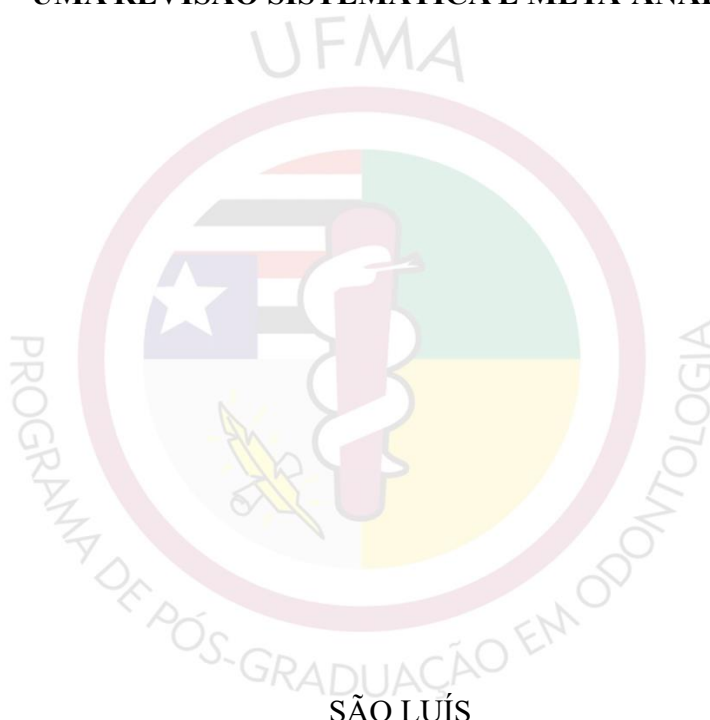




UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA



**O TRATAMENTO ENDODÔNTICO MODIFICA OS NÍVEIS SÉRICOS DE
MARCADORES INFLAMATÓRIOS DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE APICAL ASSINTOMÁTICA?
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.**



SÃO LUÍS

2023

RANDERSON SILVA ARAÚJO

**O TRATAMENTO ENDODÔNTICO MODIFICA OS NÍVEIS SÉRICOS DE
MARCADORES INFLAMATÓRIOS DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE APICAL ASSINTOMÁTICA?
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

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

Co-Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Erika Bárbara Abreu Fonseca Thomaz

SÃO LUÍS

2023

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

Araújo, Randerson Silva.

O tratamento endodôntico modifica os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com periodontite apical assintomática? Uma revisão sistemática e meta-análise / Randerson Silva Araújo. - 2023.

79 f.

Coorientador(a): Erika Bárbara Abreu Fonseca Thomaz.

Orientador(a): Soraia de Fátima Carvalho Souza.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Odontologia/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2023.

1. Fatores de Risco de Doenças Cardíacas. 2. Inflamação. 3. Mediadores da Inflamação. 4. Periodontite periapical. 5. Tratamento do Canal Radicular. I. Souza, Soraia de Fátima Carvalho. II. Thomaz, Erika Bárbara

RANDERSON SILVA ARAÚJO

**O TRATAMENTO ENDODÔNTICO MODIFICA OS NÍVEIS SÉRICOS DE
MARCADORES INFLAMATÓRIOS DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE APICAL ASSINTOMÁTICA?
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

A Comissão julgadora da Defesa do Trabalho Final de Mestrado em
Odontologia, em sessão pública realizada no dia ____ de _____ de _____,
considerou o candidato.

() APROVADO () REPROVADO

- 1) Examinador: Prof^ª. Dr^ª Juliana Balbinot Hilgert
- 2) Examinador: Prof. Dr. Vandilson Pinheiro Rodrigues
- 3) Examinador (Suplente): Prof^ª. Dr^ª Elma Izze da Silva Magalhães
- 4) Examinador (Suplente): Prof^ª. Dr^ª Fernanda Ferreira Lopes
- 5) Presidente (Orientadora): Prof^ª. Dr^ª. Soraia de Fátima Carvalho Souza

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra aos meus amados pais, Raimundo Nonato Araújo e Maria Domingas Coelho Silva Araújo, cujo amor incondicional e apoio incansável moldaram minha jornada e me guiaram até este momento especial. Vocês foram as fundações sólidas sobre as quais construí meus sonhos e conquistas. Com gratidão profunda, honro o legado de amor, dedicação e valores que vocês me transmitiram. Cada página desta obra é um tributo ao amor e inspiração que vocês representam em minha vida. Este é o meu humilde presente de agradecimento por tudo que vocês fizeram por mim.

“O crescimento é a única evidência de vida.”

John Henry Newman

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, pela dádiva da vida e pela sabedoria concedida ao longo desta jornada.

Aos meus queridos pais, Raimundo e Maria, cujo apoio incondicional e amor desde o meu nascimento foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

À minha estimada irmã, Maíza Araújo, pela sua amizade constante e pelo incentivo incansável, que sempre me impulsionou a alcançar meus objetivos.

À minha querida família, pelo suporte valioso e pela rede de apoio que me sustentou em todos os momentos.

Aos dedicados Prof Dr Alex Mendonça e Prof^a Dr^a Érica Valois, que não apenas me guiaram pelo fascinante caminho da endodontia, mas também me incentivaram a dar o passo seguinte em direção à pós-graduação.

Aos incríveis colegas de turma, Bruna Ramos da Costa, Daniel Coêlho de Carvalho, Djalma Antonio de Lima Júnior, Geyna Aguiar Soares do Couto, Guilherme Silva Furtado, Luiz Bernardo da Mota Neto, Marcela Regina Araújo de Jesus Batista, Nádia Vanessa de Carvalho Figueirêdo, Olívia Maria de Carvalho Figueirêdo e Ronaldo Nogueira Filho, que compartilharam comigo a carga desafiadora da pós-graduação, tornando essa jornada mais leve e enriquecedora.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFMA, por compartilharem generosamente seus vastos conhecimentos, moldando meu percurso acadêmico.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Soraia de Fátima Carvalho Souza, minhas sinceras palavras de carinho e profunda gratidão. Seu amor pela pós-graduação, seu cuidado e preocupação constantes, e seu desejo genuíno de ver seus orientandos crescerem e alçarem voos mais altos são inestimáveis. Obrigado por me conduzir com maestria no caminho da ciência, apresentando-me a inúmeras possibilidades e desafios que moldaram meu desenvolvimento acadêmico.

A minha coorientadora, Prof^a Dr^a Erika Bárbara Abreu Fonseca Thomaz, merece também meu reconhecimento caloroso. Suas gotas de conhecimento compartilhadas em cada reunião contribuíram significativamente para o enriquecimento do meu trabalho. Agradeço por sua coorientação e dedicação constantes.

A Prof^a Dr^a Elma Izze da Silva Magalhães, que mesmo à distância, não mediu esforços para auxiliar na realização da metanálise, meu profundo agradecimento.

A Vanessa Assunção, colaboradora nesta pesquisa, atuando como segunda avaliadora, sua contribuição foi de inestimável valor.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), por sustentar minha jornada com uma bolsa de estudo durante esses dois anos, expresso minha gratidão.

Por fim, um agradecimento especial a mim mesmo, por não desistir antes de tentar. No dia 08/11/2021, horas antes do processo seletivo para ingressar no mestrado, mesmo doente, rompi o medo e avancei com determinação. Essa decisão mudou o curso da minha vida acadêmica, e por isso, reconheço e celebro minha própria coragem e perseverança.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAT	Antitripsina
ADMA	Dimetilarginina assimétrica
AMG	Alfa-2 macroglobulina
C3	Complemento C3
DCVs	Doenças cardiovasculares
DM	Diferença média
DNTs	Doenças não-transmissíveis
ET-1	Entotelina-1
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblastos
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HPT	Haptoglobina
IC 95%	Intervalo de confiança a 95%
ICAM-1	Molécula de adesão celular intercelular-1
IFN- γ	Interferon gama
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-1	Interleucina-1
IL-2	Interleucina-2
IL-10	Interleucina-10
IL-18	Interleucina-18
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina-8
LDLox	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
LPS	Lipossacarídeos
MMP-2	Metaloproteinase-2
MMP-8	Metaloproteinase-8
MMP-9	Metaloproteinase-9
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
PCR	Proteína C-reativa
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RANK	Receptor ativador de fator nuclear kappa-B
RANK-L	Receptor ativador de fator nuclear kappa-B ligante
ROS	Espécies reativas de oxigênio
sCD14	Cluster de diferenciação solúvel 14
TGF- β	Fator de transformação do crescimento beta
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular-1

LISTA DE IMAGENS

Imagem 1.	Fluxograma PRISMA.....	32
Imagem 2.	Efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos da PCR.....	37
Imagem 3.	Efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos da VCAM-1.....	37
Imagem 4.	Efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos da IL-6.....	38
Imagem 5.	Efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos da TNF- α	38
Imagem 6.	Efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos da ICAM-1.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Síntese qualitativa dos estudos incluídos na revisão sistemática...33
Tabela 2	Análise da qualidade metodológica dos estudos de acordo com os critérios da NOS.....35
Tabela 3	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE).....36
Tabela suplementar 1.	Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados Pubmed, e seus respectivos resultados.....57
Tabela suplementar 2.	Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados Web of Science, e seus respectivos resultados.....58
Tabela suplementar 3.	Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados Scopus, e seus respectivos resultados.....59
Tabela suplementar 4.	Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados Embase, e seus respectivos resultados.....60
Tabela suplementar 5.	Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados BVS (Medline, IBECs, BBO, LILACS), e seus respectivos resultados.....61
Tabela suplementar 6.	Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados de literatura cinzenta, e seus respectivos resultados.....61

ARAÚJO, Randerson Silva. **O tratamento endodôntico modifica os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com periodontite apical assintomática? Uma revisão sistemática e meta-análise**, 2023, Dissertação (Mestrado em Odontologia) –Programa de Pós- Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 79p.

RESUMO

Introdução. As doenças cardiovasculares, principal causa de morte global, estão associadas à periodontite apical assintomática, que tem papel contribuinte na origem da inflamação sistêmica crônica de baixo grau, possivelmente afetando a saúde geral do indivíduo. A inflamação sistêmica crônica de baixo grau é um aumento nos níveis sanguíneos de marcadores inflamatórios, os quais desempenham um papel na origem e no desenvolvimento de alterações cardiovasculares, tornando-se úteis na predição do risco cardiovascular. Não há consenso, porém, se estes marcadores – como citocinas inflamatórias [Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina-6 (IL-6)], moléculas de adesão celular [Molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e Molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1)] e proteína C reativa (PCR) – são reduzidos com o tratamento endodôntico. O objetivo deste estudo foi sumarizar a evidência disponível sobre o efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos de marcadores inflamatórios associados ao risco cardiovascular. **Métodos.** Esta revisão sistemática e meta-análise seguiu as diretrizes do PRISMA e foi registrada no PROSPERO sob o número CRD42023391374. Foram incluídos estudos observacionais do tipo coorte e caso-controle, e experimentais do tipo ensaio clínico controlado e estudos do tipo antes e depois, com indivíduos com periodontite apical assintomática, sem restrições de idade, cor, sexo ou *status* socioeconômico. Não foram incluídos estudos transversais, relatos de casos, opiniões de especialistas, relatórios técnicos, cartas aos editores e revisões, bem como estudos que não mediram marcadores inflamatórios no soro antes e após o tratamento endodôntico, estudos com condições endodônticas agudas e em pacientes com comorbidades ou sem controle das exposições a fatores de risco comportamentais. Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Scopus, BVS (Medline, IBECs, BBO, LILACS) e em fontes de literatura cinzenta, sem restrições de idioma ou data de publicação, nos meses de outubro e novembro de 2022. Após a remoção de duplicatas, os títulos e resumos dos estudos foram avaliados por dois revisores independentes. Os estudos elegíveis foram lidos na íntegra. A extração de dados foi realizada por dois revisores independentes, assim como a avaliação do risco de viés por meio da escala Newcastle-Ottawa (NOS) adaptada para estudos de intervenção. Em adição, a qualidade da evidência e a força da recomendação foram aferidas pelo sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Discordâncias foram resolvidas por consenso ou desempate por terceiro avaliador. Foram conduzidas meta-análises de efeitos randômicos com estimador de DerSimonian e Laird para estimar as diferenças médias (DM) agrupada e intervalos de confiança a 95% (IC95%) das concentrações de marcadores inflamatórios entre grupos submetidos ao tratamento endodôntico e controles. Também foram realizadas análises de subgrupo para investigar diferenças nas estimativas entre estudos com e sem grupo controle próprio, utilizando um grupo de controle externo. Heterogeneidade entre os estudos foi analisada por meio do teste Q de Cochran e I^2 . Devido ao número limitado de estudos, não foi possível realizar análises de viés de publicação. Todas as análises foram realizadas no *software* Stata versão 14.0, considerando $\alpha=5\%$. **Resultados.** Foram identificadas 2.101 publicações. Após remoção de duplicatas e avaliação de títulos e resumos, foram elegíveis 12 estudos e, após a leitura na íntegra, cinco estudos que avaliaram os níveis séricos de marcadores inflamatórios antes e após o tratamento endodôntico, comparados a controles saudáveis, foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise. Foram analisados vários marcadores inflamatórios, incluindo PCR, IL-6, TNF- α , VCAM-1 e ICAM-1. Na avaliação da qualidade metodológica baseada na NOS, todos os estudos apresentaram risco moderado de viés. O nível da evidência, conforme o GRADE, foi considerado

muito baixo para todos os desfechos avaliados. Os resultados da meta-análise mostraram que o tratamento endodôntico possivelmente reduziu os níveis séricos da PCR [DM=0.50 (IC95%: -0.64, 1.65)] e VCAM-1 [DM=0.03 (IC95%: -0.15, 0.21)] a valores semelhantes aos dos controles, mas não afetou IL-6 [DM=6.26 (IC95%: 4.26, 7.87)], TNF- α [DM=7.26 (IC95%: 3.61, 10.91)] e ICAM-1 [DM=-44102.04 (IC95%: -122551.39, 34347.32)]. Houve heterogeneidade entre os estudos na maioria das meta-análises ($I^2>50\%$ e $P<0,10$), mesmo nas análises de subgrupo. **Conclusão:** A evidência disponível aponta para a possibilidade de o tratamento endodôntico reduzir os níveis séricos de PCR e VCAM-1. No entanto, há poucos estudos, com risco de viés e o nível da evidência é muito baixo, indicando que a confiança na estimativa de efeito é limitada, e que há um importante grau de incerteza nesses achados.

Palavras-chave: Periodontite periapical. Inflamação. Mediadores da Inflamação. Fatores de Risco de Doenças Cardíacas. Tratamento do Canal Radicular.

ARAÚJO, Randerson Silva. **O tratamento endodôntico modifica os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com periodontite apical assintomática? Uma revisão sistemática e meta-análise**, 2023, Dissertação (Mestrado em Odontologia) –Programa de Pós- Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís. 79p.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases, the leading global cause of death, are associated with asymptomatic apical periodontitis, which plays a contributing role in the onset of chronic low-grade systemic inflammation, potentially impacting the overall health of the individual. Chronic low-grade systemic inflammation involves increased blood levels of inflammatory markers, which play a role in the origin and development of cardiovascular alterations, becoming useful in predicting cardiovascular risk. However, there is no consensus on whether these markers—such as inflammatory cytokines [Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) and Interleukin-6 (IL-6)], cell adhesion molecules [Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)], and C-reactive protein (CRP)—are reduced with endodontic treatment. This study aimed to summarize the available evidence on the effect of endodontic treatment on serum levels of inflammatory markers associated with cardiovascular risk. **Methods.** This systematic review and meta-analysis followed PRISMA guidelines and were registered in PROSPERO under the number CRD42023391374. Observational studies including cohorts and case-controls, as well as experimental studies including controlled clinical trials and before-and-after, with asymptomatic apical periodontitis patients, were included, without restrictions on age, race, gender, or socioeconomic status. Excluded were cross-sectional studies, case reports, expert opinions, technical reports, editorials, reviews, studies not measuring inflammatory markers in serum before and after endodontic treatment, studies involving acute endodontic conditions, and patients with comorbidities or without control of behavioral risk factor exposures. A systematic search was conducted in PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Scopus, BVS (Medline, IBECS, BBO, LILACS), and grey literature sources, with no language or publication date restrictions, in October and November 2022. After removing duplicates, two independent reviewers assessed titles and abstracts. Eligible studies were read in full. Data extraction was performed by two independent reviewers, as well as risk assessment using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) adapted for intervention studies. Additionally, the quality of evidence and strength of recommendation was assessed using the GRADE system (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). Discrepancies were resolved by consensus or third-party adjudication. Random-effects meta-analyses with DerSimonian and Laird estimator were conducted to estimate pooled mean differences (MD) and 95% confidence intervals (CI) of inflammatory marker concentrations between groups undergoing endodontic treatment and controls. Subgroup analyses were conducted to investigate differences in estimates between studies with and without their control group, using an external control group. Heterogeneity among studies was assessed using Cochran's Q test and I^2 . Due to the limited number of studies, publication bias analyses were not feasible. All analyses were performed using Stata version 14.0, considering $\alpha=5\%$. **Results:** A total of 2,101 publications were identified. After removing duplicates and evaluating titles and abstracts, 12 studies were eligible. After full-text reading, five studies evaluating serum levels of inflammatory markers before and after endodontic treatment, compared to healthy controls, were included in the systematic review and meta-analysis. Various inflammatory markers were analyzed, including CRP, IL-6, TNF- α , VCAM-1, and ICAM-1. Based on NOS, all studies showed a moderate risk of bias. The evidence level, according to GRADE, was considered very low for all evaluated outcomes. Meta-analysis results indicated that endodontic treatment possibly reduced serum levels of CRP [MD=0.50 (95% CI: -0.64, 1.65)] and VCAM-1 [MD=0.03 (95% CI: -0.15, 0.21)] to values similar to controls, but did not affect IL-6 [MD=6.26 (95% CI: 4.26, 7.87)], TNF- α [MD=7.26 (95% CI: 3.61, 10.91)], and ICAM-1 [MD=

44102.04 (95% CI: -122551.39, 34347.32)]. Heterogeneity among studies was observed in most meta-analyses ($I^2 > 50\%$ and $P < 0.10$), even in subgroup analyses. **Conclusion:** Available evidence suggests the possibility that endodontic treatment may reduce serum levels of CRP and VCAM-1. However, with few studies, a risk of bias, and a very low evidence level, confidence in the effect estimate is limited, indicating a significant degree of uncertainty in these findings.

Keywords: Apical Periodontitis. Inflammation. Inflammatory Mediators. Cardiovascular Risk Factors. Root Canal Therapy.

SUMÁRIO

RESUMO.....	xiii
ABSTRACT	xv
1 INTRODUÇÃO.....	18
2 CAPÍTULO 1	23
INTRODUÇÃO.....	26
MATERIAL E MÉTODOS	27
Critérios de elegibilidade	27
Critérios de inclusão.....	27
Critérios de não inclusão	28
Estratégia de busca e bases de dados	28
Seleção dos artigos.....	28
Extração de dados	29
Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e avaliação da qualidade das evidências.....	29
Análise estatística	29
RESULTADOS.....	30
Resultados das buscas	30
Características dos estudos	30
Avaliação do risco de viés e avaliação da qualidade das evidências	31
Meta-análise.....	31
DISCUSSÃO.....	39
CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS	45
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
REFERÊNCIAS	50
APÊNDICE A- TABELAS SUPLEMENTARES	57
ANEXO A- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DE TRABALHOS NO PERIÓDICO JOURNAL OF ENDODONTICS.....	62

1 INTRODUÇÃO

O perfil das doenças atuais foi modificado pela mudança dos hábitos comportamentais, como estilo de vida sedentário, alcoolismo, tabagismo e dieta inadequada. Isso resultou no aumento significativo da morbimortalidade devido a doenças não transmissíveis (DNTs), como câncer, diabetes, doenças respiratórias e as doenças cardiovasculares (DCVs). As DCVs são a principal causa de mortes no mundo. Até 2019, 17,9 milhões de pessoas morreram em consequência de alterações cardiovasculares, cerca de 32% de todas as mortes globais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

Essa mudança de hábitos comportamentais também impactou na saúde bucal. A cárie e a periodontite são as DNTs mais prevalentes que afetam a cavidade bucal, atingem aproximadamente 3,5 bilhões de pessoas no mundo, ao longo do ciclo vital, desde a infância até a velhice. Dentre elas, a doença cárie é a mais prevalente, por acometer cerca de 50% da população mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

A cárie tem etiologia multifatorial e compartilha fatores de risco comuns a outras DNTs, como a alta ingestão de açúcares de adição. A dieta rica em açúcares desequilibra a microbiota da cavidade bucal. Assim, o biofilme oral disbiótico metaboliza o açúcar, produzindo ácidos que desmineralizam a estrutura dental, e, se não houver intervenção, ocorrerá a cavitação dos tecidos duros dentais, resultando nas lesões de cárie (SIMÓN-SORO; MIRA, 2015).

Em consequência ao não tratamento das lesões de cárie pode ocorrer o acometimento do tecido pulpar. Em estágios iniciais, ocorre um processo inflamatório reversível que pode evoluir para uma condição irreversível. A persistência da inflamação pulpar irreversível evolui para a decomposição do tecido pulpar. Instalada a necrose pulpar, os restos celulares em decomposição e os subprodutos bacterianos como enzimas e toxinas agredem os tecidos periapicais, causando uma inflamação nesta região, caracterizando assim, a periodontite apical (JIMÉNEZ-SÁNCHEZ et al., 2020).

A periodontite apical pode se manifestar de forma sintomática ou assintomática (GLICKMAN, 2009). A periodontite apical assintomática é uma doença sem sinais e sintomas clínicos, manifestando-se radiograficamente como uma radiolucidez apical (AMERICAN ASSOCIATION ENDODONTICS, 2013; SIQUEIRA; RÔÇAS, 2019), e acomete pelo menos um dente em 52% da população mundial (TIBÚRCIO-MACHADO et al., 2021).

Desde meados de 1900, com o surgimento da *Teoria da Infecção Focal*, a infecção dentária tem sido estudada como uma possível causa de diversas doenças sistêmicas (PIZZO et al., 2010). Naquela época, a extração dentária era a única alternativa terapêutica empregada para controlar

esse tipo de infecção. Havia um descrédito em relação ao tratamento de canais radiculares para o controle das infecções de origem endodôntica. Entretanto, nos anos seguintes a Endodontia evoluiu como ciência, graças ao desenvolvimento de tecnologias e técnicas de tratamento endodôntico mais refinadas, tornando-se a opção terapêutica de escolha para o sucesso do tratamento destes casos. Por isso, a *Teoria da Infecção Focal* caiu no ostracismo, por várias décadas (PIZZO et al., 2010).

No entanto, mais tarde, no final do século passado, as infecções dentárias voltaram a ser associadas às diversas DNTs, incluindo as DCVs (AMINOSHARIAE; KULILD; FOUAD, 2018). Atualmente, a Medicina Endodôntica investiga os mecanismos pelos quais a periodontite apical assintomática está relacionada a essas doenças crônicas (AMINOSHARIAE et al., 2017). Evidências indicam que a potencial relação entre a periodontite apical assintomática e as doenças sistêmicas é bidirecional, o que significa que uma pode influenciar a outra (CINTRA et al., 2021).

Por um lado, quando já existem manifestações instaladas de DNTs, como, por exemplo, o *diabetes mellitus*, o hospedeiro torna-se mais vulnerável à infecção endodôntica, podendo haver um aumento no número de microrganismos presentes na periodontite apical assintomática, estimulando a resposta imunológica local, perpetuando o processo inflamatório e a reabsorção óssea apical (CINTRA et al., 2021).

Por outro lado, a periodontite apical assintomática possivelmente contribui para o risco de desenvolvimento de DNTs, dentre elas as DCVs. A infecção do sistema de canais radiculares pode resultar em bacteremia transitória, aumentando a suscetibilidade do hospedeiro à doença cardiovascular, o que ocorre, em casos raros, nas endocardites bacterianas (SAVARRIO et al., 2005).

Além disso, os microrganismos presentes na infecção endodôntica liberam seus subprodutos na região periapical que ganham a corrente sanguínea, desencadeando uma resposta imune e induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , de proteínas e moléculas, como a proteína C-Reativa (PCR), haptoglobina, fibrinogênio, tromboxano, (COTTI et al., 2011; JIMÉNEZ-SÁNCHEZ et al., 2020), levando ao estresse oxidativo, o que resulta em repercussões sistêmicas dessa inflamação local, expressa como uma resposta inflamatória sistêmica, que convencionalmente passou a ser chamada de *inflamação sistêmica crônica de baixo grau*. Tal fenômeno, contribui para a desregulação de parâmetros sistêmicos, e está relacionado ao desenvolvimento de DNTs (CINTRA et al., 2021).

A *inflamação sistêmica crônica de baixo grau* é considerada um estado inflamatório prolongado, de intensidade moderada no organismo, e que se inicia em resposta a estímulos persistentes, como infecções crônicas, estresse oxidativo, ou disfunções metabólicas. É

caracterizada pela produção constante de citocinas pró-inflamatórias, ativação crônica do sistema imunológico e danos progressivos nos tecidos, mesmo na ausência de sintomas óbvios (HOTAMISLIGIL, 2006; PICKUP, 2004; WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005). Essa condição tem sido exaustivamente estudada devido à sua contribuição significativa para o desenvolvimento e progressão de várias DNTs, com fortes evidências de estar associada ao *diabetes mellitus* (DONATH; SHOELSON, 2011; SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006), às DCVs (HOTAMISLIGIL, 2006; YE et al., 2022), à obesidade (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2005) e às doenças neurodegenerativas (XU et al., 2009).

As recentes investigações associam a periodontite apical assintomática à *inflamação sistêmica crônica de baixo grau*. Em consequência à inflamação dos tecidos periapicais ocorre aumento das concentrações séricas de citocinas inflamatórias IL-1, IL-2, IL-6, da molécula reguladora de óxido nítrico dimetilarginina assimétrica (ADMA), de moléculas de adesão, tais como endotelina-1 (ET-1), molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), E-selectina e do complemento solúvel 14 (sCD14) (BERGANDI et al., 2019) mesmo em pacientes sem fatores de risco cardiovascular. É importante ressaltar que a alteração sérica de ADMA é um índice confiável de comprometimento endotelial em pacientes jovens e pode ser considerada como precursora no desenvolvimento futuro de DCVs (COTTI et al., 2011).

Outro importante biomarcador, presente na *inflamação sistêmica crônica de baixo grau*, é a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1). A VCAM-1 pertence à superfamília das imunoglobulinas e desempenha um papel importante na modulação da inflamação, nas respostas imunes e nos processos de sinalização intracelular. Sua expressão é induzida por citocinas produzidas nos tecidos, bem como por elevados níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS), lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDLox) e outros fatores desencadeadores. Em adição, a presença de VCAM-1 solúvel no plasma tem sido empregada como um marcador biológico preditor em várias doenças. Além disso, a VCAM-1 está associada a doenças cardiovasculares, desempenhando um papel relevante na origem e progressão da aterosclerose (COOK-MILLS; MARCHESE; ABDALA-VALENCIA, 2011; KAUR et al., 2023; VARONA et al., 2019).

Esse estado inflamatório sistêmico crônico associado à periodontite apical assintomática interfere nas funções do endotélio. O endotélio é responsável por controlar a coagulação do sangue e prevenir a adesão de células sanguíneas às paredes dos vasos. Quando há um desequilíbrio nessas funções, ocorre a disfunção endotelial, a qual é um pré-requisito para o desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica (COTTI et al., 2011).

A periodontite apical assintomática também está associada ao aumento da PCR, um importante marcador de inflamação sistêmica, que por sua vez está envolvido no desenvolvimento

de DCVs devido ao aumento da inflamação, estresse oxidativo e de fatores de coagulação sanguínea (GARRIDO et al., 2019; GOMES et al., 2013). Para ratificar essa afirmação Garrido e *colab.* (2019) constataram que pacientes adultos jovens com periodontite apical assintomática apresentaram níveis elevados de PCR, indicando carga inflamatória sistêmica e aumento do risco cardiovascular. Além disso, desde a década de 60, há fortes evidências de que doenças bucais, como a doença periodontal, abscesso alveolar e pericoronarite elevam os níveis de PCR (BOUCHER; HANRAHAN; KIHARA, 1967).

A PCR é produzida em diferentes células, incluindo hepatócitos, células musculares lisas, macrófagos, células endoteliais, linfócitos e adipócitos. Durante sua síntese, a PCR fica presa no retículo endoplasmático por uma ligação com carboxilesterases, o que faz com que sua liberação seja lenta. Em estados inflamatórios, há redução dessa ligação, resultando em uma liberação acelerada da PCR (SPROSTON; ASHWORTH, 2018). A síntese da PCR é principalmente estimulada pela IL-6 e, em menor proporção, pela IL-1 e TNF- α . Além de ser um marcador de inflamação, a PCR também pode aumentar em resposta a infecções bacterianas devido à presença de IL-1 e IL-6 (ZHANG; SAMOLS; KUSHNER, 1996).

A IL-6 é uma citocina produzida por células inflamatórias, células endoteliais e fibroblastos, e desempenha um papel importante na regulação da resposta do hospedeiro à infecção (SPROSTON; ASHWORTH, 2018). Sua produção é estimulada pelo aumento dos níveis séricos de TNF- α , outra citocina inflamatória. O aumento da IL-6 tem sido associado a danos na função cardiovascular, evidenciando sua importância na fisiopatologia das DCVs (TANAKA; KISHIMOTO, 2014).

Os níveis elevados de TNF- α são geralmente uma resposta a eventos inflamatórios ou infecciosos. Nas infecções endodônticas, o lipopolissacarídeo (LPS), endotoxina constituinte da membrana externa das bactérias gram-negativas, prevalentes em casos de reabsorção óssea apical, estimulam os macrófagos a produzirem esse mediador químico (MACHADO et al., 2020).

As recentes evidências têm mostrado como a inflamação crônica local, em decorrência da infecção do sistema de canais radiculares, afeta a saúde do corpo como um todo, e vice-versa. Nesse sentido, os estudos têm sugerido que a periodontite apical assintomática está ligada ao aumento nos níveis séricos de marcadores inflamatórios, ocasionando repercussões sistêmicas no organismo, que indicam risco para o desenvolvimento de alterações cardiovasculares. Assim, nos propusemos a sumarizar a evidência disponível do efeito do tratamento endodôntico sobre os marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em níveis séricos.

Desse modo, o objetivo deste estudo foi verificar se o tratamento endodôntico pode reduzir os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em pessoas saudáveis com

periodontite apical assintomática. Para isto, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise da literatura para responder a seguinte questão de pesquisa: *“O tratamento endodôntico modifica os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com periodontite apical assintomática?”*.

2 CAPÍTULO 1

**O TRATAMENTO ENDODÔNTICO MODIFICA OS NÍVEIS SÉRICOS DE
MARCADORES INFLAMATÓRIOS DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
INDIVÍDUOS COM PERIODONTITE APICAL ASSINTOMÁTICA?
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

**DOES ENDODONTIC TREATMENT MODIFY SERUM LEVELS OF
INFLAMMATORY MARKERS OF CARDIOVASCULAR RISK IN INDIVIDUALS
WITH ASYMPTOMATIC APICAL PERIODONTITIS? A SYSTEMATIC REVIEW
AND META-ANALYSIS.**

A ser submetido na revista *Journal of Endodontics*

Title Page

Title

Does endodontic treatment modify serum levels of inflammatory markers of cardiovascular risk in individuals with asymptomatic apical periodontitis? A systematic review and meta-analysis.

Autores:

Randerson Silva Araújo^a

Erika Bárbara Abreu Fonseca Thomaz^b

Soraia de Fátima Carvalho Souza^a

^a São Luís, Maranhão, Brasil, Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Odontologia.

^b São Luís, Maranhão, Brasil, Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Saúde Pública.

Autor correspondente:

Soraia de Fátima Carvalho Souza

Endereço: Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Avenida dos Portugueses, 1966, Cidade Universitária - Bacanga, 65085-580

São Luís, MA, Brasil.

e-mail: endosoraia@gmail.com

Resumo

Introdução: Níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular estão associados à periodontite apical assintomática. Porém, ainda não há consenso sobre o efeito do tratamento endodôntico reverter essa condição. Esta revisão sistemática e meta-análise sumarizou a evidência disponível sobre o efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos desses marcadores inflamatórios. **Métodos:** Foram pesquisadas as bases de dados PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Scopus, BVS (Medline, IBECs, BBO, LILACS), literatura cinzenta e lista de referências, entre outubro e novembro de 2022. A qualidade dos estudos foi avaliada pela Escala Newcastle-Ottawa, e a força da evidência pelo sistema GRADE. As buscas, seleção e extração de dados foram realizadas em duplicata por avaliadores independentes. Meta-análise de efeitos randômicos estimaram as diferenças médias (DM) agrupadas e intervalos de confiança de 95% (IC95%) das concentrações dos marcadores inflamatórios entre os grupos submetidos ao tratamento endodôntico e os controles ($\alpha=5\%$). **Resultados:** Das 2.101 publicações identificadas, foram elegíveis 12 para leitura na íntegra. Cinco estudos foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise. Todos apresentaram risco moderado de viés. O nível de evidência, para todos os desfechos, foi muito baixo. A meta-análise indicou redução dos níveis séricos da proteína C-reativa (PCR) [DM=0.50 (IC95%:-0.64, 1.65)] e da molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) [DM=0.03 (IC95%:-0.15, 0.21)] a valores semelhantes aos dos grupos controle. **Conclusão:** A evidência disponível aponta para a possibilidade de o tratamento endodôntico reduzir os níveis séricos dos marcadores inflamatórios de risco cardiovascular, PCR e VCAM-1. Entretanto, o nível da evidência é muito baixo, indicando um importante grau de incerteza nesses achados.

Palavras-chave: Periodontite periapical. Inflamação. Mediadores da Inflamação. Fatores de Risco de Doenças Cardíacas. Tratamento do Canal Radicular.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são a principal causa de mortalidade no mundo, representando cerca de 32% de todas as mortes globais (1). O desenvolvimento das DCVs está relacionado a fatores de risco comportamentais, como tabagismo, alcoolismo, dieta pouco saudável e sedentarismo, que desencadeiam alterações metabólicas, como hipertensão, hiperlipidemia, sobrepeso e obesidade (2). Além disso, a presença de *inflamação sistêmica crônica de baixo grau*, caracterizada por elevação dos marcadores inflamatórios séricos, atua na patogênese de distúrbios cardiovasculares, incluindo a aterosclerose, considerada um fator preditor de risco cardiovascular futuro (3).

A periodontite apical é uma doença inflamatória que afeta os tecidos que circundam as raízes dentárias, podendo manifestar-se de forma assintomática ou sintomática. Sua etiologia está associada à necrose pulpar, resultante de cárie, traumas, doença periodontal ou iatrogenia, que permitem a entrada de bactérias da cavidade oral para o sistema de canais radiculares. Esses microrganismos alcançam a região apical, desencadeando, inicialmente uma resposta inflamatória crônica dos tecidos periapicais (4,5).

A inflamação crônica periapical é modulada por uma resposta imunológica inata e adaptativa complexa, que envolve atividade pró- e anti-inflamatória. As células do sistema imunológico como macrófagos, linfócitos, leucócitos são recrutadas para a região periapical, e liberam mediadores inflamatórios, como quimiocinas e citocinas. Dessa maneira, na região periapical há uma intensa resposta imune para evitar que a infecção do sistema de canais radiculares atinja outras partes do corpo. No entanto, essa resposta imunológica não é capaz de eliminar o biofilme bacteriano, a causa da periodontite apical assintomática, o que resulta em maiores danos aos tecidos periapicais, principalmente reabsorção óssea apical (5,6), que é modulada por citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL) IL-1 β , IL-6, o interferon gama (IFN- γ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); e por citocinas anti-inflamatórias, como o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) e a IL-4 presentes no fluido intersticial periapical (7).

O impacto da inflamação crônica local, em decorrência da infecção do sistema de canais radiculares, na saúde sistêmica do indivíduo tem sido objeto de várias investigações. Evidências sugerem que a periodontite apical assintomática pode influenciar os níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios, tais como IL-6, IL-1 β e IL-18, TNF- α e a proteína C-reativa (PCR), contribuindo para a instauração de uma *inflamação sistêmica crônica de baixo grau* (8-11). Níveis elevados de IL-6 estão associados à erosão da placa aterosclerótica, enquanto a PCR é considerada um biomarcador de disfunção endotelial e um preditor de eventos cardiovasculares (3). Além

disso, foi demonstrado que a periodontite apical assintomática está correlacionada com modificações nos níveis plasmáticos de molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1) e E-selectina endotelial (E-selectina), fatores que desempenham um papel importante na indução da disfunção endotelial, um pré-requisito para o desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica (12).

Em duas revisões sistemáticas e meta-análises anteriores, só foi possível avaliar o efeito do tratamento endodôntico sobre os níveis séricos da PCR, e não foram encontradas diferenças estatísticas significantes após a intervenção endodôntica. Tais resultados não permitiram conclusões sobre a eficácia do tratamento endodôntico na redução dos níveis séricos da PCR devido à alta heterogeneidade metodológica dos estudos intervencionais. Além disso, os indivíduos tinham diagnósticos diferentes quanto à periodontite apical, uma vez que foram incluídos casos sintomáticos e assintomáticos (9,10). No entanto, novas evidências têm sugerido que o tratamento endodôntico reduz os níveis séricos da PCR (11,13,14).

Desse modo, ainda não foi esclarecido qual o impacto do tratamento endodôntico na modulação dos níveis séricos desses mediadores inflamatórios. Assim, é plausível a investigação sobre sua eficácia em reduzir os níveis séricos de marcadores inflamatórios que predizem o risco cardiovascular. Nesta perspectiva, o presente estudo buscou responder a seguinte questão de pesquisa: *"O tratamento endodôntico modifica os níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com periodontite apical assintomática?"* por meio de uma revisão sistemática e meta-análise. Portanto, esse estudo teve por objetivo sintetizar e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre o impacto do tratamento endodôntico em indivíduos saudáveis com periodontite apical assintomática nos níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão sistemática e meta-análise seguiu as recomendações do Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA, 2020) (15). Seu protocolo está registrado no banco de dados do International prospective register of systematic reviews (PROSPERO) sob o número de registro CRD42023391374.

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão: estudos observacionais (coorte e caso-controle) e experimentais (ensaios clínicos randomizados e não randomizados, incluindo os estudos antes-e-depois) que avaliaram o efeito do tratamento endodôntico em indivíduos com periodontite apical assintomática, sem restrições quanto à idade, cor, sexo ou *status* socioeconômico. Esses desenhos de estudo foram considerados devido à existência de um grupo de comparação e/ou ao seu caráter

longitudinal, o que nos permitiu analisar de maneira mais apropriada o efeito de uma intervenção/exposição nos desfechos de interesse.

Crerios de não inclusão: estudos transversais, relatos de casos, opiniões de especialistas, relatórios técnicos, cartas aos editores e revisões de qualquer natureza. Estudos sem medições de marcadores inflamatórios no soro antes e após a intervenção endodôntica. Estudos com populações que apresentassem condições endodônticas agudas, como periodontite apical sintomática e abscesso dentoalveolar agudo. Estudos com indivíduos com comorbidades e exposição a fatores de risco comportamentais não controlados.

Estratégia de busca e bases de dados

A busca sistemática da literatura foi realizada por dois revisores cegos e independentes (RSA e VAF). Foi utilizada a estratégia de busca PICO, que descreve a *população* [(P) – indivíduos com periodontite apical assintomática], a *intervenção* [(I) – tratamento endodôntico], o *controle* [(C) – valores pós-tratamento e controle externo de pessoas saudáveis, e o *desfecho* [(O) – marcadores inflamatórios de risco cardiovascular, citocinas, biomarcadores]. Para a composição da equação de busca foram considerados todos os termos MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descritores em saúde) e Emtree, conectados pelos operadores booleanos (*OR* e *AND*) a fim de garantir a abrangência da busca. A equação de busca referente a cada base de dados está detalhada nas tabelas suplementares S1-S6.

A busca foi realizada no período de outubro a novembro de 2022, sem restrições quanto ao idioma e data de publicação. Foram consultadas bases de dados indexadas: PubMed/Medline, Embase, Web of Science, Scopus, BVS (Medline, IBECs, BBO, LILACS); e bases de dados de literatura cinzenta: Catálogo de teses e dissertações Capes, Biblioteca brasileira digital de teses e dissertações, ProQuest e Google Scholar. Em adição, consulta a especialistas e listas de referências de publicações relacionadas à temática deste estudo têm foram examinadas.

Seleção dos artigos

Os resultados da busca foram exportados para o EndNote Web (Clarivate Analytics, EUA), onde as duplicatas foram identificadas e excluídas. Em seguida, os títulos e informações dos estudos foram tabulados em uma planilha do *software* Microsoft Excel[] 2022 (Microsoft Corporation, Washington, EUA), e, na sequência, passaram por nova avaliação de duplicidade. Por fim, títulos e resumos foram analisados por dois avaliadores (RSA e VAF) independentes considerando os crerios de elegibilidade pré-estabelecidos. Em casos de dissensos, um terceiro avaliador arbitrou a decisão (SFCS). Apenas os estudos elegíveis foram lidos nantegra.

Extração de dados

A extração de dados foi realizada por dois avaliadores (RSA e VAF), sob supervisão de duas outras experientes pesquisadoras (SFCS e EBAFT). Os dados foram extraídos e tabulados em um formulário de coleta de dados elaborado em consenso por três revisores (RSA, SFCS, EBAFT). As seguintes informações foram registradas: autores, ano de publicação, país em que o estudo foi realizado, desenho do estudo, população, tamanho da amostra, faixa etária, tipo de tratamento endodôntico, tipo de marcador inflamatório de risco cardiovascular avaliado, médias e desvios-padrão dos níveis de marcadores inflamatórios antes e após o tratamento endodôntico, intervalo de confiança de 95% (IC95%), tempo de acompanhamento após a intervenção, variáveis utilizadas no controle de confundimento, existência de grupo controle, tipo de grupo controle, médias e desvios-padrão dos marcadores inflamatórios de risco cardiovascular no grupo controle, principais resultados e as limitações dos estudos. Na ausência de dados, os autores dos estudos foram consultados via e-mail e as informações foram gentilmente solicitadas.

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e avaliação da qualidade das evidências

O risco de viés de cada estudo incluído na revisão sistemática foi avaliado pela escala Newcastle-Ottawa (NOS) (16,17) para estudos do tipo coorte adaptada para estudos de intervenção, por dois examinadores (RSA e VAF). Os estudos avaliados que receberam de 7 a 9 estrelas foram classificados com baixo risco de viés; de 4 a 6 estrelas com risco moderado de viés e de 0 a 3 estrelas com alto risco de viés. Divergências foram resolvidas em consenso. A qualidade das evidências dos estudos incluídos na meta-análise foi avaliada seguindo o sistema Grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE).

Análise estatística

Foram realizadas meta-análises para estimar as diferenças médias (DM) agrupadas, e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC95%) das concentrações dos marcadores inflamatórios entre os grupos submetidos ao tratamento endodôntico e controles (próprios ou externos). Valores de DM negativos ou aqueles com zero incluído no IC95% representavam reduções dos marcadores inflamatórios após o tratamento endodôntico para níveis semelhantes aos controles saudáveis e sem periodontite apical assintomática. A heterogeneidade entre os estudos incluídos nas meta-análises foi avaliada por meio do Cochran Q-test e I^2 , considerando-se heterogeneidade quando $P < 0,10$ e $I^2 > 50\%$ (18,19). Como os estudos incluídos foram realizados em diferentes cenários, com diferentes delineamentos na intervenção e avaliaram indivíduos em diferentes idades, as estimativas das DM entre os grupos de cada estudo foram agrupadas utilizando os modelos de efeitos aleatórios com estimativa de DerSimonian e Laird (20).

Análises de subgrupo e de sensibilidade foram realizadas para investigar possíveis diferenças nas estimativas agrupadas dos estudos que possuíam grupo controle próprio e naqueles sem grupo controle, para os quais utilizamos um grupo de controle externo (de outros estudos), para estimar as diferenças médias nas concentrações dos marcadores inflamatórios de risco cardiovascular do grupo tratado em relação ao grupo controle.

Devido ao pequeno número de estudos (< 10), não foi viável a realização da análise de viés de publicação por meio do teste de Egger e inspeção visual do *funnel plot*. Todas as análises foram realizadas empregando o *software* estatístico Stata versão 14.0, adotando-se alpha de 5%.

RESULTADOS

Resultados das buscas

Foram encontradas 2.101 publicações em todas as bases de dados pesquisadas. Após a exclusão dos artigos duplicados, da leitura dos títulos e resumos foram consideradas elegíveis para leitura na íntegra 12 publicações, uma das quais foi identificada após busca manual em referências bibliográficas (21). Nesta etapa, sete publicações (22-28) foram excluídas e a justificativa das exclusões está detalhada na **Figura 1**. Cinco estudos (11-14,21) foram incluídos na síntese qualitativa e quantitativa.

Características dos estudos

Três estudos (12-14) tinham desenho híbrido – estudos “antes e depois” com grupo controle transversal de indivíduos saudáveis; um estudo (21) “antes e depois” sem grupo controle interno (valores de referências dos marcadores inflamatórios foram utilizados como controle externo); e um estudo (11) considerado preliminar de intervenção sem grupo controle (valores de referências dos marcadores inflamatórios foram utilizados como controle externo). Estas pesquisas foram realizadas nos Estados Unidos (21), Itália (12), Índia (11,13) e Reino Unido (14). O tamanho amostral variou entre 15 e 115 participantes, com idades de 18 a 75 anos. Foram avaliados 23 marcadores inflamatórios, sendo os mais repetidos nos estudos: PCR (11,13,14,21) IL-1 (12,14), IL-6 (12,14), TNF- α (12,14), ICAM-1 (12,14), VCAM-1 (12,14) e o C3 (componente 3 do complemento) (14,21). O tratamento endodôntico realizado nesses cinco estudos variou em relação a técnica: em três estudos (11-13) foi realizado o tratamento endodôntico convencional não cirúrgico, em um estudo (21) o tratamento endodôntico associado à complementação cirúrgica, e no outro estudo (14) foram comparados o retratamento endodôntico não cirúrgico e a microcirurgia apical. O tempo de follow-up entre eles variou de 07 dias a 12 meses (**Tabela 1**).

Avaliação do risco de viés e avaliação da qualidade das evidências

Todos apresentaram risco moderado de viés (**Tabela 2**). A qualidade das evidências nos estudos incluídos na meta-análise de acordo com o GRADE, foi muito baixa. A baixa qualidade das evidências se deve principalmente à inclusão de estudos não randomizados, nos quais há um maior risco de viés, devido à impossibilidade de randomizar a amostra, bem como à inconsistência e imprecisão dos resultados (**Tabela 3**).

Meta-análise

Em um dos estudos incluídos na meta-análise, os autores foram consultados e os dados brutos foram disponibilizados (14). Os estudos que foram submetidos à meta-análise que tinham grupo controle interno (12-14) utilizaram a estratégia de comparação com uma população saudável, portanto, de certa forma, representava um grupo controle externo. Em dois estudos que não tinham grupo controle interno (11,21), utilizamos grupo controle externo, considerando dois cenários: (a) medidas do grupo controle de outro estudo incluído nesta revisão (13) e (b) medidas de valores de referência de uma população saudável para a PCR, IL-6 e TNF- α (29) e para as moléculas de adesão celular ICAM-1 e VCAM-1 (30). Esta abordagem permitiu a inclusão desses estudos nas análises.

As DM agrupadas, e seus respectivos IC95%, revelaram que o tratamento endodôntico teve efeito na redução dos marcadores inflamatórios da PCR [DM=0.04 (IC95%: -0.04, 0.10), controle próprio - **Figura 2b**; DM=0.50 (IC95%: -0.64, 1.65), controle externo – **Figura 2d**] e da VCAM-1 [DM=-0.05 (IC95%: -0.09, -0.01), controle próprio - **Figura 3b**; DM=0.03 (IC95%: -0.15, 0.21), controle externo – **Figura 3d**], que se aproximaram aos valores dos controles. Enquanto que a IL-6 [DM=-0.04 (IC95%: -1.46, 1.39), controle próprio - **Figura 4b**; DM=6.26 (IC95%: 4.26, 7.87), controle externo – **Figura 4d**], o TNF- α [DM=-0.25 (IC95%: -0.60, 0.10), controle próprio - **Figura 5b**; DM=7.26 (IC95%: 3.61, 10.91), controle externo – **Figura 5d**] e a ICAM-1 [DM=32.15 (IC95%: 9.32, 54.99), controle próprio – **Figura 6b**; DM=-44102.04 (IC95%: -122551.39, 34347.32), controle externo – **Figura 6d**] não apresentaram diferenças no baseline entre os grupos, permanecendo inalteradas após a intervenção endodôntica.

Em todas as análises os valores de I^2 foram maiores que 50% e os valores de p foram menores que 0,10 (19), indicando a presença de heterogeneidade, que se manteve mesmo após análises de subgrupo (**Figuras 2-6**), exceto em algumas análises considerando controle interno – IL-6 no baseline (**Figura 4a**), TNF α pós-tratamento (**Figura 5b**), ICAM-1 no baseline e pós-tratamento (**Figuras 6a e 6b**).

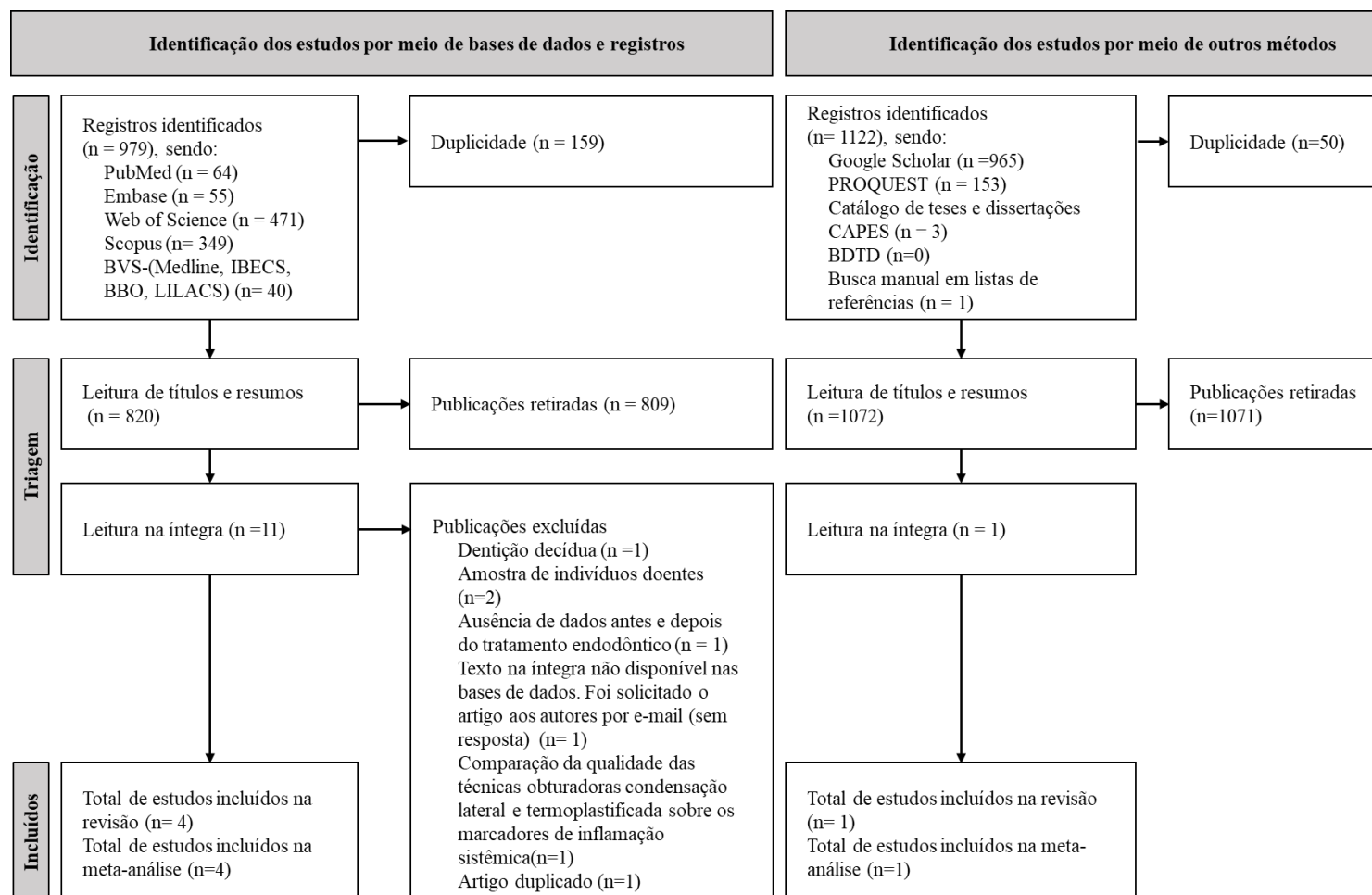


Figura 1. Fluxograma PRISMA. Processo de identificação e seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática e meta-análise.

Tabela 1. Síntese qualitativa dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor/Ano	Local	Desenho de Estudo	Tamanho da Amostra	Faixa Etária	Tipo de Intervenção	Grupo Controle	Biomarcadores de risco CV	Follow-up	Principais Resultados	Limitações
Bakhsh et al., 2022 (14)	Reino Unido	Coorte	n=115	19 a 75 anos	Retratamento endodôntico (n=35) Cirurgia periapical (n=30)	Controle interno de pacientes saudáveis (n=50)	IL-1 β IL-6 IL-8 TNF- α Pentraxin 3 ICAM-1 VCAM-1 PCR FGF-23 MMP-2 MMP-8 MMP-9 C3 ADMA	12 meses	Após 3 e 6 meses, observou-se um aumento em alguns marcadores inflamatórios, como PCR e IL-1. No entanto, após 12 meses, esses marcadores diminuíram a níveis semelhantes dos controles.	Grupos com pequeno <i>n</i> amostral
Kumar et al., 2022 (13)	Índia	Estudo intervencional prospectivo	n=50	18 a 40 anos	Tratamento endodôntico convencional (n=25)	Controle interno de pacientes saudáveis (n=25)	PCR	6 meses	Após 6 meses de acompanhamento, houve redução significativa na média dos níveis de hs-PCR.	Grupos com pequeno <i>n</i> amostral
Poornima et al., 2021 (11)	Índia	Estudo preliminar prospectivo, longitudinal intervencionista	n=15	20 a 40 anos	Tratamento endodôntico convencional (n=15)	Sem grupo controle interno	PCR	6 meses	Após 6 meses de acompanhamento, houve redução significativa na média dos níveis de hs-PCR.	Pequeno <i>n</i> amostral e ausência de grupo controle.
Bergandi et al., 2019 (12)	Itália	Ensaio clínico observacional, caso-controle	n=43	< 35 anos	Tratamento endodôntico convencional (n=23)	Controle interno de pacientes saudáveis	TNF- α IL-6 IL-1 sCD14	12 meses	Após o tratamento, as concentrações séricas de IL-1, sCD14, ET-1,	Pequeno <i>n</i> amostral

						(n=20)	Endotelina-1 ICAM-1 VCAM-1 E-selectina		ICAM-1 e E-selectina diminuíram significativamente, tornando-se comparáveis às dos indivíduos controles.	
Marton & Kiss, 1992 (21)	USA	Estudo clínico antes e depois	n=36	Idade média dos homens=28.1 anos. Idade média das mulheres= 25.2 anos	Tratamento endodôntico convencional com complementação cirúrgica	Sem grupo controle interno	AAT AMG C3 PCR HPT IgA IgG IgM	3 meses	As concentrações séricas dos marcadores avaliados diminuíram após 3 meses de tratamento endodôntico com complementação cirúrgica, com destaque para a PCR.	Ausência de grupo controle

CV= cardiovascular. IL-1 β = interleucina 1-beta. IL-6= interleucina-6. IL-8= interleucina-8. TNF- α = fator de necrose tumoral-alfa. ICAM-1= molécula de adesão celular intercelular- 1. VCAM-1= molécula de adesão celular vascular-1. PCR= proteína C reativa. FGF-23= fator de crescimento de fibroblastos-23. MMP-2= matriz metaloproteinase-2. MMP-8= matriz metaloproteinase-8. MMP-9= matriz metaloproteinase-9. C3= componente 3 do sistema complemento. ADMA= Dimetilarginina assimétrica. sCD14= cluster de diferenciação 14 solúvel. ET-1= endotelina-1. AAT= antitripsina. AMG= alfa-2 macroglobulina. HPT= haptoglobina. IgA= imunoglobulina A. IgG= imunoglobulina G. IgM= imunoglobulina M.

Tabela 2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de acordo com os critérios da NOS*

Autor/Ano	Seleção				Comparabilidade	Desfecho		
	1.	2.	3.	4.	1.	1.	2.	3.
Bakhsh et al., 2022 (14)			★	★	★★	★		
Kumar et al., 2022 (13)			★	★	★	★	★	★
Poornima et al., 2021 (11)			★	★		★	★	★
Bergandi et al., 2019 (12)			★	★	★	★	★	★
Márton & Kiss, 1992 (21)			★		★	★	★	

*Adaptado para estudos de intervenção. Escala de classificação: 7 a 9 estrelas = baixo risco de viés; 4 a 6 estrelas = risco moderado de viés; 0 a 3 estrelas = alto risco de viés. **Seleção:** 1. Representatividade da amostra; 2. Seleção da coorte não exposta; 3. Determinação da exposição; 4. Desfecho de interesse não estava presente no início do estudo. **Comparabilidade:** 1. Comparabilidade dos grupos para controle de confundimento baseada no desenho do estudo ou análise. **Desfecho:** 1. Determinação do desfecho; 2. O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos? 3. Adequação dos seguimentos das coortes. Um estudo pode receber no máximo uma estrela (★) para cada item numerado nas categorias seleção e desfecho. Um máximo de duas estrelas (★★) pode ser dado para comparabilidade.

Tabela 3. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito			
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tratamento endodôntico	controles saudáveis ou medidas pós-tratamento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
PCR (seguimento: variação 7 dias até 12 meses; avaliado com: Níveis séricos)												
4	estudo observacional	grave	grave ^a	não grave	grave ^b	nenhum	164	120	-	SMD 0.5 SD mais (-0.64 menos para 1.65 mais)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
IL- 6 (seguimento: variação 3 meses até 12 meses; avaliado com: níveis séricos)												
2	estudo observacional	grave	grave ^c	não grave	grave ^d	nenhum	88	60	-	SMD 6.26 SD mais alto (4.65 mais alto para 7.87 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
VCAM-1 (seguimento: variação 3 meses até 12 meses; avaliado com: níveis séricos)												
2	estudo observacional	grave	grave ^e	não grave	grave ^f	nenhum	88	38	-	SMD 0.03 SD mais alto (0.15 menor para 0.21 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
TNF-α (seguimento: variação 3 meses até 12 meses; avaliado com: níveis séricos)												
2	estudo observacional	grave	grave ^g	não grave	grave ^h	nenhum	88	56	-	SMD 7.26 SD mais alto (3.61 mais alto para 10.91 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
ICAM-1 (seguimento: variação 3 meses até 12 meses; avaliado com: níveis séricos)												
2	estudo observacional	grave	grave ⁱ	não grave	grave ^j	nenhum	88	38	-	SMD 44102.04 SD menor (-122551.39 menor para 34347.32 mais alto)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico

PCR: proteína C-reativa; IL-6: interleucina 6; VCAM-1: molécula de adesão celular vascular-1; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; ICAM-1: molécula de adesão celular intercelular-1 CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference. ^{a,c,e,g,i}: I² > 50%, com valor de p significativo. ^{b,d,f,h,j}: n total <400

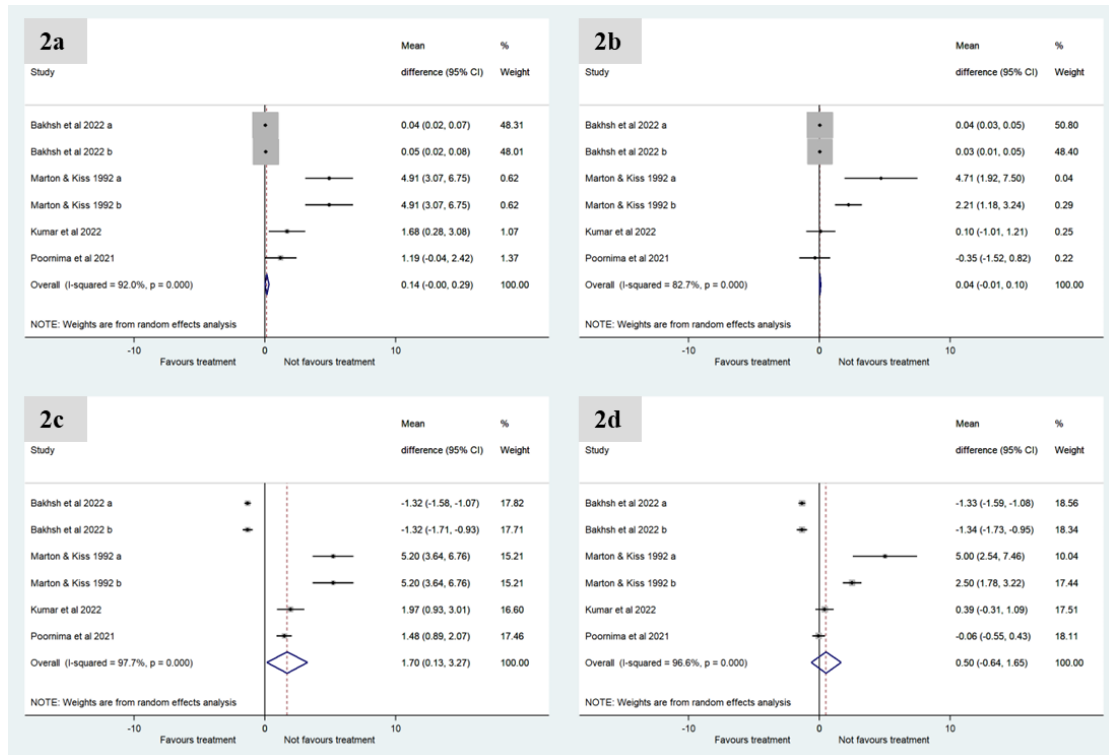


Figura 2. Efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos da PCR. **2a.** Baseline com grupo controle interno. **2b.** Pós-tratamento endodôntico com grupo controle interno. **2c.** Baseline com grupo controle externo. **2d.** Pós-tratamento endodôntico com grupo controle externo.

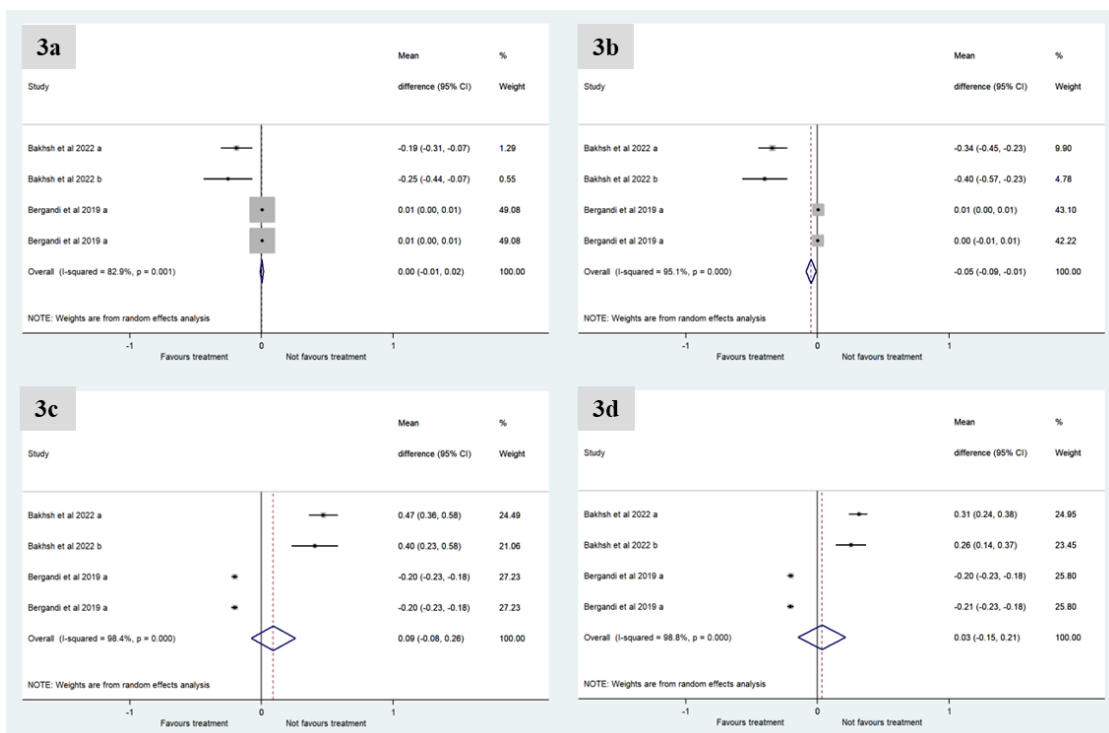


Figura 3. Efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos da VCAM-1. **3a.** Baseline com grupo controle interno. **3b.** Pós-tratamento endodôntico com grupo controle interno. **3c.** Baseline com grupo controle externo. **3d.** Pós-tratamento endodôntico com grupo controle externo.

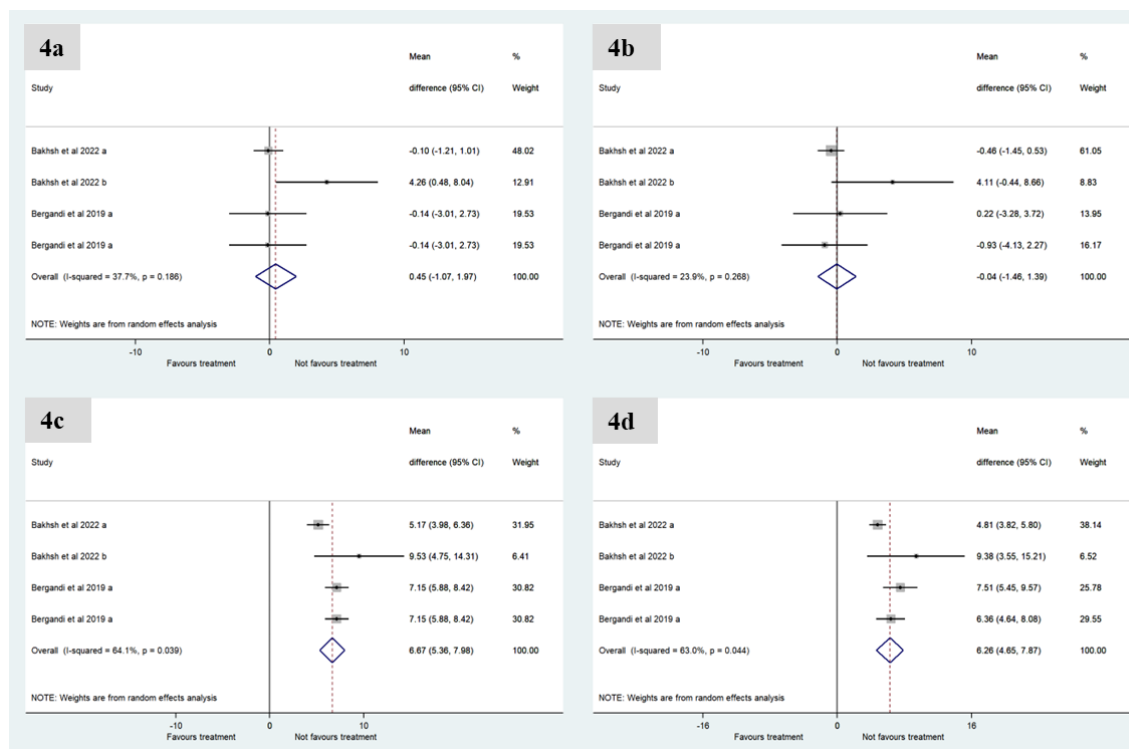


Figura 4. Efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos da IL-6 **4a.** Baseline com grupo controle interno. **4b.** Pós-tratamento endodôntico com grupo controle interno. **4c.** Baseline com grupo controle externo. **4d.** Pós-tratamento endodôntico com grupo controle externo.

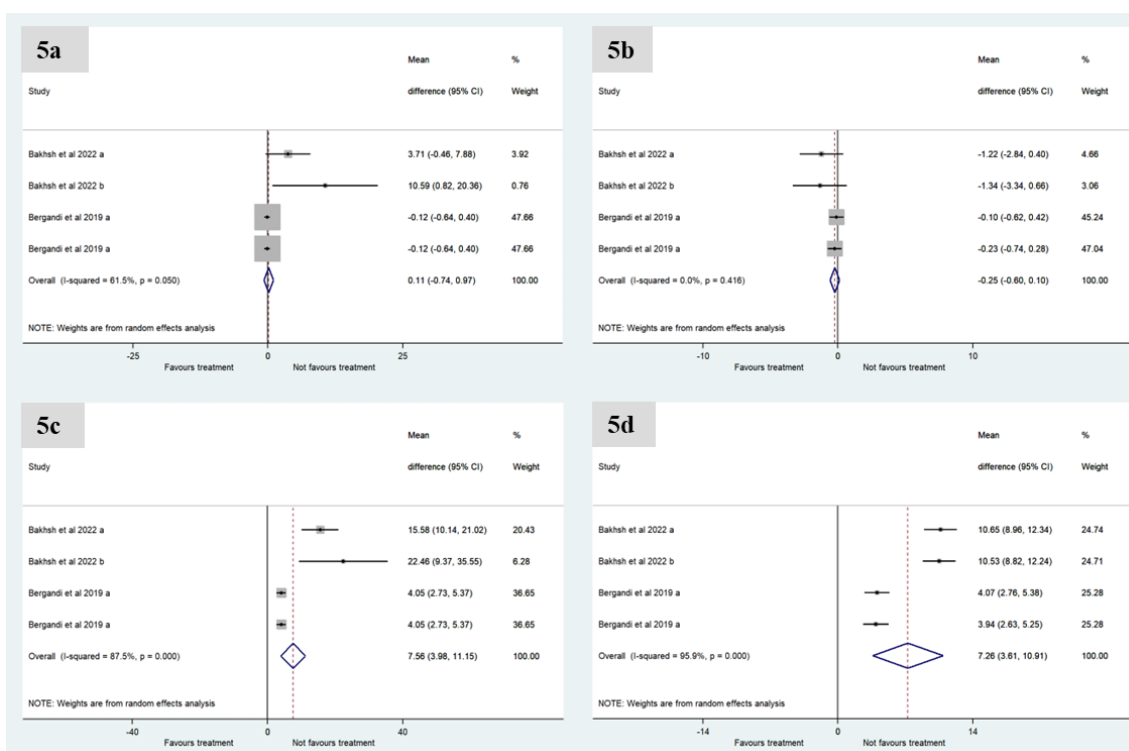


Figura 5. Efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos do TNF- α . **5a.** Baseline com grupo controle interno. **5b.** Pós-tratamento endodôntico com grupo controle interno. **5c.** Baseline com grupo controle externo. **5d.** Pós-tratamento endodôntico com grupo controle externo.

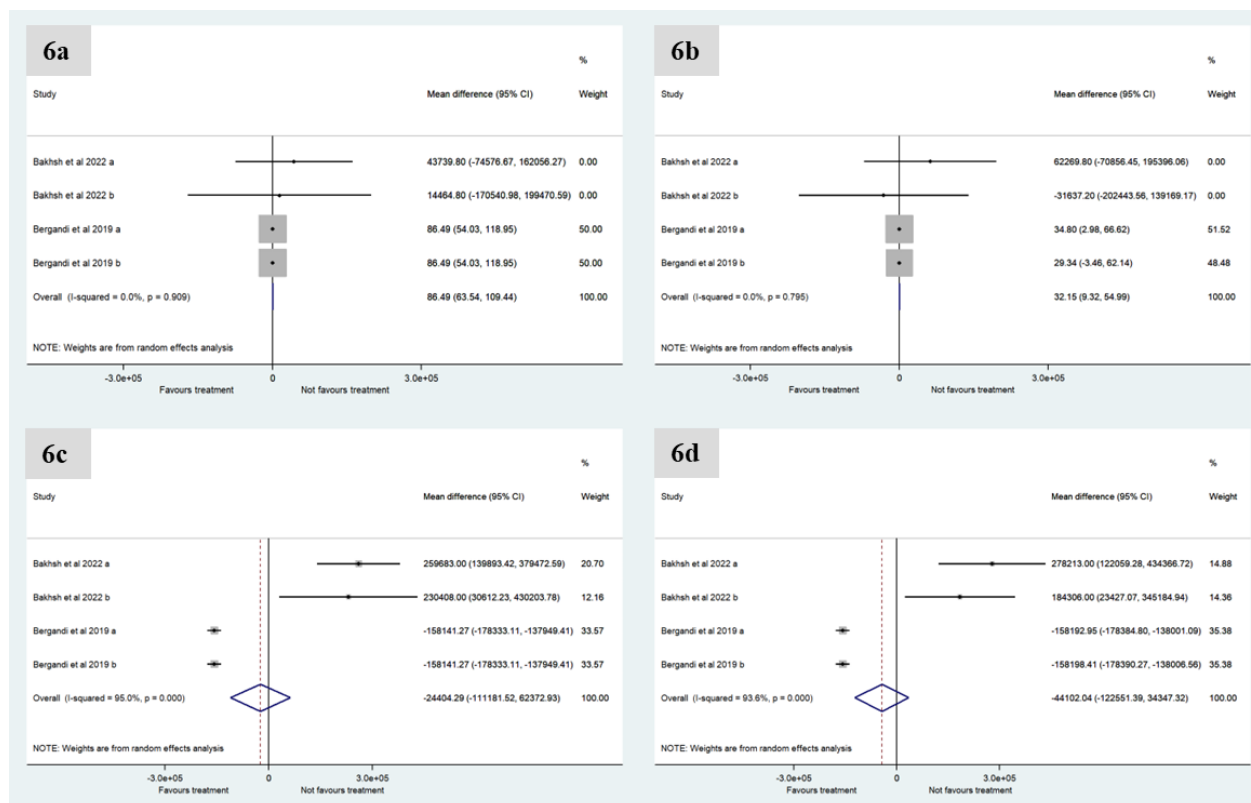


Figura 6. Efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos da ICAM-1. **6a.** Baseline com grupo controle interno. **6b.** Pós-tratamento endodôntico com grupo controle interno. **6c.** Baseline com grupo controle externo. **6d.** Pós-tratamento endodôntico com grupo controle externo.

DISCUSSÃO

A periodontite apical assintomática tem papel contribuinte na elevação dos níveis séricos de marcadores inflamatórios. Por isso, há um interesse da comunidade científica em investigar o impacto do tratamento endodôntico na reversibilidade dessa condição. Esta revisão sistemática e meta-análise da literatura sumarizou e analisou as evidências disponíveis sobre o efeito do tratamento endodôntico nos níveis séricos dos marcadores inflamatórios associados à predição do risco cardiovascular. A meta-análise apontou para uma possível redução dos níveis da PCR e VCAM-1, sugerindo um provável benefício para a saúde sistêmica.

Uma vez que a literatura tem enfatizado o papel da *inflamação sistêmica crônica de baixo grau* como um fator contribuinte para o desenvolvimento e a progressão de condições cardiovasculares, nosso resultado tem relevância. Ao longo das últimas três décadas, uma série de evidências tem demonstrado que a infecção de origem endodôntica potencialmente impacta a saúde geral dos indivíduos (31-35), desempenhando um papel crucial na etiologia da *inflamação sistêmica crônica de baixo grau*, com o aumento dos níveis plasmáticos de diversos marcadores inflamatórios, incluindo a IL-1 β , IL-6, PCR, TNF- α , moléculas de adesão, dentre outros (8-10).

Nesse sentido, a PCR é o principal biomarcador capaz de prever o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares. Ela é secretada pelos hepatócitos em resposta à estimulação de citocinas como a IL-1, IL-6 e TNF- α , e está correlacionada com a disfunção endotelial e a diversas fases da doença arterial coronariana (36). Nesta revisão sistemática e meta-análise, observamos, no baseline, que a média da concentração sérica de PCR nos pacientes diagnosticados com periodontite apical assintomática é maior do que nos pacientes controles, corroborando achados de outros estudos (11,13,14,21) e apresentou tendência de redução, a níveis semelhantes aos dos controles, após o tratamento endodôntico.

Garrido e colab. (2019) mostraram resultados semelhantes ao analisarem o risco cardiovascular em indivíduos que apresentaram concentrações de PCR no soro acima de 3 mg/L, mostrando uma associação significativa com a presença de, pelo menos, uma lesão periapical. Esse risco aumentou 3,3 vezes mais na presença de uma segunda lesão periapical. Em outras infecções bucais, tais como doença periodontal, abscesso dento-alveolar e pericoronarite, já existem evidências, desde a década de 60, indicando o mesmo fenômeno (37).

Até 2019, com base em duas meta-análises (9,10), a evidência científica disponível indicava que não havia diferença nos níveis de PCR no sangue antes e depois do tratamento endodôntico. No entanto, nos anos seguintes, novos estudos (11,13,14) foram realizados, os quais foram incluídos em nossa meta-análise. Assim, observamos que o tratamento endodôntico apresentou tendência em reduzir níveis de PCR no sangue, trazendo-os para valores semelhantes aos controles após um período de preservação de três a 12 meses. Embora esse resultado pareça promissor, não podemos desconsiderar o fato de que os marcadores inflamatórios, como a PCR, podem ser alterados por vários outros fatores. Além disso, mecanismos subjacentes ainda não investigados e não compreendidos podem estar envolvidos nessa associação. Isso implica dizer que nossos resultados sustentam a hipótese de que o tratamento endodôntico, quando bem executado, pode ter papel contribuinte na redução da PCR, melhorando a saúde geral dos indivíduos com periodontite apical assintomática, provavelmente impactando na classificação de risco cardiovascular recomendada pela *American Heart Association*, que considera baixo risco quando os níveis estão abaixo de 1 mg/L, risco médio na faixa de 1-3 mg/L e alto risco quando acima de 3 mg/L (38).

Além disso, também foi notada uma tendência de redução nos níveis séricos da VCAM-1, que foram reduzidas a valores inferiores aos dos pacientes controles após a intervenção endodôntica. Essa molécula promove a disfunção endotelial e migração de leucócitos (39,40). Seus níveis circulantes elevados estão associados à gravidade e complicações da doença arterial coronariana (41-43); e são capazes de indicar a presença de um estado inflamatório crônico

precoce, podendo ser empregada como marcador para prever a mortalidade e a aterosclerose subclínica (44).

A expressão elevada da VCAM-1 denota a presença de *inflamação sistêmica crônica de baixo grau* que acompanha diversas condições patológicas. Dessa forma, a presença da VCAM-1 em níveis elevados no soro não é apenas um marcador de risco para doenças cardiovasculares, mas também para osteoartrite grave, doença renal crônica, distúrbios neuropsiquiátricos, obesidade e para a redução da função pulmonar. Destaca-se o fato de que a *inflamação sistêmica crônica de baixo grau* e as doenças associadas apresentam tendência de crescimento na população global (45).

Embora um provável efeito do tratamento endodôntico em reduzir os níveis séricos de PCR e VCAM-1 tenha sido detectado em nossas meta-análises, é importante destacar que o nível de evidência atribuído pelo sistema GRADE foi muito baixo. Isso se deve principalmente à inconsistência, em consequência da alta heterogeneidade ($I^2 > 50\%$), potencialmente reflexo de diferenças nos tamanhos amostrais, idades dos indivíduos, tempo de seguimento, tipo de grupo controle e nas intervenções endodônticas (tratamento endodôntico não cirúrgico e cirúrgico; e, retratamento endodôntico cirúrgico e não cirúrgico) dos estudos incluídos na meta-análise. E, também, devido à imprecisão, que foi impactada pelo pequeno n amostral dos estudos incluídos, que mesmo agrupados na meta-análise, foi inferior a 400 indivíduos.

Além disso, no presente estudo não observamos diferenças significantes nos níveis séricos de IL-6 no baseline entre os grupos controle e indivíduos com periodontite apical assintomática. O tratamento endodôntico não alterou a situação inicial. Esse resultado diverge dos achados de Georgiou e colab. (2019), que, em revisão sistemática e meta-análise, notaram aumento significativo da IL-6 em indivíduos com periodontite apical assintomática. Uma possível explicação para nossos achados é que em indivíduos saudáveis (sem periodontite apical assintomática), como os controles incluídos nos estudos, a IL-6 pode ser produzida pelos adipócitos durante a sua diferenciação e pela contração muscular, estando presente no sangue, mesmo na ausência de danos celulares ou doença (46,47). A atividade física também desempenha papel modulador nos níveis séricos da IL-6 (48). Além disso, a presença de IL-6 está relacionada a diversas funções, como regeneração tecidual, metabolismo e homeostase óssea, e aumenta à medida que a idade avança (49), e o estudo de Bakhsh e colab. (2022), estudo com maior tamanho amostral e considerado 2 vezes em cada meta-análise, incluiu pessoas de até 75 anos. Recomenda-se que estudos futuros realizem análises de subgrupo por faixa etária e incorporem a prática de atividade física nas análises.

Também não foram observadas diferenças significantes nos níveis séricos de TNF- α , antes e após o tratamento endodôntico. O TNF- α , nas doenças ósseas, induz o recrutamento de osteoclastos que promovem uma perda óssea excessiva, como ocorre na artrite reumatóide, doenças periodontais e periapicais (50). No fluido intersticial periapical há uma intensa atividade do TNF- α , porém, em níveis plasmáticos não foram encontrados valores alterados nos indivíduos com periodontite apical assintomática (32), o que nos leva a especular que sua atividade esteja restrita mais à resposta imunoinflamatória local, que ocorre na região periapical desses indivíduos, do que na sistêmica.

Outro marcador inflamatório correlacionado com a inflamação é a ICAM-1. A expressão da ICAM-1 é induzida por citocinas inflamatórias, células endoteliais, células epiteliais e células imunes. A ICAM-1 já foi encontrada em níveis elevados na doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, sepse, aterosclerose e câncer. No entanto, seus níveis no sangue em indivíduos saudáveis são baixos (30). Embora Bergandi e colab (2019) tenham observado níveis mais altos da ICAM-1 em pacientes com periodontite apical assintomática, os resultados dessa meta-análise não corroboram tais achados. Deve-se considerar, todavia, o pequeno número de estudos que investigam esse marcador, com reduzido tamanho amostral, e a existência de resultados inconsistentes entre os trabalhos. Outros estudos primários, com adequado desenho metodológico, são encorajados.

Diante do exposto, os resultados deste estudo destacam a necessidade de estudos adicionais. Segundo o primeiro relatório do *Surgeon General* sobre a “Saúde Oral na América” publicado em 2000, as doenças bucais têm sido tratadas como uma epidemia negligenciada (51). Cerca de 75% dos casos de cárie não tratada concentram-se nos países de renda média (52), refletindo na alta prevalência da periodontite apical assintomática, que afeta pelo menos um dente da metade da população mundial (53). Diante desse cenário, é importante a compreensão do impacto que a saúde endodôntica dos pacientes desempenha na promoção da saúde geral. Este reconhecimento, especialmente em indivíduos com elevado risco de doenças crônicas não transmissíveis, enfatiza a necessidade de uma abordagem integrativa na prestação de cuidados à saúde (1,14). Além disso, o conhecimento da relação entre o tratamento endodôntico e a redução de marcadores inflamatórios em indivíduos com periodontite apical assintomática potencialmente repercutirá nas políticas de Saúde Pública. Diretrizes baseadas em evidências mais robustas embasarão a promoção ao acesso a serviços odontológicos, incluindo o tratamento endodôntico.

Algumas limitações dos estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise devem ser consideradas na interpretação de nossos resultados: (a) os estudos apresentaram amostras não representativas da população e com pequeno n amostral, limitando a generalização dos achados e

repercutindo em baixo poder para identificar diferenças significativas entre os grupos, (b) os estudos avaliaram diferentes marcadores inflamatórios impossibilitando a comparação entre eles, (c) não houve padronização nem do tempo de *follow-up* nem da faixa etária das amostras incluídas, resultando na alta heterogeneidade entre os estudos, observados nas meta-análises, (d) a manutenção da alta heterogeneidade entre os estudos, como verificado pelo I^2 , mesmo após análises de subgrupo, e (e) a impossibilidade de análise acurada de viés de publicação. Além disso, os cinco estudos incluídos nesta revisão sistemática e meta-análise apresentaram risco moderado de viés, conforme a análise do risco de viés baseada nos critérios da NOS, e, ainda, baixa qualidade da evidência, segundo o GRADE. Embora a NOS não seja específico para estudos de intervenção, ela tem sido também utilizada nesses casos (9,10) e apresenta validade semelhante à ferramenta da Cochrane - Robins I, utilizada para avaliar o risco de viés de estudos não randomizados. Destacamos ainda que o instrumento NOS tem como principal vantagem a facilidade de sua aplicação (16). Ainda assim, como análise de sensibilidade, realizamos análise do risco de viés por meio da ferramenta de avaliação crítica para estudos experimentais sem alocação aleatória do Joanna Briggs Institute (JBI) (54), dados não apresentados, e identificamos resultados semelhantes.

Ressaltamos como ponto forte deste estudo o controle de viés de confundimento. Embora o controle total de variáveis confundidores seja impossível, os estudos aqui incluídos selecionaram suas amostras controlando ao máximo potenciais confundidores, excluindo pacientes sistemicamente comprometidos, com outras infecções crônicas bucais diferentes da periodontite apical assintomática e que realizaram uso de medicação anti-inflamatória e/ou antibiótica alguns meses antes das coletas de sangue. Adicionalmente, em nossas meta-análises, estratégias foram utilizadas para aumentar a robustez de nossos achados, por exemplo, para aqueles grupos sem controles internos imputamos valores de outro estudo, também incluído nesta revisão sistemática e meta-análise (13). Isso só foi possível porque em todos os estudos os indivíduos incluídos nos grupos controles eram saudáveis. Além disso, atestamos a consistência de nossas análises, ao realizarmos uma meta-análise considerando valores de referências normais para pessoas sem comprometimento sistêmico.

E por fim, para expandir o conhecimento sobre os efeitos do tratamento endodôntico na redução dos níveis séricos de marcadores inflamatórios de risco cardiovascular em indivíduos com periodontite apical assintomática sugerimos a realização de estudos longitudinais multicêntricos que investiguem a relação entre a efetividade do tratamento endodôntico e desfechos de saúde a longo prazo, com amostras representativas da população, períodos de *follow-up* maior e padronizados, bem como a investigação de mecanismos moleculares subjacentes a *inflamação sistêmica crônica de baixo grau*.

CONCLUSÃO

A evidência aqui sumarizada aponta para a possibilidade de o tratamento endodôntico reduzir os níveis séricos de dois marcadores de risco cardiovascular (PCR e VCAM-1). No entanto, há poucos estudos, com risco de viés e o nível da evidência é muito baixo, indicando que a confiança na estimativa de efeito é limitada, e que há um importante grau de incerteza nesses achados.

REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cardiovascular disease (CVDs). Fact Sheets. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). 2023.
2. Virani S, Alonso A, Aparicio H, Benjamin E. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2021;E254–743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>.
3. Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. *J Vasc Bras* 2014;108–15. <https://doi.org/10.1590/jvb.2014.054>.
4. American Association Endodontics. *Colleagues for Excellence ENDODONTICS*. 2013.
5. Siqueira JF, Rôças IN. Microbiology of apical periodontitis. *Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis*. Wiley; 2019. p. 91–142.
6. Graves DT, Oates T, Garlet GP. Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions. *J Oral Microbiol* 2011. <https://doi.org/10.3402/jom.v3i0.5304>.
7. Neto ND, Porpino MTM, Antunes HDS, et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis. *Journal of Applied Oral Science* 2018;26. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2017-0455>.
8. Garrido M, Cárdenas AM, Astorga J, et al. Elevated Systemic Inflammatory Burden and Cardiovascular Risk in Young Adults with Endodontic Apical Lesions. *J Endod* 2019;45:111–5. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.11.014>.
9. Georgiou AC, Crielaard W, Armenis I, de Vries R, van der Waal S V. Apical Periodontitis Is Associated with Elevated Concentrations of Inflammatory Mediators in Peripheral Blood: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod* 2019;1279-1295.e3. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.07.017>.
10. Gomes MS, Blattner TC, Sant’Ana Filho M, et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod* 2013;1205–17. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.06.014>.
11. Poornima L, Ravishankar P, Abbott P V., Subbiya A, PradeepKumar AR. Impact of root canal treatment on high-sensitivity C-reactive protein levels in systemically healthy adults with apical periodontitis – a preliminary prospective, longitudinal interventional study. *Int Endod J* 2021;54:501–8. <https://doi.org/10.1111/iej.13444>.
12. Bergandi L, Giuggia B, Alovise M, et al. Endothelial Dysfunction Marker Variation in Young Adults with Chronic Apical Periodontitis before and after Endodontic Treatment. *J Endod* 2019;45:500–6. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.01.018>.
13. Kumar G, Tewari S, Kamboj M, Yadav A, Gill PS, Kharb S. Comparative Evaluation of Serum High-sensitivity C-Reactive Protein and Complete Hemogram Indices in Subjects with and without Apical Periodontitis: A Prospective Interventional Study. *J Endod* 2022;48:1020–8. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2022.05.003>.
14. Bakhsh A, Moyes D, Proctor G, Mannocci F, Niazi SA. The impact of apical periodontitis, non-surgical root canal retreatment and periapical surgery on serum inflammatory biomarkers. *Int Endod J* 2022;55:923–37. <https://doi.org/10.1111/iej.13786>.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;134:178–89. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001>.
16. Zhang Y, Huang L, Wang D, Ren P, Hong Q, Kang D. The ROBINS-I and the NOS had similar reliability but differed in applicability: A random sampling observational studies of systematic reviews/meta-analysis. *J Evid Based Med* 2021;14:112–22. <https://doi.org/10.1111/jebm.12427>.

17. Hootman JM, Drihan JB, Sitler MR, Harris KP, Cattano NM. Reliability and validity of three quality rating instruments for systematic reviews of observational studies. *Res Synth Methods* 2011;2:110–8. <https://doi.org/10.1002/jrsm.41>.
18. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539–58. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>.
19. Cochran WG. *The Combination of Estimates from Different Experiments THE COMBINATION OF ESTIMATES FROM DIFFERENT EXPERIMENTS**. vol. 10. 1954.
20. Borenstein M, Hedges L V., Higgins JPT, Rothstein HR. *Front Matter. Introduction to Meta-Analysis*. Wiley; 2009.
21. MARTON IJ, KISS C. Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators. *Int Endod J* 1992;25:229–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.1992.tb01154.x>.
22. Agrawal R, Bhardwaj M, Doley B, et al. Expression of IL-6, TNF- α , and hs-CRP in the serum of patients undergoing single-sitting and multiple-sitting root canal treatment: A comparative study. *J Family Med Prim Care* 2022;11:1918. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_846_21.
23. Alim BA, Canturk E, Koksall C. The effect of treated apical periodontitis before heart valve surgery on C-reactive protein levels. *Oral Dis* 2021;27:632–8. <https://doi.org/10.1111/odi.13554>.
24. Meurman JH, Janket SJ, Surakka M, et al. Lower risk for cardiovascular mortality for patients with root filled teeth in a Finnish population. *Int Endod J* 2017;50:1158–68. <https://doi.org/10.1111/iej.12772>.
25. Shen H, Zhou Y, Sun X, He P, Wu H. *Efficacy of vitapex on chronic periapical periodontitis of deciduous teeth in children and risk factors affecting the efficacy*. vol. 13. 2020.
26. Wang J, Du Y, Deng J, Wang X, He J. *Efficacy of warm gutta-percha root canal filling in the treatment of dental pulpal and periapical diseases*. vol. 12. 2019.
27. Willershausen B, Kasaj A, Willershausen I, et al. Association between Chronic Dental Infection and Acute Myocardial Infarction. *J Endod* 2009;35:626–30. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.01.012>.
28. Devi G, Priya V V, Gayathri V. Evaluation of inflammatory markers in endotoxins induced root canal infection. *Drug Invention Today*. 2018.
29. Wyczalkowska-Tomasik A, Czarkowska-Paczek B, Zielenkiewicz M, Paczek L. Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2016;64:249–54. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0357-7>.
30. Varona JF, Ortiz-Regalón R, Sánchez-Vera I, et al. Soluble ICAM 1 and VCAM 1 Blood Levels Alert on Subclinical Atherosclerosis in Non Smokers with Asymptomatic Metabolic Syndrome. *Arch Med Res* 2019;50:20–8. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.05.003>.
31. Cintra LTA, Gomes MS, da Silva CC, et al. Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions. *Odontology* 2021;741–69. <https://doi.org/10.1007/s10266-021-00636-x>.
32. Cotti E, Dess C, Piras A, et al. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. *J Endod* 2011;37:1624–9. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.09.006>.
33. Cotti E, Zedda A, Deidda M, et al. Endodontic Infection and Endothelial Dysfunction Are Associated with Different Mechanisms in Men and Women. *J Endod* 2015;41:594–600. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.01.037>.
34. Jiménez-Sánchez MC, Cabanillas-Balsera D, Areal-Quecuty V, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Cardiovascular diseases and apical periodontitis: Association not always implies causality. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020:e652–9. <https://doi.org/10.4317/medoral.23665>.

35. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J* 2015;48:933–51. <https://doi.org/10.1111/iej.12507>.
36. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: Potential biomarkers and promising therapeutical approaches. *Int J Mol Sci* 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22083850>.
37. Boucher NE, Hanrahan JJ, Kihara FY. *Occurrence of C-Reactive Protein in Oral Disease*. 1967.
38. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;499–511. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45>.
39. Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, Neves JS, Castro-Ferreira R, Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology* 2020;397–410. <https://doi.org/10.1177/0003319720903586>.
40. Semaan HB, Gurbel PA, Anderson JL, et al. *Soluble VCAM-1 and E-Selectin, but Not ICAM-1 Discriminate Endothelial Injury in Patients with Documented Coronary Artery Disease*. vol. 93. 2000.
41. Peter K, Nawroth P, Conradt C, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, P-selectin, and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:505–12. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.3.505>.
42. Rallidis LS, Gika HI, Zolindaki MG, Xydas TA, Paravolidakis KE, Velissaridou AH. Usefulness of elevated levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in predicting in-hospital prognosis in patients with unstable angina pectoris. *American Journal of Cardiology* 2003;92:1195–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.07.029>.
43. Liang KW, Sheu WHH, Lee WJ, Lee WL, Fu CP, Wang JS. Differential expression of circulating vascular cell adhesion molecule-1 in subjects with coronary artery disease and cardiac syndrome X without known diabetes mellitus. *Biomarkers* 2017;22:798–804. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2017.1351003>.
44. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Open Access Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7:634–43. <https://doi.org/10.1186/ar1717>.
45. Troncoso MF, Ortiz-Quintero J, Garrido-Moreno V, et al. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166170>.
46. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6 2008. <https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007.-Skeletal>.
47. Vicennati V, Vottero A, Friedman C, Papanicolaou DA. PAPER Hormonal regulation of interleukin-6 production in human adipocytes. *Int J Obes* 2002;26:905–11. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802035>.
48. Papagianni G, Panayiotou C, Vardas M, et al. The anti-inflammatory effects of aerobic exercise training in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156157>.
49. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. *Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway NIH Public Access*. vol. 61. 2006.
50. Kitaura H, Marahleh A, Ohori F, et al. Role of the Interaction of Tumor Necrosis Factor- α and Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 in Bone-Related Cells. *Int J Mol Sci* 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23031481>.

51. Allukian M. The neglected epidemic and the Surgeon General's report: a call to action for better oral health n.d.
52. World Health Organization. *Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030*. 2022.
53. Tibúrcio-Machado CS, Michelon C, Zanatta FB, Gomes MS, Marin JA, Bier CA. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J* 2021;712–35. <https://doi.org/10.1111/iej.13467>.
54. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris E, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JB1 Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na revisão sistemática e meta-análise aqui apresentadas, nossos resultados destacam que ainda não há evidência suficiente que sustente a hipótese de que o tratamento endodôntico seja efetivo na redução dos níveis séricos dos marcadores inflamatórios associados ao risco cardiovascular. Além disso, nosso estudo ressaltou a necessidade de investigações adicionais, com uma abordagem padronizada e rigor metodológico para estudos futuros, garantindo qualidade metodológica para a obtenção de resultados mais consistentes, e que sejam comparáveis aos de outros estudos já disponíveis na literatura. Assim, reafirmamos a necessidade de investimentos nessa área de pesquisa, a fim de melhor compreendermos os impactos positivos do tratamento endodôntico na saúde sistêmica dos indivíduos.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, Rohit; BHARDWAJ, Monika; DOLEY, Bonita; MANAS, Abhigyan; SYED ISMAIL, PrabuMahin; PATIL, PrajaktaB; SINGH, KishoreK. Expression of IL-6, TNF- α , and hs-CRP in the serum of patients undergoing single-sitting and multiple-sitting root canal treatment: A comparative study. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, v. 11, n. 5, p. 1918, 2022. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_846_21.

ALIM, Betul Ayca; CANTURK, Emir; KOKSAL, Cengiz. The effect of treated apical periodontitis before heart valve surgery on C-reactive protein levels. **Oral Diseases**, v. 27, n. 3, p. 632–638, 2021. DOI: 10.1111/odi.13554.

ALLUKIAN, Myron. The neglected epidemic and the Surgeon General's report: a call to action for better oral health. 2000.

AMERICAN ASSOCIATION ENDODONTICS. **Colleagues for Excellence ENDODONTICS**. 2013. Disponível em: www.aae.org/colleagues.

AMINOSHARIAE, Anita; KULILD, James C.; FOUAD, Ashraf F. The Impact of Endodontic Infections on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease(s): A Systematic Review with Meta-analysis Using GRADE. **Journal of Endodontics**, v. 44, n. 9, p. 1361- 1366.e3, 2018. DOI: 10.1016/j.joen.2018.06.011.

AMINOSHARIAE, Anita; KULILD, James C.; MICKEL, Andre; FOUAD, Ashraf F. **Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review**. **Journal of Endodontics** Elsevier Inc., , 2017. DOI: 10.1016/j.joen.2016.11.008.

BAKHSH, Abdulaziz; MOYES, David; PROCTOR, Gordon; MANNOCCI, Francesco; NIAZI, Sadia Ambreen. The impact of apical periodontitis, non-surgical root canal retreatment and periapical surgery on serum inflammatory biomarkers. **International Endodontic Journal**, v. 55, n. 9, p. 923–937, 2022. DOI: 10.1111/iej.13786.

BERGANDI, Loredana et al. Endothelial Dysfunction Marker Variation in Young Adults with Chronic Apical Periodontitis before and after Endodontic Treatment. **Journal of Endodontics**, v. 45, n. 5, p. 500–506, 2019. a. DOI: 10.1016/j.joen.2019.01.018.

BORENSTEIN, Michael; HEDGES, Larry V.; HIGGINS, Julian P. T.; ROTHSTEIN, Hannah R. Front Matter. Em: **Introduction to Meta-Analysis**. Wiley, 2009. DOI: 10.1002/9780470743386.fmatter.

BOUCHER, Norman E.; HANRAHAN, James J.; KIHARA, Francis Y. **Occurrence of C-Reactive Protein in Oral Disease**. 1967.

CINTRA, Luciano Tavares Angelo et al. **Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions**. **Odontology** Springer Japan, 2021. a. DOI: 10.1007/s10266-021-00636-x.

COCHRAN, William G. **The Combination of Estimates from Different Experiments THE COMBINATION OF ESTIMATES FROM DIFFERENT EXPERIMENTS***. International Biometric Society, v.10, n.1, p. 101-129, 1954.

COOK-MILLS, Joan M.; MARCHESE, Michelle E.; ABDALA-VALENCIA, Hiam. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Expression and Signaling During Disease: Regulation by Reactive Oxygen Species and Antioxidants. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 15, n. 6, p. 1607–1638, 2011.

COTTI, Elisabetta; DESS, Cristina; PIRAS, Alessandra; FLORE, Giovanna; DEIDDA, Martino; MADEDDU, Clelia; ZEDDA, Angela; LONGU, Giorgio; MERCURO, Giuseppe. Association of endodontic infection with detection of an initial lesion to the cardiovascular system. **Journal of Endodontics**, v. 37, n. 12, p. 1624–1629, 2011. a. DOI: 10.1016/j.joen.2011.09.006.

COTTI, Elisabetta; ZEDDA, Angela; DEIDDA, Martino; PIRAS, Alessandra; FLORE, Giovanna; IDEO, Francesca; MADEDDU, Clelia; PAU, Valentina Maria; MERCURO, Giuseppe. Endodontic Infection and Endothelial Dysfunction Are Associated with Different Mechanisms in Men and Women. **Journal of Endodontics**, v. 41, n. 5, p. 594–600, 2015. DOI: 10.1016/j.joen.2015.01.037.

DESSEIN, Patrick H.; JOFFE, Barry I.; SINGH, Sham. Open Access Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 7, p. 634–643, 2005. DOI: 10.1186/ar1717. Disponível em: <http://arthritis-research.com/content/7/3/R634>Thisarticleisonlineat:<http://arthritis-research.com/content/7/3/R634>.

DEVI, Gayatri; PRIYA, Vishnu V; GAYATHRI, V. **Evaluation of inflammatory markers in endotoxins induced root canal infection**. 2018.

DONATH, Marc Y.; SHOELSON, Steven E. **Type 2 diabetes as an inflammatory disease**. **Nature Reviews Immunology**, 2011. DOI: 10.1038/nri2925.

GARRIDO, Mauricio et al. Elevated Systemic Inflammatory Burden and Cardiovascular Risk in Young Adults with Endodontic Apical Lesions. **Journal of Endodontics**, v. 45, n. 2, p. 111–115, 2019. a. DOI: 10.1016/j.joen.2018.11.014.

GEORGIU, Athina Christina; CRIELAARD, Wim; ARMENIS, Iakovos; DE VRIES, Ralph; VAN DER WAAL, Suzette V. **Apical Periodontitis Is Associated with Elevated Concentrations of Inflammatory Mediators in Peripheral Blood: A Systematic Review and Meta-analysis**. **Journal of Endodontics** Elsevier Inc., 2019. DOI: 10.1016/j.joen.2019.07.017.

GLICKMAN, Gerald N. **AAE Consensus Conference on Diagnostic Terminology: Background and Perspectives**. **Journal of Endodontics**, 2009. DOI: 10.1016/j.joen.2009.09.029.

GOMES, Maximiliano Schünke; BLATTNER, Trevor Charles; SANT’ANA FILHO, Manoel; GRECCA, Fabiana Soares; HUGO, Fernando Neves; FOUAD, Ashraf F.; REYNOLDS, Mark A. **Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis**. **Journal of Endodontics**, 2013. a. DOI: 10.1016/j.joen.2013.06.014.

GRAVES, Dana T.; OATES, Thomas; GARLET, Gustavo P. **Review of osteoimmunology and the host response in endodontic and periodontal lesions.** *Journal of Oral Microbiology*, 2011. DOI: 10.3402/jom.v3i0.5304.

HIGGINS, Julian P. T.; THOMPSON, Simon G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, v. 21, n. 11, p. 1539–1558, 2002. DOI: 10.1002/sim.1186.

HOOTMAN, Jennifer M.; DRIBAN, Jeffrey B.; SITLER, Michael R.; HARRIS, Kyle P.; CATTANO, Nicole M. Reliability and validity of three quality rating instruments for systematic reviews of observational studies. *Research Synthesis Methods*, v. 2, n. 2, p. 110–118, 2011. DOI: 10.1002/jrsm.41.

HOTAMISLIGIL, Gökhan S. **Inflammation and metabolic disorders.** *Nature*, 2006. a. DOI: 10.1038/nature05485.

JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, María Carmen; CABANILLAS-BALSERA, Daniel; AREAL-QUECUTY, Victoria; VELASCO-ORTEGA, Eugenio; MARTÍN-GONZÁLEZ, Jenifer; SEGURA-EGEA, Juan J. **Cardiovascular diseases and apical periodontitis: Association not always implies causality.** *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* Medicina Oral S.L., 2020. a. DOI: 10.4317/medoral.23665.

KAUR, Geetika; SHARMA, Deepti; BISEN, Shivantika; MUKHOPADHYAY, Chandra Sekhar; GURDZIEL, Katherine; SINGH, Nikhlesh K. Vascular cell-adhesion molecule 1 (VCAM-1) regulates JunB-mediated IL-8/CXCL1 expression and pathological neovascularization. *Communications Biology*, v. 6, n. 1, 2023. DOI: 10.1038/s42003-023-04905-z.

KITAURA, Hideki et al. **Role of the Interaction of Tumor Necrosis Factor- α and Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 in Bone-Related Cells.** *International Journal of Molecular Sciences* MDPI, 2022. DOI: 10.3390/ijms23031481.

KUMAR, Gaurav; TEWARI, Sanjay; KAMBOJ, Mala; YADAV, Aparna; GILL, Paramjeet S.; KHARB, Simmi. Comparative Evaluation of Serum High-sensitivity C-Reactive Protein and Complete Hemogram Indices in Subjects with and without Apical Periodontitis: A Prospective Interventional Study. *Journal of Endodontics*, v. 48, n. 8, p. 1020–1028, 2022. DOI: 10.1016/j.joen.2022.05.003.

LEITE, Ana Rita; BORGES-CANHA, Marta; CARDOSO, Rita; NEVES, João Sérgio; CASTRO-FERREIRA, Ricardo; LEITE-MOREIRA, Adelino. **Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction.** *Angiology* SAGE Publications Inc., 2020. DOI: 10.1177/0003319720903586.

LIANG, Kae Woei; SHEU, Wayne H. H.; LEE, Wen Jane; LEE, Wen Lieng; FU, Chia Po; WANG, Jun Sing. Differential expression of circulating vascular cell adhesion molecule-1 in subjects with coronary artery disease and cardiac syndrome X without known diabetes mellitus. *Biomarkers*, v. 22, n. 8, p. 798–804, 2017. DOI: 10.1080/1354750X.2017.1351003.

MACHADO, Felipe Paiva; KHOURY, Rayana Duarte; TOIA, Cassia Cestari; FLORES OROZCO, Esteban Isai; DE OLIVEIRA, Felipe Eduardo; DE OLIVEIRA, Luciane Dias; DA ROSA CARDOSO, Flávia Goulart; VALERA, Marcia Carneiro. Primary versus post-treatment apical periodontitis: microbial composition, lipopolysaccharides and lipoteichoic acid levels,

signs and symptoms. **Clinical Oral Investigations**, v. 24, n. 9, p. 3169–3179, 2020. DOI: 10.1007/s00784-019-03191-6.

MAGGIO, Marcello; GURALNIK, Jack M.; LONGO, Dan L.; FERRUCCI, Luigi. **Interleukin-6 in Aging and Chronic Disease: A Magnificent Pathway NIH Public Access** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. Author manuscript. 2006.

MARTON, I. J.; KISS, C. Influence of surgical treatment of periapical lesions on serum and blood levels of inflammatory mediators. **International Endodontic Journal**, v. 25, n. 5, p. 229–233, 1992. DOI: 10.1111/j.1365-2591.1992.tb01154.x.

MEDINA-LEYTE, Diana Jhoseline; ZEPEDA-GARCÍA, Oscar; DOMÍNGUEZ-PÉREZ, Mayra; GONZÁLEZ-GARRIDO, Antonia; VILLARREAL-MOLINA, Teresa; JACOBO-ALBAVERA, Leonor. **Endothelial dysfunction, inflammation and coronary artery disease: Potential biomarkers and promising therapeutical approaches**. *International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG, 2021. DOI: 10.3390/ijms22083850.

MEURMAN, J. H.; JANKET, S. J.; SURAKKA, M.; JACKSON, E. A.; ACKERSON, L. K.; FAKHRI, H. R.; CHOGLE, S.; WALLS, A. Lower risk for cardiovascular mortality for patients with root filled teeth in a Finnish population. **International Endodontic Journal**, v. 50, n. 12, p. 1158–1168, 2017. DOI: 10.1111/iej.12772.

NETO, Nilton Dessaune; PORPINO, Mariana Teixeira Maneschy; ANTUNES, Henrique Dos Santos; RODRIGUES, Renata Costa Val; PEREZ, Alejandro Ron; PIRES, Fábio Ramôa; SIQUEIRA, José Freitas; ARMADA, Luciana. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis. **Journal of Applied Oral Science**, v. 26, 2018. DOI: 10.1590/1678-7757-2017-0455.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 134, p. 178–189, 2021. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001.

PAPAGIANNI, Georgia; PANAYIOTOU, Chrystalla; VARDAS, Michail; BALASKAS, Nikolaos; ANTONOPOULOS, Constantinos; TACHMATZIDIS, Dimitrios; DIDANGELOS, Triantafyllos; LAMBADIARI, Vaia; KADOGLU, Nikolaos P. E. **The anti-inflammatory effects of aerobic exercise training in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis**. *Cytokine* Academic Press, 2023. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156157.

PEARSON, Thomas A. et al. **Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association**. *Circulation* Lippincott Williams and Wilkins, 2003. DOI: 10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45.

PEDERSEN, Bente K.; FEBBRAIO, Mark A. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6, 2008. DOI: 10.1152/physrev.90100.2007.-Skeletal. Disponível em: www.prv.org.

PETER, Karlheinz et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 correlates with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin,

P-selectin, and thrombomodulin. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 17, n. 3, p. 505–512, 1997. DOI: 10.1161/01.ATV.17.3.505.

PICKUP, John C. **Inflammation and Activated Innate Immunity in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes**. 2004.

PIZZO, Giuseppe; GUIGLIA, Rosario; RUSSO, Lucio Lo; CAMPISI, Giuseppina. **Dentistry and internal medicine: From the focal infection theory to the periodontal medicine concept**. **European Journal of Internal Medicine** Elsevier B.V., 2010. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.07.011.

POORNIMA, L.; RAVISHANKAR, P.; ABBOTT, P. V.; SUBBIYA, A.; PRADEEPKUMAR, A. R. Impact of root canal treatment on high-sensitivity C-reactive protein levels in systemically healthy adults with apical periodontitis – a preliminary prospective, longitudinal interventional study. **International Endodontic Journal**, v. 54, n. 4, p. 501–508, 2021. DOI: 10.1111/iej.13444.

RALLIDIS, Loukianos S.; GIKA, Helen I.; ZOLINDAKI, Maria G.; XYDAS, Takis A.; PARAVOLIDAKIS, Kostas E.; VELISSARIDOU, Aggeliki H. Usefulness of elevated levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in predicting in-hospital prognosis in patients with unstable angina pectoris. **American Journal of Cardiology**, v. 92, n. 10, p. 1195–1197, 2003. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.07.029.

TUFANARU, C; MUNN, Z, AROMATARIS, E; CAMPBELL, J; HOPP, L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). **JBIManual for Evidence Synthesis**. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>

SAVARRIO, L.; MACKENZIE, D.; RIGGIO, M.; SAUNDERS, W. P.; BAGG, J. Detection of bacteraemias during non-surgical root canal treatment. **Journal of Dentistry**, v. 33, n. 4, p. 293–303, 2005. DOI: 10.1016/j.jdent.2004.09.008.

SEGURA-EGEA, Juan J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; CASTELLANOS-COSANO, L. Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases. **International Endodontic Journal**, v. 48, n. 10, p. 933–951, 2015. DOI: 10.1111/iej.12507.

SEMAAN, Husam B.; GURBEL, Paul A.; ANDERSON, Jeffrey L.; MUHLESTEIN, Joseph B.; CARLQUIST, John F.; HORNE, Benjamin D.; SEREBRUANY, Victor L. **Soluble VCAM-1 and E-Selectin, but Not ICAM-1 Discriminate Endothelial Injury in Patients with Documented Coronary Artery Disease** **General Cardiology**. Disponível em: www.karger.com/journals/crd.

SHEN, Hongfeng; ZHOU, Yun; SUN, Xiangzhao; HE, Pan; WU, Hongru. **Efficacy of vitapex on chronic periapical periodontitis of deciduous teeth in children and risk factors affecting the efficacy** **Int J Clin Exp Med**. Disponível em: www.ijcem.com/.

SHOELSON, Steven E.; LEE, Jongsoon; GOLDFINE, Allison B. **Inflammation and insulin resistance**. **Journal of Clinical Investigation**, 2006. DOI: 10.1172/JCI29069.
SIMÓN-SORO, Aurea; MIRA, Alex. **Solving the etiology of dental caries**. **Trends in Microbiology** Elsevier Ltd, 2015. DOI: 10.1016/j.tim.2014.10.010.

SIQUEIRA, José F.; RÔÇAS, Isabela N. Microbiology of apical periodontitis. *Em: Essential Endodontology: Prevention and Treatment of Apical Periodontitis*. Wiley, 2019. p. 91–142. DOI: 10.1002/9781119272014.ch4.

SPROSTON, Nicola R.; ASHWORTH, Jason J. **Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection**. *Frontiers in Immunology* Frontiers Media S.A. 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00754.

TANAKA, Toshio; KISHIMOTO, Tadamitsu. **The biology and medical implications of interleukin-6**. *Cancer immunology research*, 2014. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0022.

TEIXEIRA, Bruno Costa; LOPES, André Luiz; MACEDO, Rodrigo Cauduro Oliveira; CORREA, Cleiton Silva; RAMIS, Thiago Rozales; RIBEIRO, Jerri Luiz; REISCHAK-OLIVEIRA, Alvaro. **Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares**. *Jornal Vascular Brasileiro* Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, 2014. DOI: 10.1590/jvb.2014.054.

TIBÚRCIO-MACHADO, C. S.; MICHELON, C.; ZANATTA, F. B.; GOMES, M. S.; MARIN, J. A.; BIER, C. A. **The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis**. *International Endodontic Journal* Blackwell Publishing Ltd, 2021. a. DOI: 10.1111/iej.13467.

TRONCOSO, Mayarling Francisca et al. **VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease**. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* Elsevier B.V. 2021. DOI: 10.1016/j.bbdis.2021.166170.

VARONA, Jose F.; ORTIZ-REGALÓN, Roberto; SÁNCHEZ-VERA, Isabel; LÓPEZ-MELGAR, Beatriz; GARCÍA-DURANGO, Cira; CASTELLANO VÁZQUEZ, Jose María; SOLÍS, Jorge; FERNÁNDEZ-FRIERA, Leticia; VIDAL-VANACLOCHA, Fernando. Soluble ICAM 1 and VCAM 1 Blood Levels Alert on Subclinical Atherosclerosis in Non Smokers with Asymptomatic Metabolic Syndrome. *Archives of Medical Research*, v. 50, n. 2, p. 20–28, 2019. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.05.003.

VICENNATI, V.; VOTTERO, A.; FRIEDMAN, C.; PAPANICOLAOU, D. A. PAPER Hormonal regulation of interleukin-6 production in human adipocytes. *International Journal of Obesity*, v. 26, p. 905–911, 2002. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802035. Disponível em: www.nature.com/ijo.

VIRANI, Salim; ALONSO, Alvaro; APARICIO, Hugo; BENJAMIN, Emelia. **Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report from the American Heart Association**. *Circulation* Lippincott Williams and Wilkins, 2021. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.

WANG, Jun; DU, Yi; DENG, Junhong; WANG, Xin; HE, Jianmin. **Efficacy of warm gutta-percha root canal filling in the treatment of dental pulpal and periapical diseases** *Int J Clin Exp Med*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: www.ijcem.com/.

WELLEN, Kathryn E.; HOTAMISLIGIL, Gökhan S. Inflammation, stress, and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, v. 115, n. 5, p. 1111–1119, 2005. DOI: 10.1172/jci25102.

WILLERSHAUSEN, Brita; KASAJ, Adrian; WILLERSHAUSEN, Ines; ZAHORKA, Denisa; BRISEÑO, Benjamin; BLETTNER, Maria; GENTH-ZOTZ, Sabine; MÜNZEL, Thomas.

Association between Chronic Dental Infection and Acute Myocardial Infarction. **Journal of Endodontics**, v. 35, n. 5, p. 626–630, 2009. DOI: 10.1016/j.joen.2009.01.012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cardiovascular disease (CVDs). Fact Sheets.** . 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global oral health status report: towards universal health coverage for oral health by 2030.** Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders>.

WYCZALKOWSKA-TOMASIK, Aleksandra; CZARKOWSKA-PACZEK, Bozena; ZIELENKIEWICZ, Magdalena; PACZEK, Leszek. Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 64, n. 3, p. 249–254, 2016. DOI: 10.1007/s00005-015-0357-7.

XU, Gelin; ZHOU, Zhiming; ZHU, Wusheng; FAN, Xiaobing; LIU, Xinfeng. Plasma C-reactive protein is related to cognitive deterioration and dementia in patients with mild cognitive impairment. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 284, n. 1–2, p. 77–80, 2009. DOI: 10.1016/j.jns.2009.04.018.

YE, Zhen; HU, Tingyi; WANG, Jin; XIAO, Ruoyi; LIAO, Xibei; LIU, Mengsi; SUN, Zhen. **Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis.** *Frontiers in Cardiovascular Medicine* Frontiers Media S.A., 2022. DOI: 10.3389/fcvm.2022.933913.

ZHANG, D.; SAMOLS, D.; KUSHNER, I. STAT3 Participates in Transcriptional Activation of the C-reactive Protein Gene by Interleukin-6*. **JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY**, v. 9, n. 16, p. 9503–9509, 1996.

ZHANG, Yuhui; HUANG, Litao; WANG, Dandan; REN, Pengwei; HONG, Qi; KANG, Deying. The ROBINS-I and the NOS had similar reliability but differed in applicability: A random sampling observational studies of systematic reviews/meta-analysis. **Journal of Evidence-Based Medicine**, v. 14, n. 2, p. 112–122, 2021. DOI: 10.1111/jebm.12427.

APÊNDICE A- TABELAS SUPLEMENTARES

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabela suplementar 5. Descrição da estratégia de busca realizada na base de dados BVS (Medline, IBECs, BBO, LILACS), e seus respectivos resultados.

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

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

Base	Estratégia de busca	Resultados
Google Scholar	("periapical periodontitis" OR "apical periodontitis") AND (cytokines OR "inflammatory mediators" OR "C reactive protein") AND ("root canal therapy")	965
Catálogo de Teses e Dissertações CAPES	"periodontite apical" AND citocinas AND "tratamento endodôntico"	3
PROQUEST	("periapical periodontitis") AND (cytokines OR "inflammatory mediators" OR "C reactive protein") AND ("root canal therapy")	153
Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD)	"(Todos os campos:periodontite apical assintomática E Todos os campos:marcadores inflamatórios)"	0

ANEXO A- NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DE TRABALHOS NO PERIÓDICO JOURNAL OF ENDODONTICS



JOURNAL OF ENDODONTICS

Official journal of the [American Association of Endodontists](#)

AUTHOR INFORMATION PACK

TABLE OF CONTENTS

- **Description** p.1
- **Impact Factor** p.1
- **Abstracting and Indexing** p.1
- **Editorial Board** p.1
- **Guide for Authors** p.3



ISSN: 0099-2399

DESCRIPTION

The *Journal of Endodontics*, the official journal of the [American Association of Endodontists](#), publishes scientific articles, case reports and comparison studies evaluating materials and methods of **pulp conservation** and **endodontic treatment**. Endodontists and general dentists can learn about new concepts in **root canal treatment** and the latest advances in techniques and instrumentation in the one journal that helps them keep pace with rapid changes in this field.

The *Journal of Endodontics* is ranked 13th out of 92 journals in the Dentistry, Oral Surgery & Medicine category on the 2021 Journal Citation Reports®, making it one of the essential publications for dental specialists.

IMPACT FACTOR

2022: 4.200 © Clarivate Analytics Journal Citation Reports 2023

ABSTRACTING AND INDEXING

Current Contents - Clinical Medicine

Science Citation Index

Web of Science

Research Alert

Biomedical Engineering Citation Index

BIOMED

Index to Dental Literature

PubMed/Medline

ISI Alerting Services

EDITORIAL BOARD

Editor

Kenneth M. Hargreaves, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, United States of America

Associate Editors

Anita Aminoshariae, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, United States of America

Amir Azarpazhooh, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Ashraf F. Fouad, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, United States of America **Gerald N. Glickman**, Texas A&M University Health Sciences Center, Bryan, Texas, United States of America **Jianing He**

Anil Kishen, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Ariadne M. Letra, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas, United States of America

Linda Levin, Durham, North Carolina, United States of America

Frank C. Setzer, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, United States of America

Franklin R. Tay, Augusta University, The Dental College of Georgia, Department of Endodontics, Augusta, Georgia, United States of America

INTRODUCTION

The *Journal of Endodontics* is owned by the American Association of Endodontists. Submitted manuscripts must pertain to endodontics and may be original research (eg, clinical trials, basic science related to the biological aspects of endodontics, basic science related to endodontic techniques, case reports, or review articles related to the scientific or applied aspects of endodontics). Clinical studies using [CONSORT methods](#) or systematic reviews using meta-analyses are particularly encouraged. Authors of potential review articles are encouraged to first contact the Editor during their preliminary development via e-mail at JEndodontics@UTHSCSA.edu. Manuscripts submitted for publication must be submitted solely to *JOE*. They must not be submitted for consideration elsewhere or be published elsewhere.

Disclaimer

The statements, opinions, and advertisements in the *Journal of Endodontics* are solely those of the individual authors, contributors, editors, or advertisers, as indicated. Those statements, opinions, and advertisements do not affect any endorsement by the American Association of Endodontists or its agents, authors, contributors, editors, or advertisers, or the publisher. Unless otherwise specified, the American Association of Endodontists and the publisher disclaim any and all responsibility or liability for such material.

Submission checklist

You can use this list to carry out a final check of your submission before you send it to the journal for review. Please check the relevant section in this Guide for Authors for more details.

Ensure that the following items are present:

One author has been designated as the corresponding author with contact details:

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

- Include keywords
- All figures (include relevant captions)
- All tables (including titles, description, footnotes)
- Ensure all figure and table citations in the text match the files provided
- Indicate clearly if color should be used for any figures in print

Graphical Abstracts / Highlights files (where applicable)

Supplemental files (where applicable)

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa

- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including theInternet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare
- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
- Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements

For further information, visit our [Support Center](#).

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information on [Ethics in publishing](#).

Studies in humans and animals

If the work involves the use of human subjects, the author should ensure that the work described has been carried out in accordance with [The Code of Ethics of the World Medical Association](#) (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans. The manuscript should be in line with the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals](#) and aim for the inclusion of representative human populations (sex, age and ethnicity) as per those recommendations. The terms [sex and gender](#) should be used correctly.

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed.

All animal experiments should comply with the [ARRIVE guidelines](#) and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, [EU Directive 2010/63/EU for animal experiments](#), or the National Research Council's [Guide for the Care and Use of Laboratory Animals](#) and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places: 1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double anonymized) or the manuscript file (if single anonymized). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'. 2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches. [More information](#).

Declaration of generative AI in scientific writing

The below guidance only refers to the writing process, and not to the use of AI tools to analyse and draw insights from data as part of the research process.

Where authors use generative artificial intelligence (AI) and AI-assisted technologies in the writing process, authors should only use these technologies to improve readability and language. Applying the technology should be done with human oversight and control, and authors should carefully review and edit the result, as AI can generate authoritative-sounding output that can be incorrect, incomplete or

biased. AI and AI-assisted technologies should not be listed as an author or co-author, or be cited as an author. Authorship implies responsibilities and tasks that can only be attributed to and performed by humans, as outlined in Elsevier's [AI policy for authors](#).

Authors should disclose in their manuscript the use of AI and AI-assisted technologies in the writing process by following the instructions below. A statement will appear in the published work. Please note that authors are ultimately responsible and accountable for the contents of the work.

Disclosure instructions

Authors must disclose the use of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process by adding a statement at the end of their manuscript in the core manuscript file, before the References list. The statement should be placed in a new section entitled 'Declaration of Generative AI and AI-assisted technologies in the writing process'.

Statement: During the preparation of this work the author(s) used [NAME TOOL / SERVICE] in order to [REASON]. After using this tool/service, the author(s) reviewed and edited the content as needed and take(s) full responsibility for the content of the publication.

This declaration does not apply to the use of basic tools for checking grammar, spelling, references etc. If there is nothing to disclose, there is no need to add a statement.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see '[Multiple, redundant or concurrent publication](#)' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright holder. To verify compliance, your article may be checked by [Crossref Similarity Check](#) and other originality or duplicate checking software.

Use of inclusive language

Inclusive language acknowledges diversity, conveys respect to all people, is sensitive to differences, and promotes equal opportunities. Content should make no assumptions about the beliefs or commitments of any reader; contain nothing which might imply that one individual is superior to another on the grounds of age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition; and use inclusive language throughout. Authors should ensure that writing is free from bias, stereotypes, slang, reference to dominant culture and/or cultural assumptions. We advise to seek gender neutrality by using plural nouns ("clinicians, patients/clients") as default/wherever possible to avoid using "he, she," or "he/she." We recommend avoiding the use of descriptors that refer to personal attributes such as age, gender, race, ethnicity, culture, sexual orientation, disability or health condition unless they are relevant and valid. When coding terminology is used, we recommend to avoid offensive or exclusionary terms such as "master", "slave", "blacklist" and "whitelist". We suggest using alternatives that are more appropriate and (self-) explanatory such as "primary", "secondary", "blocklist" and "allowlist". These guidelines are meant as a point of reference to help identify appropriate language but are by no means exhaustive or definitive.

Reporting sex- and gender-based analyses

Reporting guidance

For research involving or pertaining to humans, animals or eukaryotic cells, investigators should integrate sex and gender-based analyses (SGBA) into their research design according to funder/ sponsor requirements and best practices within a field. Authors should address the sex and/or gender dimensions of their research in their article. In cases where they cannot, they should discuss this as a limitation to their research's generalizability. Importantly, authors should explicitly state what definitions of sex and/or gender they are applying to enhance the precision, rigor and reproducibility of their research and to avoid ambiguity or conflation of terms and the constructs to which they refer (see Definitions section below). Authors can refer to the [Sex and Gender Equity in Research \(SAGER\) guidelines](#) and the [SAGER guidelines checklist](#). These offer systematic approaches to the use and editorial review of sex and gender information in study design, data analysis, outcome reporting and research interpretation - however, please note there is no single, universally agreed-upon set of guidelines for defining sex and gender.

Definitions

Sex generally refers to a set of biological attributes that are associated with physical and physiological features (e.g., chromosomal genotype, hormonal levels, internal and external anatomy). A binary sex categorization (male/female) is usually designated at birth ("sex assigned at birth"), most often based solely on the visible external anatomy of a newborn. Gender generally refers to socially constructed roles, behaviors, and identities of women, men and gender-diverse people that occur in a historical and cultural context and may vary across societies and over time. Gender influences how people view themselves and each other, how they behave and interact and how power is distributed in society. Sex and gender are often incorrectly portrayed as binary (female/male or woman/man) and unchanging whereas these constructs actually exist along a spectrum and include additional sex categorizations and gender identities such as people who are intersex/have differences of sex development (DSD) or identify as non-binary. Moreover, the terms "sex" and "gender" can be ambiguous—thus it is important for authors to define the manner in which they are used. In addition to this definition guidance and the SAGER guidelines, the [resources on this page](#) offer further insight around sex and gender in research studies.

Author contributions

For transparency, we require corresponding authors to provide co-author contributions to the manuscript using the relevant CRediT roles. The [CRediT taxonomy](#) includes 14 different roles describing each contributor's specific contribution to the scholarly output. The roles are: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Validation; Visualization; Roles/Writing original draft; and Writing - review & editing. Note that not all roles may apply to every manuscript, and authors may have contributed through multiple roles. [More details and an example](#).

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors **after** the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the randomization procedure. The [CONSORT checklist and template flow diagram](#) are available online.

Copyright

Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'Journal Publishing Agreement' (see [more information](#) on this). An e-mail will be sent to the corresponding author confirming receipt of the manuscript together with a 'Journal Publishing Agreement' form or a link to the online version of this agreement.

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. [Permission](#) of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has [preprinted forms](#) for use by authors in these cases.

For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'License Agreement' ([more information](#)). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of [user license](#).

Author rights

As an author you (or your employer or institution) have certain rights to reuse your work. [More information](#).

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can [share your research](#) published in Elsevier journals.

Role of the funding source

You are requested to identify who provided financial support for the conduct of the research and/or preparation of the article and to briefly describe the role of the sponsor(s), if any, in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication. If the funding source(s) had no such involvement, it is recommended to state this.

Open access

The Journal of Endodontics supports Open Access. Following acceptance, authors have the option to make their article freely accessible for a fee of \$3,000. Please see the following link to learn more about open access options: <https://www.elsevier.com/about/open-science/open-access>.

Open access

Please visit our [Open Access page](#) for more information.

Language (usage and editing services)

Please write your text in good English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these). Authors who feel their English language manuscript may require editing to eliminate possible grammatical or spelling errors and to conform to correct scientific English may wish to use the [Language Editing service](#) available from Elsevier's Language Services.

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

Please submit your article via <https://www.editorialmanager.com/JOE>.

PREPARATION

General Points on Composition

Authors are strongly encouraged to analyze their final draft with both software (eg, spelling and grammar programs) and colleagues who have expertise in English grammar. References listed at the end of this section provide a more extensive review of rules of English grammar and guidelines for writing a scientific article. Always remember that clarity is the most important feature of scientific writing. Scientific articles must be clear and precise in their content and concise in their delivery because their purpose is to inform the reader. The Editor reserves the right to edit all manuscripts or to reject those manuscripts that lack clarity or precision or that have unacceptable grammar or syntax. The following list represents common errors in manuscripts submitted to the Journal of Endodontics:

- a. The paragraph is the ideal unit of organization. Paragraphs typically start with an introductory sentence that is followed by sentences that describe additional detail or examples. The last sentence of the paragraph provides conclusions and forms a transition to the next paragraph. Common problems include one-sentence paragraphs, sentences that do not develop the theme of the paragraph (see also section "c," below), or sentences with little to no transition within a paragraph.
- b. Keep to the point. The subject of the sentence should support the subject of the paragraph. For example, the introduction of authors' names in a sentence changes the subject and lengthens the text. In a paragraph on sodium hypochlorite, the sentence, "In 1983, Langeland et al, reported that sodium hypochlorite acts as a lubricating factor during instrumentation and helps to flush debris from the root canals" can be edited to: "Sodium hypochlorite acts as a lubricant during instrumentation and as a vehicle for flushing the generated debris (Langeland et al, 1983)." In this example, the paragraph's subject is sodium hypochlorite and sentences should focus on this subject.
- c. Sentences are stronger when written in the active voice, that is, the subject performs the action. Passive sentences are identified by the use of passive verbs such as "was," "were," "could," etc. For example: "Dexamethasone was found in this study to be a factor that was associated with reduced inflammation," can be edited to: "Our results demonstrated that dexamethasone reduced inflammation." Sentences written in a direct and active voice are generally more powerful and shorter than sentences written in the passive voice.
- d. Reduce verbiage. Short sentences are easier to understand. The inclusion of unnecessary words is often associated with the use of a passive voice, a lack of focus, or run-on sentences. This is not to imply

that all sentences need be short or even the same length. Indeed, variation in sentence structure and length often helps to maintain reader interest. However, make all words count. A more formal way of stating this point is that the use of subordinate clauses adds variety and information when constructing a paragraph. (This section was written deliberately with sentences of varying length to illustrate this point.)

e. Use parallel construction to express related ideas. For example, the sentence, “Formerly, endodontics was taught by hand instrumentation, while now rotary instrumentation is the common method,” can be edited to “Formerly, endodontics was taught using hand instrumentation; now it is commonly taught using rotary instrumentation.” The use of parallel construction in sentences simply means that similar ideas are expressed in similar ways, and this helps the reader recognize that the ideas are related.

f. Keep modifying phrases close to the word that they modify. This is a common problem in complex sentences that may confuse the reader. For example, the statement, “Accordingly, when conclusions are drawn from the results of this study, caution must be used,” can be edited to “Caution must be used when conclusions are drawn from the results of this study.”

g. To summarize these points, effective sentences are clear and precise, and often are short, simple and focused on one key point that supports the paragraph’s theme.

h. Authors should be aware that the JOE uses iThenticate, plagiarism detection software, to ensure originality and integrity of material published in the journal. The use of copied sentences, even when present within quotation marks, is highly discouraged. Instead, the information of the original research should be expressed by the new manuscript author’s own words, and a proper citation given at the end of the sentence. Plagiarism will not be tolerated and manuscripts will be rejected or papers withdrawn after publication based on unethical actions by the authors. In addition, authors may be sanctioned for future publication.

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns. The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the [Guide to Publishing with Elsevier](#)). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

To avoid unnecessary errors you are strongly advised to use the 'spell-check' and 'grammar-check' functions of your word processor.

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lowercase superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Structured abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

Abstract Headings

Introduction, Methods, Results, Conclusions

Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

The authors deny any conflicts of interest related to this study.

Original Research Article Guidelines

Title Page

The title describes the major emphasis of the paper. It must be as short as possible without loss of clarity. Avoid abbreviations in the title because this may lead to imprecise coding by electronic citation programs such as PubMed (eg, use sodium hypochlorite rather than NaOCl). The author list must conform to published standards on authorship (see authorship criteria in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals at www.icmje.org). Include the manuscript title; the names and affiliations of all authors; and the name, affiliation, and full mailing address (including e-mail) of the corresponding author. This author will be responsible for proofreading page proofs and ordering reprints when applicable. Also highlight the contribution of each author in the cover letter.

Abstract

The Abstract concisely describes the purpose of the study in 250 or fewer words. It must be organized into sections: Introduction, Methods, Results, and Conclusions. The hypothesis is described in the Abstract Introduction. The Abstract describes the new contributions made by this study. The Abstract word

limitation and its wide distribution (eg, PubMed) make it challenging to write clearly. This section is written last by many authors. Write the abstract in past tense because the study has been completed. Provide 3-5 keywords.

Introduction

The introduction briefly reviews the pertinent literature in order to identify the gap in knowledge that the study is intended to address and the limitations of previous studies in the area. Clearly describe the purpose of the study, the tested hypothesis, and its scope. Many successful manuscripts require no more than a few paragraphs to accomplish these goals; therefore, do not perform extensive literature review or discuss the results of the study in this section.

Materials and Methods

The Materials and Methods section is intended to permit other investigators to repeat your experiments. There are 4 components to this section: (1) detailed description of the materials used and their components, (2) experimental design, (3) procedures employed, and (4) statistical tests used to analyze the results. Most manuscripts should cite prior studies that used similar methods and succinctly describe the essential aspects used in the present study. A "methods figure" will be rejected unless the procedure is novel and requires an illustration for comprehension. If the method is novel, then you must carefully describe the method and include validation experiments. If the study used a commercial product, the manuscript must either state that you followed manufacturer's protocol or specify any changes made to the protocol. If the study used an *in vitro* model to simulate a clinical outcome, describe either experiments made to validate the model or previous literature that proved the clinical relevance of the model. The statistical analysis section must describe which tests were used to analyze which dependent measures; *P* values must be specified. Additional details may include randomization scheme, stratification (if any), power analysis as a basis for sample size computation, dropouts from clinical trials, the effects of important confounding variables, and bivariate versus multivariate analysis.

Results

Only experimental results are appropriate in this section; do not include methods, discussion, or conclusions. Include only those data that are critical for the study, as defined by the aim(s). Do not include all available data without justification; any repetitive findings will be rejected from publication. All Figures, Charts, and Tables must be cited in the text in numerical order and include a brief description of the major findings. Consider using Supplemental Figures, Tables, or Video clips that will be published online. Supplemental material often is used to provide additional information or control experiments that support the results section (eg, microarray data).

Figures

There are 2 general types of figures: type 1 includes photographs, radiographs, or micrographs; type 2 includes graphs. **Type 1:** Include only essential figures and use composite figures containing several panels of photographs, if possible. Each panel must be clearly identified with a letter (eg, A, B, C), and the parts must be defined in the figure legend. A figure that contains many panels counts as 1 figure. **Type 2:** Graphs (ie, line drawings including bar graphs) that plot a dependent measure (on the Y axis) as a function of an independent measure (usually plotted on the X axis). One example is a graph depicting pain scores over time. Use graphs when the overall trend of the results is more important than the exact numeric values of the results. A graph is a convenient way to report that an ibuprofen-treated group reported less pain than a placebo-treated group over the first 24 hours, but pain reported was the same for both groups over the next 96 hours. In this case, the trend of the results is the primary finding; the actual pain scores are not as critical as the relative differences between the NSAID and placebo groups.

Tables

Tables are appropriate when it is critical to present exact numeric values; however, not all results need be placed in either a table or figure. Instead of a simple table, the results could state that there was no inhibition of growth from 0.001%-0.03% NaOCl, and a 100% inhibition of growth from 0.03%-3% NaOCl (N=5/group). If the results are not significant, then it is probably not necessary to include the results in either a table or as a figure.

Acknowledgments

All authors must affirm that they have no financial affiliation (eg, employment, direct payment, stock holdings, retainers, consultantships, patent licensing arrangements, or honoraria), or involvement with any commercial organization with direct financial interest in the subject or materials discussed in this manuscript, nor have any such arrangements existed in the past 3 years. Disclose any potential conflict of interest. Append a paragraph to the manuscript that fully discloses any financial or other interest that poses a conflict. Disclose all sources and attribute all grants, contracts, or donations that funded the study. Specific wording: "The authors deny any conflicts of interest related to this study."

References

The reference style can be learned from reading past issues of *JOE*. References are numbered in order of citation. Please use superscripts at the end of a sentence or at the end of a clause that requires a literature citation. There are no limits in the number of references for review articles.

Other Article Types and Guidelines

Manuscripts submitted to *JOE* that are not Original Articles must fall into one of the following categories. Abstract limit: 250 words. Note that word limits, listed by type, do not include figure legends or References. If you are not sure whether your manuscript falls within one of the categories listed or if you would like to request pre-approval to submit additional figures, contact the Editor at JEndodontics@uthscsa.edu.

CONSORT Randomized Clinical Trial

Must strictly adhere to the Consolidated Standards of Reporting Trials —CONSORT—minimum guidelines for publication of randomized clinical trials

(<https://www.goodreports.org/reporting-checklists/consort/>). Word limit: 3500. Headings: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 4. Maximum number of tables: 4.

Review Article

Either narrative articles or systemic reviews/meta-analyses. Case Report/Clinical Techniques articles, even when they include an extensive review of the literature, are categorized as Case Report/Clinical Techniques. Word limit: 3500. Headings: Abstract, Introduction, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 4. Maximum number of tables: 4.

Clinical Research

Prospective or retrospective studies of patients or patient records, research on biopsies excluding the use of human teeth for technique studies. Word limit: 3500. Headings: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 4. Maximum number of tables: 4.

Basic Research—Biology

Animal or culture studies of biological research on physiology, development, stem cell differentiation, inflammation, or pathology. Primary focus is on biology. Word limit: 2500. Headings: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 4. Maximum number of tables: 4.

Basic Research—Technology

Focus primarily on research related to techniques and materials used, or on potential clinical use, in endodontics. Word limit: 2500. Headings: Abstract, Introduction, Material and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 3. Maximum number of tables: 3.

Case Report/Clinical Techniques

Reports of an unusual clinical case or use of a cutting edge technology in a clinical case. Word limit: 2500. Headings: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 4. Maximum number of tables: 4.

Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, it is recommended to include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

Artwork

Electronic artwork General points

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.
- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
- Number the illustrations according to their sequence in the text.
- Use a logical naming convention for your artwork files.
- Provide captions to illustrations separately.
- Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
- Submit each illustration as a separate file.
- Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.

A detailed [guide on electronic artwork](#) is available.

You are urged to visit this site; some excerpts from the detailed information are given here. *Formats*

If your electronic artwork is created in a Microsoft Office application (Word, PowerPoint, Excel) then please supply 'as is' in the native document format.

Regardless of the application used other than Microsoft Office, when your electronic artwork is finalized, please 'Save as' or convert the images to one of the following formats (note the resolution requirements for line drawings, halftones, and line/halftone combinations given below):

EPS (or PDF): Vector drawings, embed all used fonts.

TIFF (or JPEG): Color or grayscale photographs (halftones), keep to a minimum of 300 dpi.

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi. TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

- Supply files that are optimized for screen use (e.g., GIF, BMP, PICT, WPG); these typically have a low number of pixels and limited set of colors;
- Supply files that are too low in resolution;
- Submit graphics that are disproportionately large for the content.

Color artwork

Please make sure that artwork files are in an acceptable format (TIFF (or JPEG), EPS (or PDF) or MS Office files) and with the correct resolution. If, together with your accepted article, you submit usable color figures then Elsevier will ensure, at no additional charge, that these figures will appear in color online (e.g., ScienceDirect and other sites) in addition to color reproduction in print. [Further information on the preparation of electronic artwork.](#)

Figure captions

Ensure that each illustration has a caption. Supply captions separately, not attached to the figure. A caption should comprise a brief title (**not** on the figure itself) and a description of the illustration. Keep text in the illustrations themselves to a minimum but explain all symbols and abbreviations used.

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

Please ensure that every reference cited in the text is also present in the reference list (and vice versa). Any references cited in the abstract must be given in full. Unpublished results and personal communications are not allowed in the reference list, but they may be mentioned in the text. Citation of a reference as "in press" implies that the item has been accepted for publication.

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus,

Crossref and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the DOI is highly encouraged.

A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article. An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>. Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web References

As a minimum, the full URL should be given and the date when the reference was last accessed. Any further information, if known (DOI, author names, dates, reference to a source publication, etc.), should also be given. Web references are included in the reference list.

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.

Preprint references

Where a preprint has subsequently become available as a peer-reviewed publication, the formal publication should be used as the reference. If there are preprints that are central to your work or that cover crucial developments in the topic, but are not yet formally published, these may be referenced. Preprints should be clearly marked as such, for example by including the word preprint, or the name of the preprint server, as part of the reference. The preprint DOI should also be provided.

References in a special issue

Please ensure that the words 'this issue' are added to any references in the list (and any citations in the text) to other articles in the same Special Issue.

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support [Citation Style Language styles](#), such as [Mendeley](#). Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. [More information on how to remove field codes from different reference management software](#).

Reference style

Text: Indicate references by Arabic numerals in parentheses, numbered in the order in which they appear in the text. **List:** Number the references in the list in the order in which they appear in the text. List 3 authors then et al.

Examples:

Journal article:

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. J Sci Commun. 2010;163:51–59.

Book:

2. Strunk W Jr, White EB. *The Elements of Style*, 4th ed. New York: Longman; 2000.

Chapter in an edited book:

3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, eds. *Introduction to the Electronic Age*. New York: E-Publishing; 2009:281–304.

Journal abbreviations source

Journal names are abbreviated according to Index medicus.

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content. In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including [ScienceDirect](#). Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our [video instruction pages](#). Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings, which may also include software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project.

Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the [research data](#) page.

Data linking

If you have made your research data available in a data repository, you can link your article directly to the dataset. Elsevier collaborates with a number of repositories to link articles on ScienceDirect with relevant repositories, giving readers access to underlying data that gives them a better understanding of the research described.

There are different ways to link your datasets to your article. When available, you can directly link your dataset to your article by providing the relevant information in the submission system. For more information, visit the [database linking page](#).

For [supported data repositories](#) a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

In addition, you can link to relevant data or entities through identifiers within the text of your manuscript, using the following format: Database: xxxx (e.g., TAIR: AT1G01020; CCDC: 734053; PDB: 1XFN).

Mendeley Data

This journal supports Mendeley Data, enabling you to deposit any research data (including raw and processed data, video, code, software, algorithms, protocols, and methods) associated with your manuscript in a free-to-use, open access repository. Before submitting your article, you can deposit the relevant datasets to *Mendeley Data*. Please include the DOI of the deposited dataset(s) in your main manuscript file. The datasets will be listed and directly accessible to readers next to your published article online.

For more information, visit the [Mendeley Data for journals page](#).

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission. This may be a requirement of your funding body or institution. If your data is unavailable to access or unsuitable to post, you will have the opportunity to indicate why during the submission process, for example by stating that the research data is confidential. The statement will appear with your published article on ScienceDirect. For more information, visit the [Data Statement page](#).

AFTER ACCEPTANCE

Proofs

One set of page proofs (as PDF files) will be sent by e-mail to the corresponding author (if we do not have an e-mail address then paper proofs will be sent by post) or, a link will be provided in the e-mail so that authors can download the files themselves. Elsevier now provides authors with PDF proofs which can be annotated; for this you will need to download Adobe Reader version 7 (or higher) available free from <http://get.adobe.com/reader>. Instructions on how to annotate PDF files will accompany the proofs (also given online). The exact system requirements are given at the Adobe site: <http://www.adobe.com/products/reader/tech-specs.html>.

If you do not wish to use the PDF annotations function, you may list the corrections (including replies to the Query Form) and return them to the Journal Manager at Elsevier in an e-mail. Please list your corrections quoting line number. If, for any reason, this is not possible, then mark the corrections and any other comments (including replies to the Query Form) on a printout of your proof and return by fax. Please use this proof only for checking the typesetting, editing, completeness and correctness of the text, tables and figures. Significant changes to the article as accepted for publication will only be considered at this stage with permission from the Editor. We will do everything possible to get your article published quickly and accurately – please let us have all your corrections within 48 hours. It is important to ensure that all corrections are sent back to us in one communication: please check carefully before replying, as inclusion of any subsequent corrections cannot be guaranteed. Proofreading is solely your responsibility. Note that Elsevier may proceed with the publication of your article if no response is received.

Offprints

The corresponding author will, at no cost, receive a customized [Share Link](#) providing 50 days free access to the final published version of the article on [ScienceDirect](#). The Share Link can be used for sharing the article via any communication channel, including email and social media. For an extra charge, paper offprints can be ordered via the offprint order form which is sent once the article is accepted for publication. Corresponding authors who have published their article gold open access do not receive a Share Link as their final published version of the article is available open access on ScienceDirect and can be shared through the article DOI link.

AUTHOR INQUIRIES

Visit the [Elsevier Support Center](#) to find the answers you need. Here you will find everything from Frequently Asked Questions to ways to get in touch.

You can also [check the status of your submitted article](#) or find out [when your accepted article will be published](#).

© Copyright 2018 Elsevier | <https://www.elsevier.com>