksen, H. M., G. P. Berset, *et al.* Changes in endodontic status 1973-1993 among 35-year-olds in Oslo, Norway. Int Endod J, v.28, n.3, May, p.129-32. 1995.
- Eriksen, H. M. e E. Bjertness. Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in middle-aged adults in Norway. Endod Dent Traumatol, v.7, n.1, Feb, p.1-4. 1991.

- Eriksen, H. M., E. Bjertness, *et al.* Prevalence and quality of endodontic treatment in an urban adult population in Norway. Endod Dent Traumatol, v.4, n.3, Jun, p.122-6. 1988.
- Esposito, S. A., B. Huybrechts, *et al.* A Novel Method to Estimate the Volume of Bone Defects Using Cone-Beam Computed Tomography: An *In Vitro* Study. J Endod, v.(in press). 2013.
- Estrela, C., M. R. Bueno, *et al.* Accuracy of cone beam computed tomography and panoramic and periapical radiography for detection of apical periodontitis. J Endod, v.34, n.3, Mar, p.273-9. 2008.
- Feres, M. e L. C. Figueiredo. Da infecção focal à medicina periodontal. R Periodontia, v.17, n.2, p.14-20. 2007.
- Ferrucci, L. The Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA): a 50-year-long journey and plans for the future. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, v.63, n.12, Dec, p.1416-9. 2008.
- Fouad, A. F. Endodontic microbiology. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell. 2009. xi, 352 p. p.
- Fouad, A. F., R. E. Walton, *et al.* Induced periapical lesions in ferret canines: histologic and radiographic evaluation. Endod Dent Traumatol, v.8, n.2, Apr, p.56-62. 1992.
- Friedewald, V. E., K. S. Kornman, *et al.* The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. J Periodontol, v.80, n.7, Jul, p.1021-32. 2009.
- Frisk, F., M. Hakeberg, *et al.* Endodontic variables and coronary heart disease. Acta Odontol Scand, v.61, n.5, Oct, p.257-62. 2003.
- Furukawa, T., K. Wakai, *et al.* Associations of periodontal damage and tooth loss with atherogenic factors among patients with type 2 diabetes mellitus. Intern Med, v.46, n.17, p.1359-64. 2007.
- Gaetti-Jardim, E., Jr., S. L. Marcelino, *et al.* Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries. J Med Microbiol, v.58, n.Pt 12, Dec, p.1568-75. 2009.
- Garatea-Crelgo, J. e C. Gay-Escoda. Mediastinitis from odontogenic infection. Report of three cases and review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg, v.20, n.2, Apr, p.65-8. 1991.
- Gilbert, G. H., R. P. Duncan, *et al.* Multidimensionality of oral health in dentate adults. Med Care, v.36, n.7, Jul, p.988-1001. 1998.
- Gomes, M. S., T. C. Blattner, *et al.* Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. J Endod, v.39, n.10, p.1205-17. 2013.
- Gomes, M. S., P. Chagas, *et al.* Association between self-reported oral health, tooth loss and atherosclerotic burden. Braz Oral Res, v.26, n.5, Sep-Oct, p.436-42. 2012.
- Gomes, M. S., F. N. Hugo, *et al.* Apical periodontitis and cardiovascular events in the BLSA: preliminary results. IADR Annual Meeting, J Dent Res, v.91 (Spec Iss A), 1208. 2012.
- _____. Validity of Self-reported History of Endodontic Treatment in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Endod, v.38, n.5, May, p.589-93. 2012.

Gulsahi, K., A. Gulsahi, *et al.* Frequency of root-filled teeth and prevalence of apical periodontitis in an adult Turkish population. Int Endod J, v.41, n.1, Jan, p.78-85. 2008.

Hansen, B. F. e J. R. Johansen. Oral roentgenologic findings in a Norwegian urban population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, v.41, n.2, Feb, p.261-6. 1976.

Haraszthy, V. I., J. J. Zambon, *et al.* Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. J Periodontol, v.71, n.10, Oct, p.1554-60. 2000.

Hattori, Y., M. Matsumura, *et al.* Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein. Cardiovasc Res, v.58, n.1, Apr 1, p.186-95. 2003.

Heimdahl, A., G. Hall, *et al.* Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. J Clin Microbiol, v.28, n.10, Oct, p.2205-9. 1990.

Heppeler, J. e M. Hülsmann. Prevalence of root canal fillings, apical periodontitis, and endodontic treatment needs in a selected German population in 1994 and 2004. Endod Pract Today, v.4, n.3, p.189-200. 2010.

Hill, A. B. The Environment and Disease: Association or Causation? Proc R Soc Med, v.58, May, p.295-300. 1965.

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

Hunter, W. Oral Sepsis as a Cause of Disease. Br Med J, v.2, n.2065, Jul 28, p.215-6. 1900.

Jimenez-Pinzon, A., J. J. Segura-Egea, *et al.* Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population. Int Endod J, v.37, n.3, Mar, p.167-73. 2004.

Jones, J. A., N. R. Kressin, *et al.* Self-reported and clinical oral health in users of VA health care. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, v.56, n.1, Jan, p.M55-62. 2001.

Joshiyura, K. J., W. Pitiphat, *et al.* Pulpal inflammation and incidence of coronary heart disease. J Endod, v.32, n.2, Feb, p.99-103. 2006.

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

Kallio, K. A., K. Buhlin, *et al.* Lipopolysaccharide associates with pro-atherogenic lipoproteins in periodontitis patients. Innate Immun, v.14, n.4, Aug, p.247-53. 2008.

Kebschull, M., R. T. Demmer, *et al.* "Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. J Dent Res, v.89, n.9, Sep, p.879-902. 2010.

Kerekes, K. e I. Olsen. Similarities in the microfloras of root canals and deep periodontal pockets. Endod Dent Traumatol, v.6, n.1, Feb, p.1-5. 1990.

- Kirkevang, L. L., P. Horsted-Bindslev, *et al.* Frequency and distribution of endodontically treated teeth and apical periodontitis in an urban Danish population. Int Endod J, v.34, n.3, Apr, p.198-205. 2001.
- Kozarov, E., D. Sweier, *et al.* Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR. Microbes Infect, v.8, n.3, Mar, p.687-93. 2006.
- Kozarov, E. V., B. R. Dorn, *et al.* Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.25, n.3, Mar, p.e17-8. 2005.
- Kumar, V., R. S. Cotran, *et al.* Robbins basic pathology. Philadelphia, Pa [etc.]: Saunders. 2003. XII, 873 p. p.
- Lalla, E., I. B. Lamster, *et al.* Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.23, n.8, Aug 1, p.1405-11. 2003.
- Last, J. M., R. A. Spasoff, *et al.* A dictionary of epidemiology. Oxford ; New York: Oxford University Press. 2001. xx, 196 p. p.
- Li, L., E. Messas, *et al.* *Porphyromonas gingivalis* infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. Circulation, v.105, n.7, Feb 19, p.861-7. 2002.
- Li, X., K. M. Kolltveit, *et al.* Systemic diseases caused by oral infection. Clin Microbiol Rev, v.13, n.4, Oct, p.547-58. 2000.
- Libby, P., P. M. Ridker, *et al.* Inflammation and atherosclerosis. Circulation, v.105, n.9, Mar 5, p.1135-43. 2002.
- Lockhart, P. B., A. F. Bolger, *et al.* Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, v.125, n.20, May 22, p.2520-44. 2012.
- Lockhart, P. B., M. T. Brennan, *et al.* Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. Circulation, v.117, n.24, Jun 17, p.3118-25. 2008.
- Lockhart, P. B. e D. T. Durack. Oral microflora as a cause of endocarditis and other distant site infections. Infect Dis Clin North Am, v.13, n.4, Dec, p.833-50, vi. 1999.
- Lopez-Lopez, J., E. Jane-Salas, *et al.* Tobacco smoking and radiographic periapical status: a retrospective case-control study. J Endod, v.38, n.5, May, p.584-8. 2012.
- Lozano, R., M. Naghavi, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet, v.380, n.9859, Dec 15, p.2095-128. 2012.
- Mackay, J., G. Mensah, *et al.* The atlas of heart disease and stroke. Geneva: World Health Organization. 2004. 112 p p.

Marques, M. D., B. Moreira, *et al.* Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in an adult, Portuguese population. Int Endod J, v.31, n.3, May, p.161-5. 1998.

Martins, A. B., C. M. Dos Santos, *et al.* Resilience and self-perceived oral health: a hierarchical approach. J Am Geriatr Soc, v.59, n.4, Apr, p.725-31. 2011.

Marton, I., C. Kiss, *et al.* Acute phase proteins in patients with chronic periapical granuloma before and after surgical treatment. Oral Microbiol Immunol, v.3, n.2, Jun, p.95-6. 1988.

Márton, I. J. How does the periapical inflammatory process compromise general health? Endodontic Topics, v.8, p.3-14. 2004.

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

Mattila, K. J., M. S. Nieminen, *et al.* Association between dental health and acute myocardial infarction. BMJ, v.298, n.6676, Mar 25, p.779-81. 1989.

Mendis, S., P. Puska, *et al.* Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2011. vi, 155 p. p.

Miller, W. D. The human mouth as a focus of infection. Dent Cosmos, v.33, p.689-713. 1891.

Minassian, C., F. D'aiuto, *et al.* Invasive dental treatment and risk for vascular events: a self-controlled case series. Ann Intern Med, v.153, n.8, Oct 19, p.499-506. 2010.

Miyamoto, T., H. Yumoto, *et al.* Pathogen-accelerated atherosclerosis occurs early after exposure and can be prevented via immunization. Infect Immun, v.74, n.2, Feb, p.1376-80. 2006.

Moore, W. E. C. M., L.V.H. The bacteria of periodontal disease. Periodontology 2000, v.5, p.66-77. 1994.

Nabel, E. G. Cardiovascular disease. N Engl J Med, v.349, n.1, Jul 3, p.60-72. 2003.

Nadeem, M., L. Stephen, *et al.* Association between periodontitis and systemic inflammation in patients with end-stage renal disease. SADJ, v.64, n.10, Nov, p.470-3. 2009.

Nair, P. N. Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions. J Endod, v.13, n.1, Jan, p.29-39. 1987.

_____. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. Int Endod J, v.39, n.4, Apr, p.249-81. 2006.

Nakano, K., H. Inaba, *et al.* Detection of cariogenic *Streptococcus mutans* in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. J Clin Microbiol, v.44, n.9, Sep, p.3313-7. 2006.

_____. Distribution of *Porphyromonas gingivalis* fimA genotypes in cardiovascular specimens from Japanese patients. Oral Microbiol Immunol, v.23, n.2, Apr, p.170-2. 2008.

Nesbitt, M. J., M. A. Reynolds, *et al.* Association of periodontitis and metabolic syndrome in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Aging Clin Exp Res, v.22, n.3, Jun 2010, p.238-42. 2010.

Newell, S. A., A. Girgis, *et al.* The accuracy of self-reported health behaviors and risk factors relating to cancer and cardiovascular disease in the general population: a critical review. Am J Prev Med, v.17, n.3, Oct, p.211-29. 1999.

Ng, Y. L., V. Mann, *et al.* Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature - part 1. Effects of study characteristics on probability of success. Int Endod J, v.40, n.12, Dec, p.921-39. 2007.

_____. Outcome of primary root canal treatment: systematic review of the literature -- Part 2. Influence of clinical factors. Int Endod J, v.41, n.1, Jan, p.6-31. 2008.

Ödesjö, B., L. Helldén, *et al.* Prevalence of previous endodontic treatment, technical standard and occurrence of periapical lesions in a randomly selected adult, general population. Endod Dent Traumatol, v.6, p.265-272. 1990.

Okuda, K., K. Ishihara, *et al.* Detection of *Treponema denticola* in atherosclerotic lesions. J Clin Microbiol, v.39, n.3, Mar, p.1114-7. 2001.

Oppermann, R. V., P. Weidlich, *et al.* Periodontal disease and systemic complications. Braz Oral Res, v.26 Suppl 1, p.39-47. 2012.

Otto, M. For Want of a Dentist. Washington, DC: The Washington Post. 2013 2007.

Padilha, D. M., J. B. Hilgert, *et al.* Number of teeth and mortality risk in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, v.63, n.7, Jul, p.739-44. 2008.

Padilla, C., O. Lobos, *et al.* Periodontal pathogens in atheromatous plaques isolated from patients with chronic periodontitis. J Periodontal Res, v.41, n.4, Aug, p.350-3. 2006.

Page, R. C. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. Ann Periodontol, v.3, n.1, Jul, p.108-20. 1998.

Pasceri, V., J. T. Willerson, *et al.* Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation, v.102, n.18, Oct 31, p.2165-8. 2000.

Pasqualini, D., L. Bergandi, *et al.* Association among oral health, apical periodontitis, CD14 polymorphisms, and coronary heart disease in middle-aged adults. J Endod, v.38, n.12, Dec, p.1570-7. 2012.

Phipps, K. R. e V. J. Stevens. Relative contribution of caries and periodontal disease in adult tooth loss for an HMO dental population. J Public Health Dent, v.55, n.4, Fall, p.250-2. 1995.

Pischon, N., T. Pischon, *et al.* Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. J Periodontol, v.79, n.6, Jun, p.979-86. 2008.

Pitiphat, W., R. I. Garcia, *et al.* Validation of self-reported oral health measures. J Public Health Dent, v.62, n.2, Spring, p.122-8. 2002.

Polzer, I., C. Schwahn, *et al.* The association of tooth loss with all-cause and circulatory mortality. Is there a benefit of replaced teeth? A systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig, v.16, n.2, Apr, p.333-51. 2012.

Proctor, M. E., D. W. Turner, *et al.* Determination and relationship of C-reactive protein in human dental pulps and in serum. J Endod, v.17, n.6, Jun, p.265-70. 1991.

Pucar, A., J. Milasin, *et al.* Correlation between atherosclerosis and periodontal putative pathogenic bacterial infections in coronary and internal mammary arteries. J Periodontol, v.78, n.4, Apr, p.677-82. 2007.

Ren, Y. F. e H. S. Malmstrom. Rapid quantitative determination of C-reactive protein at chair side in dental emergency patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, v.104, n.1, Jul, p.49-55. 2007.

Ricucci, D., M. Martorano, *et al.* Calculus-like deposit on the apical external root surface of teeth with post-treatment apical periodontitis: report of two cases. Int Endod J, v.38, n.4, Apr, p.262-71. 2005.

Ricucci, D., E. A. Pascon, *et al.* Epithelium and bacteria in periapical lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, v.101, n.2, Feb, p.239-49. 2006.

Rimm, E. B., E. L. Giovannucci, *et al.* Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. Am J Epidemiol, v.135, p.1114-26. 1992.

Rosenblum, R. H., Jr. Head and neck pathology interactions with clinical outcomes. Qual Assur Util Rev, v.5, n.2, May, p.58-62. 1990.

Rosenow, E. C. Studies of elective localization: focal infection with special reference to oral sepsis. J Dent Res, v.1, n.3, p.205-267. 1919.

Rösing, C. K. (Personal communication). Porto Alegre 2013.

Rösing, C. K., A. N. Haas, *et al.* A prevenção no contexto da medicina periodontal. R Periodontia, v.17, n.2, p.60-66. 2007.

Saha, A. C., K. K. Leong, *et al.* Outcomes of Hospitalizations Attributed to Periapical Abscess from 2000 to 2008: A Longitudinal Trend Analysis. J Endod, v.in press. 2013.

Saunders, W. P., E. M. Saunders, *et al.* Technical standard of root canal treatment in an adult Scottish sub-population. Br Dent J, v.182, n.10, May 24, p.382-6. 1997.

Savarrio, L., D. Mackenzie, *et al.* Detection of bacteraemias during non-surgical root canal treatment. J Dent, v.33, n.4, Apr, p.293-303. 2005.

Scannapieco, F. A. Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. J Periodontol, v.69, n.7, Jul, p.841-50. 1998.

Scannapieco, F. A., R. B. Bush, *et al.* Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. Ann Periodontol, v.8, n.1, Dec, p.38-53. 2003a.

_____. Associations between periodontal disease and risk for nosocomial bacterial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. Ann Periodontol, v.8, n.1, Dec, p.54-69. 2003b.

Segura-Egea, J. J., E. Jimenez-Moreno, *et al.* Hypertension and dental periapical condition. J Endod, v.36, n.11, Nov, p.1800-4. 2010.

Sheridan, C. L., M. Mulhern, *et al.* Validation of a self-report measure of somatic health. Psychol Rep, v.82, n.2, Apr, p.679-87. 1998.

Sidaravicius, B., J. Aleksejuniene, *et al.* Endodontic treatment and prevalence of apical periodontitis in an adult population of Vilnius, Lithuania. Endod Dent Traumatol, v.15, n.5, Oct, p.210-5. 1999.

Silva, T. A., G. P. Garlet, *et al.* Chemokines in oral inflammatory diseases: apical periodontitis and periodontal disease. J Dent Res, v.86, n.4, Apr, p.306-19. 2007.

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

Slots, J. Casual or causal relationship between periodontal infection and non-oral disease? J Dent Res, v.77, n.10, Oct, p.1764-5. 1998.

Stampfer, M. J., P. M. Ridker, *et al.* Risk factor criteria. Circulation, v.109, n.25 Suppl 1, Jun 29, p.IV3-5. 2004.

Stashenko, P., R. Teles, *et al.* Periapical inflammatory responses and their modulation. Crit Rev Oral Biol Med, v.9, n.4, p.498-521. 1998.

Stoykewych, A. A., W. A. Beecroft, *et al.* Fatal necrotizing fasciitis of dental origin. J Can Dent Assoc, v.58, n.1, Jan, p.59-62. 1992.

Sunde, P. T., I. Olsen, *et al.* Fluorescence in situ hybridization (FISH) for direct visualization of bacteria in periapical lesions of asymptomatic root-filled teeth. Microbiology, v.149, n.Pt 5, May, p.1095-102. 2003.

Sundqvist, G. Ecology of the root canal flora. J Endod, v.18, n.9, Sep, p.427-30. 1992.

Tercas, A. G., A. E. De Oliveira, *et al.* Radiographic study of the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in the adult population of Sao Luis, MA, Brazil. J Appl Oral Sci, v.14, n.3, Jun, p.183-7. 2006.

Terpenning, M. S., G. W. Taylor, *et al.* Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population. J Am Geriatr Soc, v.49, n.5, May, p.557-63. 2001.

Tormo, M. J., C. Navarro, *et al.* Validation of self diagnosis of high blood pressure in a sample of the Spanish EPIC cohort: overall agreement and predictive values. EPIC Group of Spain. J Epidemiol Community Health, v.54, n.3, Mar, p.221-6. 2000.

Toure, B., A. W. Kane, *et al.* Prevalence and technical quality of root fillings in Dakar, Senegal. Int Endod J, v.41, n.1, Jan, p.41-9. 2008.

Tronstad, L. Recent development in endodontic research. Scand J Dent Res, v.100, n.1, Feb, p.52-9. 1992.

Tuominen, R., A. Reunanen, *et al.* Oral health indicators poorly predict coronary heart disease deaths. J Dent Res, v.82, n.9, Sep, p.713-8. 2003.

Völzke, H., C. Schwahn, *et al.* Tooth loss is independently associated with the risk of acquired aortic valve sclerosis. Am Heart J, v.150, n.1, p.198-203. 2005.

Watt, R. G., G. Tsakos, *et al.* Tooth loss and cardiovascular disease mortality risk--results from the Scottish Health Survey. PLoS One, v.7, n.2, p.e30797. 2012.

Willershausen, B., A. Kasaj, *et al.* Association between chronic dental infection and acute myocardial infarction. J Endod, v.35, n.5, May, p.626-30. 2009.

Willershausen, I., V. Weyer, *et al.* Association between chronic periodontal and apical inflammation and acute myocardial infarction. Odontology. 2013.

Williams, R. C. e S. Offenbacher. Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. Periodontol 2000, v.23, Jun, p.9-12. 2000.

World Health Organization, W. 2008-2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases : prevent and control cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases and diabetes. Geneva, Switzerland: WHO 2008.

Wright, F. V., M. Law, *et al.* Development of a self-report functional status index for juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol, v.21, n.3, Mar, p.536-44. 1994.

Yasny, J. The importance of oral health for cardiothoracic and vascular patients. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, v.14, n.1, Mar, p.38-40. 2010.

You, Z., M. Cushman, *et al.* Tooth loss, systemic inflammation, and prevalent stroke among participants in the reasons for geographic and racial difference in stroke (REGARDS) study. Atherosclerosis, v.203, n.2, Apr, p.615-9. 2009.

Zaremba, M., R. Gorska, *et al.* Evaluation of the incidence of periodontitis-associated bacteria in the atherosclerotic plaque of coronary blood vessels. J Periodontol, v.78, n.2, Feb, p.322-7. 2007.

Zwaka, T. P., V. Hombach, *et al.* C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. Circulation, v.103, n.9, Mar 6, p.1194-7. 2001.