

ALINE GOUVÊA DE LIMA

**Prevalência da periodontite apical em pacientes com
câncer de cabeça e pescoço**

São Paulo

2020

ALINE GOUVÊA DE LIMA

**Prevalência de periodontite apical em pacientes com
câncer de cabeça e pescoço**

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Endodontia

Orientador: Prof. Dr. Giulio Gavini

São Paulo

2020

Catálogo da Publicação

Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Lima, Aline Gouvêa de.

Prevalência de periodontite apical em pacientes com câncer de cabeça e pescoço / Aline Gouvêa de Lima; orientador Giulio Gavini. -- São Paulo, 2020.

139 p. : tab. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de concentração: Endodontia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Prevalência. 2. Endodontia. 3. Periodontite Periapical. 4. Radioterapia. 5. Neoplasias de cabeça e pescoço. I. Gavini, Giulio. II. Título.

Lima AG. Prevalência de periodontite apical em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 03/05/2021

Banca Examinadora

Prof. Dr. Celso Luiz Caldeira

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Julgamento: aprovada

Prof(a). Dr(a). Rosângela Correa Villar

Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Julgamento: aprovada

Prof. Dr. Marcelo Marcucci

Instituição: Hospital Heliópolis

Julgamento: aprovada

Aos meus pais, Rita (in memoriam) e Matatias, minha base, meu porto seguro! Obrigada por lutarem para dar a mim mais do que um dia puderam ter. A vocês, todo meu amor e gratidão!

Ao meu esposo, Willian, toda a minha admiração pelo apoio incondicional. O melhor pai na minha ausência, dono dos ouvidos mais atentos na minha angústia e do sorriso mais brilhante diante das minhas conquistas.

Às minhas princesas, Rafaela e Manuela, por todo amor, compreensão e maturidade que demonstraram a cada ausência da mamãe. Que neste período, eu possa ter deixado para vocês valores, como: foco, esforço, determinação e fé. Sem eles, tudo se torna passageiro!

Aos meus irmãos, Rodrigo e Felipe e a todos os meus amigos sinceros, gratidão por cada palavra de incentivo e cada gesto de carinho. Obrigada por todas as orações! Ele ouviu a cada uma delas!

“Assim como os céus são mais altos do que a terra,
também os meus caminhos são mais altos do que os seus caminhos;
e os meus pensamentos mais altos do que os seus pensamentos.”

Isaías 55.9

AGRADECIMENTO ESPECIAL

“O encontro da preparação com a oportunidade gera o rebento
que chamamos de sorte.”

Anthony Robbins

Ao meu orientador, Prof. Dr. Giulio Gavini, toda minha gratidão e respeito, pelo grande profissional que és e por sempre se preocupar em agregar e ensinar valores para com todos que compartilham de seu convívio. Sou grata a Deus por um dia ter me matriculado em um de seus cursos de especialização em Endodontia e me sinto privilegiada por ter sido meu orientador neste curso de Doutorado. Levo comigo valores profissionais, acadêmicos e pessoais para toda minha vida! Especialmente grata por ter aceitado unir duas áreas às quais tenho dedicado grande parte da minha vida profissional e acadêmica, a Endodontia e os Pacientes com Necessidades Especiais, mais especificamente a Oncologia. Obrigada por acreditar em mim e por valorizar a área de Pacientes Especiais! A você, sem toda cerimônia que nunca me cobrou, mesmo diante de sua posição: Giulio, meu muito obrigada de todo o meu coração!

AGRADECIMENTOS

À Profa. Ms. Dirce Akemi Sacaguti Kawakami, professora de especialização em Endodontia da UNISANTA, um exemplo de pessoa e profissional que carregarei para toda minha vida, obrigada pelo apoio e torcida desde antes do processo seletivo, assim como os conselhos valiosos até o final deste Doutorado. Muito grata a você pelo incentivo em realizar meu Doutorado nesta disciplina tão maravilhosa que é a Endodontia!

Ao Prof. Dr. Carmo Antonio Aun, professor de Endodontia da UNISANTA, eternamente grata por todo incentivo; não somente no início, como ao longo de todo este curso. Jamais esquecerei da alegria com que me incentivou a iniciar este projeto, assim como do encorajamento que me foi dado para que os obstáculos vivenciados nesses quatro anos não me fizessem vir a desistir. Muito obrigada!

À Profa. Dra. Rosângela Correa Villar, médica radioterapeuta do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, que fez parte da minha vida acadêmica desde quando a Oncologia entrou na minha vida. Esteve presente também na concretização de mais esse sonho, sendo a ponte para o acesso ao Hospital Heliópolis, além de cooperar na elaboração do projeto inicial deste curso. Obrigada por fazer parte da minha vida!

Ao Prof. Dr. Celso Caldeira, professor de Endodontia da FOUSP, presente na minha formação profissional desde a minha especialização. Agradeço todo incentivo durante todas as fases desse curso, assim como todo ensinamento e compreensão nesses anos de convívio! Muito obrigada, Celso!

Ao Prof. Dr. José Luiz da Silva Lage Marques, professor de Endodontia da FOUSP, que me acompanhou em todos os semestres do meu estágio PAE. Muito obrigada por todo conhecimento transmitido em cada clínica, laboratório e aulas ministradas.

À Profa. Mary Caroline Skelton Macedo, professora de Endodontia da FOUSP, pelo olhar que vai além da Docência ou da Endodontia. Jamais esquecerei, um dia em especial, entre tantos outros, em que enxergou em mim a mãe aflita que havia por

trás da aluna de pós-graduação. Obrigada por ter formado em mim esse olhar para com meus futuros alunos.

À Profa. Ericka Tavares Pinheiro, professora de Endodontia da FOU SP, que me ensinou e reforçou conceitos que vão muito além da Microbiologia na Endodontia. Mesmo em pouco tempo de convívio, guardo comigo que exigência e amabilidade podem caminhar lado a lado e que alguns sonhos podem e devem ser adiados por um bem maior, mas não há ponto de nos fazer esquecer-los. Obrigada pelo exemplo de profissional e mãe que és!

À Profa. Carla Renata Sipert, professora de Endodontia da FOU SP, por todos os anos compartilhados durante toda a pós-graduação. Guardo com carinho as aulas de Imunologia. Grata por ter sido contagiada pela dedicação e excelência que busca a cada aula ministrada. Obrigada!

À Profa. Layla Gonzales Freire, professora de Endodontia da FOU SP, por todas as aulas ministradas, além do carinho e atenção para com todos à sua volta. Espero chegar o mais perto possível disso um dia, como dentista e professora. Obrigada por tudo!

Ao Dr. Júlio Cesar Marcassa, radioterapeuta do Hospital Heliópolis, que sem medir esforços auxiliou meu acesso à equipe de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do mesmo hospital, onde minha pesquisa foi então desenvolvida. Deus te abençoe, Marcassa, pelo desprendimento em ajudar. Muito obrigada!

À equipe de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis, por intermédio da Dra. Débora Modelli Viana, que me receberam gentilmente em sua reunião clínica para que eu pudesse apresentar meu projeto de pesquisa. Obrigada pelo carinho com que fui recebida!

Ao Prof. Dr. Marcelo Marcucci, responsável pela Odontologia do Hospital Heliópolis, pela recepção, atenção e orientação na busca da coleta de dados dos prontuários e exames radiográficos dos pacientes. Eternamente grata pela sua disposição para que essa pesquisa de fato acontecesse!

À enfermeira e dentista, Dra. Rosana Romano, do Hospital Heliópolis, pelo auxílio na coleta dos dados para a pesquisa no arquivo de prontuários da Odontologia e recepção dos pacientes. Obrigada pela paciência!

À secretária, Suzana Helen Cavalcante Lima, do Hospital Heliópolis, que por tantas vezes dividiu sua secretaria comigo, para que eu pudesse localizar os prontuários, assim como me auxiliou na busca de dados pessoais dos pacientes em seu computador. Além de me indicar o melhor lanche do hospital, o de sua mãe. Já sinto saudades dos lanches da Dona Selma. Obrigada pela atenção!

Às dentistas do Hospital Heliópolis, Dras. Rosana Mastrofrancisco, Cíntia Maria Remondes e Cláudia Trindade; em especial, à querida Dra. Elaine Cristina Cappellano, amiga de longa data, que pude reencontrar na Odontologia do Hospital Heliópolis. Obrigada a todas pelo acolhimento.

À secretária Maria Inês Cherubim, do Comitê de Ética do Hospital Heliópolis, por todas as orientações e atenção no processo de aprovação do projeto de pesquisa.

À secretária, Maria Aparecida Barbosa Antunes, do Comitê de Ética da FOU SP, por toda paciência e atenção dispendida durante a fase de aprovação dos projetos de pesquisa que por lá passaram em meu nome. Obrigada, Cida!

Aos demais professores que passaram pela equipe da Endodontia da UNISANTA, Prof. Ms. Maurílio Malavasi, Prof. Esp. Jacob Huli, Prof. Dr. Érico Lemos, Prof. Dr. Alexandre Bezerra, Prof. Dr. Eduardo Akisue, Prof. Ms. Felipe Ferreira e Prof. Ms. Gustavo Rubino, por todo conhecimento compartilhado durante meu estágio de docência, além de participação em bancas de qualificação da FOU SP, auxílio na elaboração de artigos e, até mesmo como colegas de Doutorado e incentivadores diários, como o Gustavo e Felipe. Obrigada de coração!

Aos amigos estagiários da disciplina de Endodontia da UNISANTA, Dr(a). Samantha, Mariana, Taiane, Vitor, Luana e Luciana; que de alguma forma, apoiaram e torceram por mim para que eu pudesse concluir esse curso. Em especial, ao Vitor, que auxiliou na elaboração de um dos artigos científicos; à Mariana e Samantha, que me emprestaram seus ombros amigos em um momento difícil no início do curso. Obrigada amigos!

À Dra. Andressa Taivera, colega de estágio na Endodontia da UNISANTA, que mais que um ombro amigo para as alegrias e tristezas, aceitou o desafio de ser uma das avaliadoras deste estudo. O trabalho foi árduo, Andressa. Mas sempre soubemos que valeria a pena! Deus te abençoe infinitamente! Obrigada!

Ao secretário da disciplina de Endodontia, David Lascalla, que por tantas vezes me salvou com datas e orientações de relatórios de rotina do curso, entre tantas outras questões administrativas necessárias ao longo desses anos. Muito obrigada mesmo, David!

Aos funcionários do laboratório de Endodontia da FOUSP, Leandro Barboza Nascimento e Aldo Francisco Gomes, por todas as vezes que me atenderam com cordialidade diante de necessidades ao longo do curso. Muito obrigada!

À equipe de Informática chefiada pelo Sr. Alcimar Jorge Ambrósio, por toda gentileza a cada urgência em que precisava de seus serviços, desde a fase de elaboração do projeto na Plataforma Brasil. Obrigada por toda a atenção!

À Gildete Batista, bibliotecária da FMUSP, que como um anjo sempre me ajudou na busca das referências bibliográficas necessárias para a realização da minha pesquisa. Que Deus abençoe seu trabalho e sua disposição!

À Glauci Elaine Damasio Fidelis, bibliotecária da FOUSP, pela gentileza, preocupação e atenção com que me auxiliou na busca de referências bibliográficas, assim como na edição final deste trabalho. Muito obrigada de todo meu coração por não ter medido esforços e por toda sua paciência!

Ao Marcos Alípio Dantas Ramos, do setor de xérox da Biblioteca da FOUSP, por toda atenção e rapidez com que me socorreu cada vez que precisava de seus serviços. Diante da correria do dia-a-dia, sua ajuda foi essencial, para que meu dia fosse mais leve. Muito obrigada!

Aos colegas estagiários da Endodontia da FOUSP, alunos de Mestrado e Doutorado, que de alguma forma colaboraram para cada etapa vencida neste curso. Fabrício, Stephanie, Bruna, Thiago, Janete, Hermano, Cláudia, Caroline Santos,

Caroline Rodrigues, Laís, Fernanda, Vanessa, Thaís, Lorena, André, Luiza e Juliana, obrigada por todo apoio!

Ao colega, Dr. Lucas Santos de Oliveira, da Radiologia da Odontologia da UNISANTA e à Selma Cristina Wagner Pestana, funcionária da recepção da mesma universidade, pelo auxílio na coleta de dados de prontuários e de radiografias dos pacientes. Obrigada por todo carinho e atenção!

À Dra. Rosângela Aló Maluza Florez, coordenadora da Odontologia da UNISANTA, pelos anos de estágio nesta universidade, que só vieram a acrescentar ao meu curso de Doutorado, como pela autorização e orientação para a realização do meu estudo na mesma universidade. Grata por todo conhecimento adquirido participando das atividades da Endodontia da UNISANTA como aluna e estagiária.

Aos alunos da FOU SP e UNISANTA, que me proporcionaram aprender a Docência emprestando a mim suas dúvidas, para que eu pudesse auxiliá-los e, assim, vivenciar, o que é ser um professor de Endodontia.

Aos amigos Dr. Márcio Ortegosa e Dr. Reynaldo Antequera, que estiveram comigo desde antes do meu Mestrado e que, mesmo de longe, permaneceram encorajando-me a continuar através do Doutorado. E por isso, hoje, faço questão de incluí-los neste capítulo da minha história. Obrigada!

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e do Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq)”. Muito obrigada!

“Os sonhos não determinam o lugar onde iremos chegar, mas produzem a força necessária para tirar-nos do lugar em que estamos.”

Augusto Cury

RESUMO

Lima, AG. Prevalência de periodontite apical em pacientes com câncer de cabeça e pescoço [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão Corrigida.

A periodontite apical (PA) é a inflamação do periápice do dente em resposta à infecção do canal radicular. Trata-se de um importante foco infeccioso de origem bucal, que pode acarretar sérias complicações à saúde geral dos pacientes. A literatura apresenta muitos estudos sobre a PA na população em geral; porém é escassa quanto aos pacientes com doenças crônicas. Em virtude do alarmante crescimento anual de novos casos de câncer de cabeça e pescoço (CCP) no mundo e considerando que a PA nos pacientes oncológicos está diretamente ligada, não somente às complicações acima citadas, como também ao risco de osteorradionecrose, julgamos importante avaliar a prevalência de PA nos pacientes com CCP. Realizou-se estudo retrospectivo, através da análise de radiografias panorâmicas digitais e prontuários de pacientes com CCP (grupo CCP) da Odontologia do Hospital Heliópolis e de pacientes normo-reativos, sem histórico de doenças crônicas (grupo NR) da Faculdade de Odontologia da Universidade Santa Cecília, mediante prévia aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa. As radiografias foram examinadas por 2 endodontistas experientes e, as imagens, classificadas em normal e alterada, de acordo com o Critério de Strindberg (1956). O teste Kappa foi utilizado para a análise de concordância entre os avaliadores quanto à presença/ausência da PA nos grupos estudados ($k=0,96$). Para a análise estatística, foi utilizado o software GraphPad Prism 7 ($P<0,05$) e o teste Qui-Quadrado com correção de Yates ($\alpha=0,05$). Foram avaliados 281 pacientes no grupo CCP (4391 dentes) e 144 pacientes no grupo NR (3094 dentes). O sexo masculino foi predominante no grupo CCP (86,13%). A média de idade para os grupos CCP e NR foi de 58,29 e 47,27 anos, respectivamente. O tipo histológico mais comum foi o CEC (92,5%) e a localização mais frequente, a cavidade oral (38,43%). Sinais radiográficos de PA foram encontrados em 16,19% dos dentes do grupo CCP e 9,02% dos dentes do grupo NR ($p<0,0001$). Quanto aos dentes não-tratados, a prevalência de PA foi de 15,90% para o grupo CCP e 7,02%, para o grupo NR

($p < 0,0001$). O percentual de dentes tratados endodonticamente foi significativamente maior ($p < 0,0001$) no grupo NR (8,5%) comparado ao grupo CCP (3,05%). Diante dos resultados observados, podemos concluir que a maior prevalência de PA nos pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço está associada à condição de saúde oral desfavorável presente previamente ao diagnóstico do CCP.

Palavras-chave: Prevalência. Endodontia. Periodontite Apical. Radioterapia. Neoplasias de cabeça e pescoço.

ABSTRACT

Lima, AG. Prevalence of apical periodontitis in patients with head and neck cancer. [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2020. Versão corrigida.

Apical periodontitis (AP) is the inflammation of the tooth's peri-apex in response to infection of the root canal. It is an important source of oral infection, which can cause serious complications to the general health of patients. The literature presents many studies on AP in the general population; however, it is scarce for patients with chronic diseases. Due to the alarming annual growth of new cases of head and neck cancer (CCP) in the world and considering that AP in cancer patients is directly linked, not only to the complications mentioned above, but also to the risk of osteoradionecrosis, we believe it is important to evaluate the prevalence of AP in patients with CCP. A retrospective study was carried out through the analysis of digital panoramic radiographs and medical records of patients with CCP (CCP group) from Dentistry at Hospital Heliópolis and from normo-reactive patients, without a history of chronic diseases (NR group) from the Faculty of Dentistry of Universidade Santa Cecília (UNISANTA), with prior approval from the Research Ethics Committees. The radiographs were examined by 2 experienced endodontists and the images were classified as normal and altered. The Kappa test was used to analyze the agreement between the evaluators regarding the presence/absence of AP in the studied groups ($k = 0.96$). For statistical analysis, the GraphPad Prism 7 software ($P < 0.05$) and the Chi-Square test with Yates correction ($\alpha = 0.05$) were used. 281 patients in the CCP group (4391 teeth) and 144 patients in the NR group (3094 teeth) were evaluated. Male gender was predominant in the CCP group (86.13%). The mean age for the CCP and NR groups was 58.29 and 47.27 years, respectively. The most common histological type was CPB (92.5%) and the most frequent location, the oral cavity (38.43%). Radiographic signs of AP were found in 16.19% of the teeth in the CCP group and 9.02% of the teeth in the NR group ($p < 0.0001$). As for untreated teeth, the prevalence of BP was 15.90% for the CCP group and 6.41% for the NR group ($p < 0.0001$). The percentage of teeth treated endodontically was significantly higher ($p < 0.0001$) in the NR group (8.5%) compared to the CCP group (3.05%). In

view of the observed results, we can conclude that the higher prevalence of AP in patients with malignant neoplasms of head and neck is associated with the unfavorable oral health condition present prior to the diagnosis of CCP.

Keywords: Prevalence. Endodontics. Apical Periodontitis. Radiotherapy. Head and neck neoplasms.

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1- Características gerais dos pacientes de acordo com cada grupo estudado	78
Tabela 5.2- Características específicas do grupo CCP.....	79
Tabela 5.3- Características dos dentes e prevalência de PA em cada grupo estudado	80

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCP	câncer de cabeça e pescoço
CID-O	Código Internacional de Doenças – Odontologia
CPOD	cariado, perdido, obturado e destruído
CRC	complicações relacionadas à cirrose
2D	bidimensional
DCF	doença crônica do fígado
DCH	doença de coagulação hereditária
DCV	doença cardiovascular
DII	doença inflamatória do intestino
DM	diabetes mellitus
DMO	densidade mineral óssea
DPC	doença periodontal crônica
DRET	doença renal em estágio terminal
FNT- α	fator de necrose tumoral- α
Gy	gray
HH	Hospital Heliópolis
HPV	Human Papiloma Vírus
IL	interleucina
INCA	Instituto Nacional do Câncer
LPS	lipopolissacarídeo
k	kappa
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORN	osteorradiocrecrose
P	probabilidade
PA	periodontite apical
PAI	Periodontal Apical Index
PE	pré-eclâmpsia
PQC	preparo químico-cirúrgico
PUI	passive ultrasonic irrigation

QT	quimioterapia
NaOCl	hipoclorito de sódio
RPD	radiografia panorâmica digital
RT	radioterapia
TCFC	tomografia computadorizada de feixe cônico
TLR4	receptor do tipo Toll 4
UNISANTA	Universidade Santa Cecília
VWD	Von Willebrand

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	27
2	REVISÃO DE LITERATURA	29
2.1	CÂNCER	29
2.1.1	Câncer de cabeça e pescoço	29
2.1.1.1	Prevalência, incidência e estimativas	30
2.1.1.2	Fatores de risco.....	32
2.1.1.3	Perfil do paciente e condição oral prévia ao tratamento.....	34
2.1.1.4	Tratamento oncológico	35
2.1.1.5	Efeitos adversos do tratamento na cavidade oral.....	36
2.1.1.6	Protocolos de tratamento odontológico	39
2.2	PERIODONTITE APICAL.....	41
2.2.1	Prevalência	43
2.2.2	Etiologia	44
2.2.3	Fatores de risco	46
2.2.4	Classificação da PA	48
2.2.5	Sinais e sintomas	49
2.2.6	Diagnóstico e exames de imagem	52
2.2.7	Tratamento	55
2.2.8	Acompanhamento do tratamento endodôntico	57
2.2.9	Índice de sucesso do tratamento endodôntico	58
2.3	PERIODONTITE APICAL E OUTRAS DOENÇAS CRÔNICAS	60
2.3.1	Diabetes Mellitus	63
2.3.2	Doença cardiovascular	65
2.3.3	Outras doenças sistêmicas	67
2.3.3.1	Doença de coagulação hereditária	67
2.3.3.2	Doença renal em estágio terminal.....	69
2.3.3.3	Doença crônica de fígado.....	70

2.3.3.4	Doença inflamatória do intestino.....	71
2.3.3.5	Câncer de cabeça e pescoço.....	71
3	PROPOSIÇÃO.....	75
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	76
5	RESULTADOS.....	78
5.1	CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DO GRUPO CCP.....	78
5.2	PREVALÊNCIA.....	80
6	DISCUSSÃO.....	82
7	CONCLUSÃO.....	89
	REFERÊNCIAS.....	90
	APÊNDICES.....	113
	ANEXOS.....	116

1 INTRODUÇÃO

A periodontite apical (PA), inflamação do periápice do dente em resposta à infecção do canal radicular, é um importante foco infeccioso de origem bucal, que pode acarretar em sérias complicações à saúde geral da população em todo o mundo. Na grande maioria dos casos, ocorre de forma assintomática, podendo passar despercebida por anos, sendo normalmente descoberta por exame radiográfico de rotina. Entretanto, pode ocorrer também de forma sintomática. Sabe-se que o tratamento endodôntico é a única maneira de controlar a infecção presente no sistema de canais radiculares, permitindo o retorno do elemento dental a suas funções.

A literatura apresenta muitos estudos sobre a PA na população em geral, porém é escassa quanto aos pacientes com doenças crônicas. A escassez de informação varia desde a prevalência da PA nas diversas doenças crônicas existentes, como também o comportamento da doença nesse grupo de pacientes.

Dentre as doenças crônicas existentes, nota-se um alarmante e preocupante crescimento anual de novos casos de câncer de cabeça e pescoço (CCP) no mundo sendo que o câncer de cavidade oral está entre as principais causas de morte entre homens no Brasil. O CCP, além de ser uma doença devastadora pela sua própria evolução clínica, vem acompanhado de modalidades terapêuticas extremamente agressivas e mutiladoras, como a cirurgia aliada ou não à quimioterapia (QT) e radioterapia (RT), associadas a efeitos adversos importantes em cavidade oral, que podem ser amenizados diante da remoção de focos infecciosos de origem bucal prévia ao tratamento oncológico; estando, portanto, a PA diretamente inserida nesse contexto.

Contudo, a literatura apresenta poucos protocolos clínicos de atendimento odontológico aos pacientes oncológicos incluindo as doenças da polpa e do periápice; buscando avaliar o índice de sucesso do tratamento endodôntico nos pacientes já submetidos à RT, a fim de evitar a osteorradionecrose (ORN), complicação tão temida, que ocorre normalmente após exodontia de dentes de pacientes que foram submetidos à radiação em região de cabeça e pescoço.

Observa-se que o tratamento endodôntico prévio ao tratamento radioterápico não tem sido estudado, nem tão pouco, a prevalência da PA nesta população após o diagnóstico do CCP.

Em nosso país, não encontramos dados da prevalência da PA nos pacientes com CCP, dado este encontrado somente em uma população belga em todo o mundo. Por esse motivo, propusemo-nos a avaliar a prevalência de PA nos pacientes com diagnóstico de CCP em um hospital público de São Paulo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CÂNCER

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico. Verifica-se uma transição dos principais tipos de câncer observados nos países em desenvolvimento, com um declínio dos tipos de câncer associados às infecções e o aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização, como sedentarismo, alimentação inadequada, entre outros (Bray et al., 2018).

A estimativa para o Brasil a cada ano do triênio 2020-2022 de acordo com o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), em 2019, apontou que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer, sendo que o câncer de cavidade oral está entre os tipos de câncer mais frequentes em homens, correspondendo a 5,0% dos casos.

2.1.1 Câncer de cabeça e pescoço

Os cânceres de cabeça e pescoço (CCPs) são representados por uma variedade de neoplasias malignas com epidemiologia, história natural, patologia, tratamento e prognóstico distintos. Estes tumores podem se localizar nas seguintes regiões: cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe e glândulas salivares (Mc Caul, 2012).

O tipo histológico mais frequente é o carcinoma espinocelular, presente em mais de 90% dos casos (Dedivitis et al., 2004).

2.1.1.1 Prevalência, incidência e estimativas

Mais de 600.000 casos de CCP são diagnosticados a cada ano no mundo todo. Com o avanço do tratamento, o número de pacientes que sobrevivem ao CCP tem melhorado nas últimas décadas e essa população cresce continuamente (Baxi et al., 2014).

O INCA (2019) incluiu em suas estimativas alguns tumores baseados na Classificação Internacional de Doenças para Oncologia - Segunda Edição - CID-O 2 (para o período entre 2001 e 2004) (Organização Mundial da Saúde, 1978) e a Terceira Edição - CID-O 3 (período entre 2005 e 2017) (Organização Mundial da Saúde, 2005) e convertidos para Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - Décima Revisão - CID 10 (Organização Mundial da Saúde, 1997a; 1997b).

Segundo eles, o câncer de boca pode afetar várias estruturas anatômicas como: lábios, gengivas, bochechas, palato, língua (principalmente as bordas) e assoalho de língua. Como não há um consenso nas literaturas nacional e internacional sobre quais localizações compõem a sua definição, para a avaliação da incidência de câncer no Brasil, foram consideradas como câncer da cavidade oral aquelas que tenham como localização primária, lábios, cavidade oral, glândulas salivares e orofaringe (C00-C10) (INCA, 2016).

Segundo as informações do Globocan no mundo, em 2018, foram estimados 246 mil casos novos de cânceres de lábio e cavidade oral (C00-C06) em homens e 108 mil em mulheres, sendo mais comum em homens acima dos 40 anos do que em mulheres. O risco estimado para essa neoplasia foi de 6,4/100 mil em homens e 2,9/100 mil em mulheres. Essas neoplasias são mais frequentes nos países do Sul da Ásia (Ferlay et al.¹, 2018 apud INCA, 2019).

Entretanto, o número de casos novos de câncer de cavidade oral esperado para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 11.180 casos em homens e de 4.010 em mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,69

¹ Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al. Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018. (IARC CAnceRBase, n. 15) [citado 9 set. 2019]. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Cancer-Today-Powered-By-GLOBOCAN-2018--2018>.

casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição. Para as mulheres, corresponde a 3,71 para cada 100 mil mulheres, sendo o décimo terceiro mais frequente entre todos os cânceres (INCA, 2019).

No Brasil, em 2018, ocorreram 4.974 óbitos por câncer da cavidade oral em homens (4,2/100 mil homens) e 3.859 óbitos por câncer de laringe (3,3/100 mil homens); estando entre as localizações primárias mais associadas a óbitos, ocupando a 8º e 10º posição, respectivamente. Entre as mulheres, tais localizações não estão entre as dez mais associadas a óbitos (INCA, 2020).

Considerando cada região do país, com exceção dos tumores de pele não melanoma, o câncer da cavidade oral em homens é o quinto mais frequente nas regiões sudeste (13,58/100 mil), centro-oeste (8,94/100 mil) e nordeste (7,65/100 mil). Nas regiões sul (13,32/100 mil) e norte (3,80/100 mil), ocupa a sexta posição. Para as mulheres, é o décimo primeiro mais frequente na região nordeste (3,75/100 mil) e o décimo segundo na região norte (1,69/100 mil). Já nas regiões sudeste (4,12/100 mil) e centro-oeste (2,90/100 mil), ocupa a décima terceira posição. Na região sul (4,08/100 mil), ocupa a décima quarta posição (INCA, 2019).

O câncer de laringe, por sua vez, ocorre principalmente em homens com idade acima dos 40 anos e o tipo histológico mais comum é o carcinoma de células escamosas (INCA, 2019). Espera-se 6.470 novos casos em homens e 1.180 em mulheres para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022. O risco estimado será de 6,20 casos novos a cada 100 mil homens e de 1,06 casos novos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, em homens, o câncer de laringe ocupa a oitava posição nas regiões centro-oeste (5,47/100 mil) e nordeste (5,02/100 mil); nona posição nas regiões sudeste (7,20/100 mil) e norte (2,68/100 mil). Já na região sul (8,13/100 mil), é o décimo primeiro mais frequente. Entre as mulheres, ocupa a décima sexta posição em todas as regiões brasileiras, sul (1,37/100 mil), centro-oeste (1,30/100 mil), nordeste (1,06/100 mil) e norte (0,54/100 mil), exceto na região sudeste (1,03/100 mil) que ocupa a décima sétima posição (INCA, 2019).

A estimativa mundial mostra que essa doença representou 1% do total de casos novos de câncer. É a décima quarta mais incidente entre todos os cânceres nos homens e a vigésima quinta mais frequente nas mulheres. Ocorreram 155 mil casos novos em homens e 22 mil casos novos em mulheres, com um risco estimado de 4,0 a cada 100 mil homens e de 0,59 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2014).

As maiores taxas de incidência de câncer de laringe foram observadas nos países do Caribe em ambos os sexos, em grande parte dos países da Europa em homens e na América do Norte em mulheres (Bray et al., 2018; Ferlay et al.², 2018 apud INCA, 2019).

2.1.1.2 Fatores de risco

O uso do tabaco é o mais importante fator de risco para o CCP. A associação do consumo de cigarro e bebida alcóolica está relacionada a um maior risco para os cânceres de cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe; com risco ainda mais elevado aos usuários compulsivos do cigarro e álcool (American Cancer Society, 2020).

De acordo com o Ministério da Saúde (2015), o risco de desenvolver câncer de cavidade oral atribuído ao tabagismo associado ao etilismo é de aproximadamente 65%. Segundo alguns estudos, o risco de cânceres, como o de cavidade oral e orofaringe, em indivíduos tabagistas e etilistas pode ser até 100 vezes maior comparado ao risco em indivíduos que não fumam ou bebem (American Cancer Society, 2020).

Entre outros fatores de risco, encontra-se a exposição ao sol sem proteção (importante risco para o câncer de lábio), o excesso de gordura corporal, a infecção pelo HPV (relacionada ao câncer de orofaringe) e fatores relacionados à exposição ocupacional (INCA, 2019).

Pobre nutrição também aumenta o risco de contrair o CCP. A exata razão para isso não está clara. Etilistas normalmente têm deficiências vitamínicas, que podem ajudar a explicar o papel do álcool no aumento do risco desses cânceres (American Cancer Society, 2020). Esses cânceres levam muitos anos para se desenvolver, portanto não são comuns em indivíduos jovens. Os pacientes com

² Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al. Cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018. (IARC CAnCERBase, n. 15) [citado 9 set. 2019]. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Databases/IARC-Cancerbases/Cancer-Today-Powered-By-GLOBOCAN-2018--2018>.

CCP apresentam idades já acima de 55 anos para os cânceres de cavidade oral e orofaringe e mais de 65, para os cânceres de laringe e hipofaringe, quando os cânceres são encontrados pela primeira vez (American Cancer Society, 2020).

Os fatores de risco para o câncer nasofaríngeo, por sua vez, incluem: gênero (duas vezes maior em homens do que em mulheres), etnia (mais frequente no sudeste da Ásia, norte da África e região ártica), dieta (pobre em frutas, verduras e legumes), infecção pelo vírus Epstein-Barr e história familiar. O cigarro, o álcool e exposição ocupacional podem também aumentar o risco desse câncer, porém não estão fortemente associados aos fatores de risco, assim como nos cânceres em glândulas salivares (American Cancer Society, 2020).

Entre os poucos fatores de risco associados aos cânceres em glândulas salivares estão: a idade avançada, o gênero masculino, a exposição à radiação e história familiar. O tratamento por radiação em região de cabeça e pescoço por outras razões médicas aumentam o risco de câncer em glândula salivar. Além da exposição ocupacional a certas substâncias radioativas podem também aumentar o risco deste câncer (American Cancer Society, 2020).

Recentes estudos têm apresentado resultados consistentes a fim de estabelecer a pobre higiene oral como um fator de risco independente para o CCP (Chang et al., em 2019). Em 2013, Chang et al., encontraram que nenhuma visita regular ao dentista foi associada com um aumento de quase 3 vezes no risco de CCP.

Kawakita et al., em 2017, em um estudo caso-controle multi-cêntrico para elucidar a etiologia do CCP na população do leste da Ásia também encontraram uma significativa associação inversa da frequência de visitas ao dentista com o risco de CCP. Além disso, o número de dentes perdidos foi significativamente associado a um aumento do risco de CCP. Embora os scores de pobre saúde bucal tenha aumentado o risco de CCP de todos os sítios, não foi encontrada tendência significativa para risco de câncer de hipofaringe e laringe. Os autores concluíram que a pobre higiene oral aumentou o risco de CCP e seus subsítios em uma população chinesa e que a melhora da higiene oral através de frequentes visitas ao dentista pode contribuir para a redução do risco de CCP em população chinesa. Contudo, ressalta que apesar de estar sendo proposto que a higiene oral e indicadores de cuidados bucais possam modificar o risco de CCP, isso ainda permanece inconsistente.

2.1.1.3 Perfil do paciente e condição oral prévia ao tratamento

Kawakita et al., em 2017, observou em seu estudo que o perfil dos pacientes taiwaneses com CCP e baixa frequência de visitas ao dentista eram homens, fumantes e etilistas, além de que havia uma associação positiva entre usuários de próteses dentárias e etilistas. E em relação ao número de dentes perdidos, observaram significantes associações entre o risco de CCP e indivíduos idosos, mulheres, nunca fumantes e etilistas taiwaneses.

O estudo de Araújo et al., em 2009, realizado no Hospital Nossa Senhora da Conceição em Porto Alegre (Rio Grande do Sul), confirma os fatores de risco acima apresentados através da condição de 30 pacientes com CCP avaliados no início do tratamento. A maioria dos pacientes era do sexo masculino, com uma média de idade de 59 anos. No momento da primeira entrevista, 83% dos pacientes relataram história passada do hábito de fumar e 43% do hábito de ingerir bebidas alcoólicas. Mais da metade dos pacientes fumavam; 16,7% consumiam bebidas alcoólicas e 13% afirmaram beber e fumar na entrevista inicial. Os autores reforçam que isso indica a manutenção de hábitos que são considerados fatores de risco para o desenvolvimento do CCP, podendo influir negativamente no tratamento.

A condição oral dos pacientes no mesmo estudo relatou um índice de CPOD (que expressa a prevalência da doença cárie e suas sequelas) igual a 26,8; sendo que o componente perdido foi responsável por 91,5% do CPOD e o componente cariado, por 5,31%. Aproximadamente 77% dos pacientes apresentaram mais de 20 dentes perdidos, sendo que 12 destes eram completamente edêntulos. O número de dentes cariados ou restaurados variou de zero a dez; sete pessoas possuíam dentes cariados, três possuíam dentes restaurados e quatro possuíam dentes cariados e restaurados.

A pobre condição dos dentes dos pacientes com CCP já havia sido citada também em 1975, por Brown et al., quando os mesmos realizaram um estudo comparando a saúde oral destes pacientes a da população em geral. Os autores encontraram alta incidência de dentes destruídos nos pacientes oncológicos.

2.1.1.4 Tratamento oncológico

O tratamento dos CCPs pode incluir tratamento de cirurgia ou QT e RT, ou a combinação dessas modalidades (Mc Caul, 2012). A escolha do tratamento está diretamente relacionada ao estágio clínico e à localização do tumor. Em estágios clínicos menores (I e II), cirurgia, RT ou ambas podem ser indicadas. Em estágios clínicos mais avançados, RT associada à QT ou à imunoterapia. Nesses casos, a cirurgia pode ser ainda recomendada para a completa remoção do tumor após a RT (Marta, 2015).

O estágio clínico e o início tardio do tratamento são alguns dos fatores relacionados ao prognóstico e desfecho do CCP (Campion et al., 2016). Entretanto, Assis et al., 2019, avaliou 1159 pacientes de cinco hospitais de referência para o tratamento do câncer para avaliar o tempo que os pacientes levaram até o início do tratamento, cuja maioria apresentava tumor em região de cavidade oral (53,7%), seguido de faringe e laringe (25% e 21,3%) e em estágio clínico III e IV (90,7%). Os autores encontraram que no grupo 1, de pacientes com a data de diagnóstico anterior à admissão do hospital, a média de tempo entre a queixa principal e o início do tratamento foi de 247 dias e o tempo entre diagnóstico e tratamento foi de 96 dias. Os pacientes do grupo 2, com diagnóstico posterior à admissão no hospital apresentaram um tempo total entre queixa e início de tratamento de 227 dias. A média de tempo entre diagnóstico e início de tratamento foi de 58 dias. E, os pacientes do grupo 3, com biópsia anterior à admissão e que foram rebiopsiados após a admissão, apresentaram um tempo total entre queixa e início de tratamento de 280 dias. A média de tempo entre o primeiro diagnóstico e início de tratamento foi de 118 dias.

Além da espera até o tratamento, que contribui para a evolução do tumor, os pacientes com CCP se deparam com complicações orais decorrentes de todas as modalidades terapêuticas, os chamados efeitos adversos. A cirurgia causa mutilação e mudanças psicológicas; a RT, mucosite, disfagia, hipossalivação e osteorradiocrose (ORN) e a QT, mucosite, mudanças de paladar e imunossupressão (Perterson; Jensen, 2014).

Tais efeitos adversos, agudos e tardios, podem significativamente afetar a qualidade de vida do paciente (Tolentino et al., 2011), além de influenciarem diretamente o plano de tratamento odontológico proposto pelo cirurgião-dentista.

2.1.1.5 Efeitos adversos do tratamento na cavidade oral

Os principais efeitos adversos decorrentes das terapias oncológicas são a mucosite oral e a osteorradionecrose (ORN). A mucosite oral é a inflamação e ulceração da mucosa oral (Biron et al, 2000), sendo que suas manifestações podem variar de enantema generalizado à degeneração pseudomembranosa, ulceração e hemorragia (Kwong, 2004), associada à dor severa, disfagia e aumento do risco de infecção por patógenos oportunistas (Kwong, 2004; Genot; Klastersky, 2005).

A ORN é considerada a principal complicação tardia da RT (Kielbassa et al., 1995). Tal complicação foi definida como uma condição na qual o osso irradiado torna-se exposto através de uma ferida em pele ou mucosa e persiste sem cicatrização por 3 a 6 meses (Marx, 1983). Sua progressão pode levar à fratura patológica do osso envolvido (Epstein et al., 1987).

Tal complicação pode ocorrer até dois anos após a conclusão da RT (Ben-David et al., 2007) ou aparecer tardiamente, de três (Thorn et al., 2000) até 13 anos após a RT (Epstein, 1987). Thorn et al., em 2000, relataram que 74% dos casos ocorrem dentro dos primeiros três anos seguintes à RT, com a mais alta frequência em pacientes que receberam doses acima de 60 Gy. Neste mesmo estudo, os autores avaliaram que em 8 dos 80 pacientes avaliados que desenvolveram ORN, a complicação foi relacionada à exodontia pré-RT.

Ainda sobre a ORN, sua fisiopatologia tem sido controversa. Meyer³ (1970 apud Marx, 1983) definiu a tríade clássica de ORN como sendo radiação, trauma e infecção. No entanto, Marx, em 1983, através do estudo de 26 casos foram notadas bactérias somente na superfície óssea e não na área necrótica, indicando que microrganismos têm um papel muito menor na fisiopatologia. Notou-se ainda que nem todos os casos poderiam ser correlacionados a episódios de trauma. Dessa

³ Meyer I. Infections diseases of the jaw. J Oral Surg. 1970;28:17.

forma, concluiu-se que a ORN seria um problema de cicatrização de ferida e uma doença que envolve o osso e o tecido mole, sendo na sua grande maioria associada à exodontia. Delanian e Lefaix, em 2004, apresentaram um modelo baseado em um processo fibroatrófico induzido pela RT. Os autores relatam que a fibrose e remodelação decorrentes de uma inflamação inicial promoveriam uma necrose tecidual terminal com espécies de oxigênio reativo TGF- β e, conseqüentemente, a ORN.

Outro importante efeito adverso é a xerostomia extrema que alcança um percentual de 93% de redução de secreção salivar depois da terapia. É o principal fator responsável pela rápida destruição dos dentes por cáries. O remanescente salivar apresenta mudanças qualitativas múltiplas em sua concentração eletrolítica resultando em baixa capacidade tampão, assim como, uma redução na quantidade total de imunoglobulinas (Driezen et al., 1976).

Tais mudanças são responsáveis por uma substituição no equilíbrio oral, levando a uma flora altamente cariogênica com um aumento de seis vezes de *Streptococcus mutans*. Em questão de alguns meses um grande número de dentes é destruído por cáries de atividade muito agressiva, que leva a situação no qual a decisão deve ser o tratamento endodôntico ou a exodontia (Llory et al., 1972).

A cárie de radiação, outro efeito adverso da RT, responsável pela rápida destruição dos dentes, principalmente em áreas onde há exposição da dentina (Hommeiz et al., 2008); é também a principal razão das exodontias realizadas após a RT, seguida por periodontite apical e doenças periodontais (Aggarwal et al., 2017). Sua agressividade, quando nenhuma medida preventiva é tomada, leva à inevitável exposição do canal radicular (Hommeiz et al., 2008).

Em relação ao tecido pulpar, sem comprometimento prévio, embora exista alguma evidência suportando o fato de que a RT não induza alterações dentro da polpa, uma vez que nenhuma diferença histológica foi encontrada neste tecido não irradiado após irradiação acima de 70 Gy (Hutton et al., 1974; Nickens et al., 1977; Matson et al., 1978; Fawzi et al., 1985); tem sido também sugerido que a RT pode levar a alterações citoplasmáticas e nucleares em fibroblastos metaplásicos, redução da vascularização, fibrose, degradação hialina e atrofia da polpa (Shenoy et al., 2007; Vier-Pelisser et al., 2007).

Kataoka et al., em 2011, por sua vez, avaliou a saturação de oxigênio no tecido pulpar de pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço em quatro

diferentes tempos: antes da RT, durante a RT (30-35 Gy e 60-70 Gy) e após a RT. Os autores obtiveram que mesmo respondendo negativamente aos testes de sensibilidade, a polpa pode retornar a níveis de saturação de oxigênio normal, uma vez que nenhum dos dentes avaliado respondeu positivamente quanto à sensibilidade após irradiação de 60 a 70 Gy e após quatro a cinco meses da RT. O aumento da saturação de oxigênio somente foi notado depois deste período sugerindo a capacidade de remodelação e reparo do tecido pulpar submetido à RT.

Contudo, não sabemos se a mesma capacidade de reparo existe nos tecidos periapicais após o tratamento endodôntico de uma PA tratada antes do paciente ser submetido à RT em região de cabeça e pescoço. Assim como, alterações ósseas são causadas pela radiação, não é improvável que a radiação possa afetar a gênese e a cicatrização da PA (Hommez et al., 2008). Até o presente momento, não foi encontrado na literatura, estudos avaliando o tratamento das periodontites apicais realizado previamente à RT, assim como sua reparação; exceto alguns pacientes no estudo de Seto et al., em 1985, que foram avaliados juntamente aos pacientes irradiados, sem resultados detalhados da evolução dos casos de PA tratados previamente à RT.

Diante do exposto, sabe-se que tais complicações podem ser evitadas através de um tratamento odontológico bem planejado prévio à QT e/ou RT. Um paciente com pobre saúde bucal apresenta um maior risco de desenvolver mucosite oral (Duncan; Grant, 2003). Além da mucosite oral, a ORN também foi correlacionada por Kojima et al. (2017) à pobre condição oral do paciente oncológico, como por exemplo, a presença de PA pré-RT e exodontias pós-RT ($p < 0,001$) em pacientes com câncer oral e orofaríngeo.

Os dados acima mostram ser evidente que a implantação de protocolos de cuidado oral, antes da RT, assim como a frequente avaliação das lesões durante a terapia, pode prevenir ou, pelo menos, reduzir a incidência e a severidade dos efeitos adversos em cavidade oral (Tolentino et al., 2011). O mesmo vale para os pacientes cujo tratamento de escolha é a QT. É de suma importância que estes pacientes, independente da modalidade terapêutica, estejam livres de focos infecciosos de origem oral previamente à RT e/ou QT.

2.1.1.6 Protocolos de tratamento odontológico

É comum buscarmos protocolos de atendimento a estes pacientes e é justamente quando nos deparamos com uma literatura escassa e inconclusiva quanto ao estabelecimento de protocolos clínicos de cuidado oral (Vier-Pelisser et al., 2007; Tolentino et al., 2011), que são baseados na experiência clínica e de forma empírica (Koga et al., 2008). Embora, esteja claro que, a implantação de protocolos de cuidado oral, antes e depois da RT, assim como a frequente avaliação das lesões durante a terapia, pode prevenir ou, pelo menos, reduzir a incidência e a severidade dos efeitos adversos em cavidade oral (Tolentino et al., 2011).

Muitos avanços já foram notados no plano de tratamento odontológico dos pacientes que serão submetidos à RT, uma vez que eram sugeridas exodontias de todos os dentes inferiores previamente à RT a fim de prevenir a ORN (Cox e Benning, 1976).

Mas ainda hoje, o tratamento de pacientes irradiados é um desafio para o dentista. Muitos dos clínicos não sabem quando e como intervir nestes pacientes. Não existe consenso na literatura sobre um protocolo de atendimento oral padrão para prevenir e tratar os pacientes nestes casos. Alguns guias clínicos de cuidado oral para estes pacientes foram propostos, porém se tratam de guias que, em sua maioria, enfatizam o tempo de cicatrização necessário prévio à RT para um procedimento cirúrgico e não para procedimentos endodônticos.

Há alguns poucos modelos de atendimento odontológico ao paciente oncológico que fazem referência ao tratamento endodôntico, como Antonio et al.⁴ (2001 apud Grimaldi et al., 2005), que indica a endodontia somente de dentes desvitalizados sem lesão periapical. Os autores relatam que em molares inferiores, apicectomias com obturação retrógrada são indicadas, por causa do alto índice de ORN nesta região e problemas frequentes com tratamento endodôntico em dentes multirradiculares. Além disso, recomendam que dentes com granulomas periapicais também devam ser tratados com apicectomias.

⁴ Antonio AM, Maia F, Dias R. Reações adversas da radioterapia: cuidados pré, trans e pós operatório. Rev Odontol. 2001;9(19):12-9.

Schiodt e Hermund, em 2002, classificam as doenças pulpares e periapicais como condições dentais associadas a um alto risco. Os autores levam ainda em consideração os fatores de risco da malignidade do tumor, que incluem dose de radiação maior que 55 Gy, um campo de radiação incluindo molares, dentes próximos ao tumor e se, a RT iniciará em menos de 14 dias. Estes autores sugerem que casos de alto risco associado ao dente e à malignidade do tumor sejam removidos.

Outro modelo proposto por Zlotolow⁵ (1999 apud Murdoch-Kinch e Zwetchkenbaum, 2011) defende que a exodontia deva ser realizada de 14 a 21 dias antes da RT e que devemos levar em conta que: o risco de ORN é maior em mandíbulas, que há necessidade do fechamento das feridas primárias e alveolotomias para reduzir o tempo de cicatrização e que dentes assintomáticos não-vitais no campo de irradiação podem ser tratados endodonticamente. Sendo assim, a indicação da exodontia, em resumo, deve ser realizada em dentes com prognósticos duvidosos a longo prazo e posicionados no campo de radiação (Tolentino et al., 2011).

Embora a endodontia seja citada em alguns modelos de atendimento odontológico a pacientes que serão submetidos à RT, eles ainda são conflitantes e empíricos, uma vez que são escassas as informações a respeito da aplicabilidade e sucesso das terapias endodônticas e somente em pacientes já submetidos à radiação de malignidades de cabeça e pescoço (Seto et al., 1985; Kielbassa et al., 1995), sem relatos do sucesso e prognóstico do tratamento endodôntico em pacientes que ainda não iniciaram à RT, confirmando a necessidade de mais estudos a respeito do tratamento endodôntico nestes pacientes, assim como seu acompanhamento a longo prazo.

⁵ Zlotolow IM. Dental Oncology and Maxillofacial Prosthetics. Philadelphia: Lippincott Raven;1999.

2.2 PERIODONTITE APICAL

Takehashi et al., em 1965, descreve a PA como um processo de inflamação e destruição das estruturas do periodonto apical que resulta da invasão bacteriana não tratada dentro da polpa. Os autores demonstraram através de estudo com 36 ratos, sendo 21, livres de germes e, os outros 15, controle (contendo germes); que após a exposição do tecido pulpar ao meio oral, nenhuma polpa desvitalizou completamente no grupo livre de germes, enquanto que nos ratos controle, houve completa necrose pulpar após oito dias de experimento, com tecido inflamatório crônico e formação de abscessos nas áreas apicais. Os resultados indicaram que a ausência ou presença de microrganismos foi o maior determinante da cicatrização das polpas expostas dos animais estudados.

Sundqvist, em 1976, correlacionou o tamanho da lesão periapical ao número de bactérias presente no canal radicular. Os autores avaliaram a composição da flora bacteriana de polpas infectadas em relação à condição clínica do dente em 27 pacientes com polpas necróticas e câmaras pulpares intactas, totalizando 32 dentes. Dezenove dos 32 dentes apresentaram evidência radiográfica de destruição periapical. Microrganismos foram isolados de 18 dos 19 dentes com destruição periapical, enquanto nenhum microrganismo foi encontrado em nenhum dente sem destruição periapical. O presente estudo sugeriu que o número de bactérias que habitavam a cavidade pulpar influenciou o tamanho da destruição periapical, assim como o desenvolvimento de sintomas como, edema e exsudação.

Möller et al., em 1981, avaliou 78 polpas necrosadas assepticamente de nove macacos. Vinte e seis polpas foram mantidas assépticas, enquanto 52 foram infectadas pela microbiota de indígenas. Os canais radiculares não-infectados estavam estéreis até o final das amostras, mostrando que polpas necróticas não infectadas não induziram reações inflamatórias nos tecidos periapicais. Enquanto que, dentes com tecido pulpar infectado, mostraram reações inflamatórias clinicamente (12/52 dentes) e radiograficamente (47/52 dentes) na região apical.

Fabricius et al., em 1982, investigaram se bactérias orais indígenas, originalmente isoladas de canais radiculares infectados com PA, seriam capazes de induzir PA; além de avaliar mudanças quantitativas com combinações de bactérias

inoculadas após o período de fechamento de canais radiculares de 75 dentes de sete macacos. Como resultados, notaram nenhuma reação inflamatória associada a dentes não-infectados desvitalizados, exceto dois casos, onde os canais haviam sido instrumentados além do forame apical. Assim como, demonstraram uma correspondente significância de bactérias anaeróbicas em infecções crônicas, como a PA. Algumas das bactérias orais indígenas foram capazes de induzir PA e certas combinações de bactérias foram mais potentes na indução de PA que linhagens isoladas.

Nair, em 2000, define a PA como uma inflamação do periápice como resposta à infecção do sistema de canais radiculares. Segundo ele, a PA ocorre como sequela à cárie, uma vez que a lesão de cárie alcança a polpa causando pulpite irreversível e necrose pulpar. Em seguida, o conteúdo polimicrobiano e antigênico do canal radicular passam através do forame apical ou canais laterais e invadem o tecido conjuntivo periapical ou perradicular desencadeando uma resposta imune e inflamatória (Eriksen et al., 1998). O sistema de canais radiculares age, portanto, como um reservatório de células microbianas, produtos virulentos e antígenos, os quais coletivamente provocam e mantêm a PA (Siqueira, 2011).

Kirkevang et al, em 2007, relatou que a PA ocorre através de uma infecção da polpa coronária que pode se espalhar apicalmente e causar necrose dos tecidos pulpare e, eventualmente, alcançar a região apical do canal radicular. Se deixado sem tratar, as bactérias invadem a região periapical e causam reabsorção óssea. A infecção não pode se resolver espontaneamente, pois a defesa do sistema imune é ineficiente devido à localização da infecção dentro do canal radicular.

As principais células envolvidas no processo de reabsorção são os osteoclastos, que são células especializadas derivadas dos monócitos/macrófagos da linhagem hematopoiética que degradam a matriz óssea resultando na lesão óssea periapical (Boyle et al., 2003).

A lesão periapical se desenvolve tipicamente próximo à extremidade das raízes, onde o canal radicular se comunica com o periodonto via forame apical. Lesões periodontais inflamatórias de origem endodôntica também podem emergir de outros orifícios anatômicos ou iatrogênicos, que podem estar presentes na lateral de raízes ou em região de furca de dentes multirradiculares (Metzger et al., 2013).

2.2.1 Prevalência

Muitas investigações epidemiológicas têm demonstrado alta prevalência da PA variando de 1,4% (Eriksen, 1988) a 8,0% (Imfeld, 1991) usando o dente como unidade. Quando indivíduos são utilizados como unidade, a prevalência pode ser tão alta quanto 61,1% e aumenta com a idade (Figdor, 2002; Jiménez-Pinzón et al., 2004).

Estudos sobre prevalência de PA têm demonstrado que tal condição apresenta alto índice em populações do mundo todo, estando diretamente associada à qualidade do tratamento endodôntico (Mukhaimer et al., 2012; Kamberi et al., 2011).

Na população brasileira, Fernandes et al., em 2013, realizaram um estudo de prevalência de PA detectada em imagens de TCFC em uma subpopulação de 300 brasileiros e observaram que a PA foi encontrada em 51,4% dos indivíduos. Alta prevalência foi encontrada em pacientes com idades de 60 a 69 anos de idade, correspondendo a 73,1% da amostra ($P < 0,05$). Esse resultado confirma que a prevalência de PA aumenta com a idade, o que está em concordância com a literatura (Peters et al., 2011; Tsuneishiet al., 2005).

De acordo com o estudo anterior, homens e mulheres apresentaram prevalência de PA semelhante e a diferença não foi estatisticamente significativa, o que significa que a PA não é dependente do gênero, confirmando o que tem sido relatado em outros estudos (Tercas et al., 2006; Boucher et al., 2002; Georgopoulou et al., 2005; Toure et al., 2008; Al-Omari et al., 2011).

Os autores confirmaram ainda que a PA foi mais prevalente em canais obturados inadequadamente, uma vez que as bactérias podem permanecer dentro do sistema de canais radiculares em dentes obturados (Nair, 2004). Enquanto que, 78,1% das PA foram associadas aos canais sub-obturados e 57,1% aos canais sobre-obturados.

Estrela et al., em 2008a, realizaram um estudo avaliando a prevalência de PA em dentes tratados endodonticamente em uma população brasileira através de radiografias periapicais. PA foi também mais prevalente em canais tratados inadequadamente, totalizando 71,7% dos casos estudados; contra 16,5% de PA associadas aos canais tratados adequadamente.

Sobre a prevalência da PA em pacientes com CCP, trata-se de um dado escasso na literatura do mundo todo, principalmente no Brasil, uma vez que nada é relatado a respeito dessa estatística em nosso país; embora seja um dado de extrema importância, uma vez que a PA é um foco infeccioso de origem endodôntica proveniente de um processo crônico, que pode predispor o paciente oncológico às principais complicações da QT e/ou RT, incluindo a tão temida ORN, além de reduzir a qualidade de vida destes pacientes, podendo estar relacionada à dor, ou até mesmo à evolução para um abscesso periapical; situações não desejadas, principalmente, se tratando de pacientes com condição tão delicada, como o CCP.

2.2.2 Etiologia

A etiologia infecciosa da PA e o papel principal de fatores microbianos na iniciação, desenvolvimento e persistência da condição têm considerado a PA como uma doença de infecção bacteriana (Siqueira; Rôças, 2014).

Na dinâmica de uma infecção endodôntica, anaeróbios estritos são invasores secundários. Nos estágios iniciais, bactérias anaeróbias facultativas é a maioria. Em, aproximadamente, sete dias após o estabelecimento da infecção, 50% da microbiota já é composta de anaeróbios obrigatórios. Em três meses, a proporção desses anaeróbios pode chegar a 85% e, em seis meses, 90% (Fabricius et al., 1982). Möller et al, em 1981, observaram um número maior de anaeróbios estritos em amostras de polpas necróticas infectadas. E, em 1992, Sundqvist, concluiu que as infecções endodônticas são polimicrobianas, com uma alta prevalência de microrganismos anaeróbios gram negativos.

Sabe-se que os microrganismos quase sempre vivem em seus habitats naturais, como membros de comunidades metabolicamente integradas, geralmente ligadas a superfícies para formar biofilmes (Costerton, 1999). O estilo de vida da comunidade de biofilmes fornece aos microrganismos uma série de vantagens e habilidades que não são observadas para células individuais que vivem em um ambiente flutuante (estado planctônico), incluindo o estabelecimento de uma gama mais ampla de habitats para crescimento, aumento da diversidade e eficiência metabólica, proteção contra microrganismos competentes, defesas do hospedeiro,

agentes antimicrobianos e estresse ambiental e patogenicidade melhorada (Marsh, 2005).

O estágio do desenvolvimento do biofilme está diretamente ligado à presença de uma PA assintomática ou sintomática. A PA assintomática é principalmente derivada de biofilme (Siqueira, 2003). Já a PA sintomática resulta principalmente da ação de bactérias planctônicas. Lesões de PA sintomática também podem surgir como resultado de um equilíbrio perturbado entre a defesa do hospedeiro e a infecção bacteriana em uma lesão já estabelecida (Furukawa et al, 2006; Siqueira, 2003). Consequentemente, lesões únicas da PA podem ser sintomáticas ou assintomáticas em diferentes estágios de seu desenvolvimento e progresso.

Ricucci e Siqueira, em 2010, avaliaram a prevalência de biofilmes bacterianos em canais tratados e não-tratados evidenciando PA. O estudo revelou uma prevalência muito alta de biofilmes bacterianos nos canais radiculares apicais de ambos os não tratados e tratados dentes com PA. O padrão do arranjo da comunidade bacteriana no canal, que aderiu ou pelo menos esteve associado às paredes dentinárias com células envoltas em uma matriz amorfa extracelular e frequentemente cercada por células inflamatórias, é consistente com critérios aceitáveis para incluir PA no conjunto de doença induzida por biofilme. A estrutura morfológica do biofilme variou de caso a caso, e nenhum padrão único para infecções endodônticas foi determinado. Os autores esperam que os biofilmes bacterianos estejam presentes em associação com processos patológicos de longa data, incluindo grandes lesões e cistos.

A microbiota presente em canais radiculares com infecção primária, ou seja, canais não-tratados, é composta de 10 a 30 espécies de microrganismos por canal e que os mesmos são capazes não só de acessar e colonizar o tecido pulpar, como também de comprometer sua função (Siqueira Junior; Rôças, 2005; Siqueira Junior; Rôças, 2009; Munson et al., 2002; Gomes et al., 2014).

As espécies presentes na região apical podem apresentar um papel principal na patogênese da PA, como *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Tannerella*, *Treponema*, *Dialister*, *Filifactor*, *Actinomyces*, *Olsenella* e *Pseudoramibacter*, espécies estas que predominam nos canais radiculares. Alguns *streptococcus* facultativos ou microaerofílicos são também comumente encontrados em infecções primárias (Siqueira Junior; Rôças, 2005; Siqueira Junior; Rôças, 2009; Gomes et al., 2014).

Enquanto, canais radiculares com infecção secundária ou persistente são comumente associados com PA pós-tratamento, indicando que existiu uma falha no tratamento endodôntico. Neste caso, os microrganismos podem ter tolerado os procedimentos químico-mecânicos (infecção persistente) ou invadido o canal via infiltração coronária da raiz obturada (infecção secundária) (Gomes et al., 2004; Siqueira Junior; Rôças, 2005; Siqueira Junior; Rôças, 2009, Pinheiro et al., 2003; Gomes et al., 2014; Gomes; Herrera, 2018).

A microbiota encontrada em casos de falha endodôntica é composta de um grupo mais restrito de espécies quando comparada às infecções primárias. Canais aparentemente bem tratados têm mostrado abrigar pouco mais que cinco espécies. Por outro lado, dentes com obturação não satisfatória podem abrigar de 10 a 30 espécies, um número semelhante ao das infecções primárias (Siqueira Junior; Rôças, 2005; Gomes et al., 2014; Gomes; Herrera, 2018).

Além disso, os anaeróbios Gram-negativos apresentam uma particularidade, que é a liberação de endotoxinas, um lipopolissacarídeo (LPS) em sua parede celular, liberado durante a duplicação bacteriana ou morte (Rietschel; Brade, 1992).

O papel do lipopolissacarídeo (LPS) na reabsorção óssea induzida por lesão periapical foi investigado por Hong et al., em 2004. Um modelo de doença da lesão periapical foi estabelecido em ratos Wistar. Os autores isolaram o LPS de dois patógenos endodônticos comuns, *Fusobacterium nucleatum* e *Porphyromonas endodontalis*. O LPS isolado estimulou o macrófago de camundongo (J774) a liberar interleucina (IL) -1 α e fator de necrose tumoral α (FNT- α), assim como estimulou a expressão do gene da metaloproteinase-1 da matriz (MMP-1) em J774. Os resultados sugerem que o LPS liberado do canal radicular infectado desencadeie a síntese de IL-1 α e TNF- α a partir de macrófagos e que essas citocinas pró-inflamatórias regulam positivamente a produção de MMP-1 pelos macrófagos para promover a reabsorção óssea periapical.

2.2.3 Fatores de risco

Muitos estudos de prevalência têm tentado identificar fatores de risco para a PA. Tem sido encontrado que a presença e qualidade da obturação do canal

radicular, assim como a qualidade da restauração foram associadas com a presença ou ausência de PA (Odesjö et al., 1990; Eriksen, 1988; Peterson et al., 1986; Tronstad et al., 2000).

Dentes obturados e cariados, fatores como alta educação e visitas regulares ao dentista estão associados à presença de PA; assim como, dentes livres de cáries associados à ausência de PA (Aleksejuniene et al., 2000).

O cigarro, por sua vez, foi identificado como fator de risco para a PA (Aleksejuniene et al., 2000), apresentando associação estatisticamente significativa para a mesma (Kirkevang et al., 2007); possivelmente refletindo um processo de cicatrização óssea atrasada generalizada entre os fumantes (Haverstock; Mandraccia, 1998).

Variáveis socioeconômicas também podem representar um estilo de vida que influencia indiretamente na experiência da doença devido a padrões comportamentais diferentes (Aleksejuniene et al., 2000).

Kirkevang e Wendel, 2003, por sua vez, encontraram que indivíduos que nunca usaram serviços odontológicos tiveram mais comumente PA do que àqueles que tiveram um uso moderado ou normal. Tal estudo mostrou claramente que os parâmetros dentais, como cáries secundárias, inadequadas restaurações e o número de canais radiculares obturados foram os maiores preditores da PA. Sendo que, o fator individual identificável mais importante para o risco de PA foi a presença de canais radiculares obturados, seguido da presença de lesões de cáries severas, qualidade das restaurações, regularidade de visitas ao dentista e hábito de fumar.

Em 2007, Kirkevang et al., relataram também a redução do nível ósseo marginal como um fator associado à incidência da PA. Enquanto que Aleksejuniene et al., 2000, não encontrou nenhuma relação entre a PA e periodontite marginal.

Nos últimos anos, um número crescente de estudos tem encontrado evidência na associação entre infecções orais crônicas e o desenvolvimento de condições de saúde sistêmicas adversas (Cotti; Mercurio, 2015).

Estudos avaliando a prevalência da PA em população com doenças crônicas têm tentado mostrar que algumas doenças podem ser consideradas como fatores de risco para o desenvolvimento de doenças periapicais.

2.2.4 Classificação da PA

Uma das características de qualquer profissão é seu léxico distinto. Entretanto, deve existir clareza, brevidade e especificidade, baseadas em princípios biológicos sólidos e entendimentos, realidades clínicas e usos diários. Dentro da disciplina de endodontia, esse tipo de léxico tem sido oferecido nos tempos contemporâneos, independentemente do quadro histórico que evoluiu. Por outro lado, a disciplina clínica da endodontia e sua contraparte científica, a endodontologia, tem usado uma terminologia na qual os conceitos são misturados com os clínicos, deixando frequentemente o leitor ou médico confuso, com o problema real sendo ofuscado pelo duplo significado de definições comumente usadas e pouco claras (Gutmann et al., 2009).

Gutmann et al., em 2009, apresentam as mudanças ocorridas ao longo da história da Endodontia quanto à classificação das doenças endodônticas, com termos já não mais utilizados como pericementites; além de outros como PA aguda e crônica, ainda hoje utilizada erroneamente para descrever quadros clínicos de PA sintomática e assintomática, respectivamente.

Desde 2007, o Conselho Americano de Endodontistas, padronizou a terminologia de diagnóstico periapical e pulpar e classificou a PA em sintomática e assintomática (Gutmann et al., 2009). Além de ser classificada de acordo com a sintomatologia dolorosa vigente, a PA é também classificada em primária e secundária, de acordo com a presença ou ausência de tratamento endodôntico. É primária em dentes não-tratados, pois a PA representa uma resposta defensiva para a infecção primária em polpa necrótica. E, secundária, quando se desenvolve devido a uma infecção subsequente aos procedimentos de tratamento endodôntico. A PA secundária, chamada também de PA pós-tratamento é mais comumente devido ao insucesso do controle da infecção primária do canal radicular através do tratamento endodôntico, infecção ou reinfecção do sistema do canal radicular devido à obturação inadequada e/ou selamento coronal inadequado, que permite a infiltração bacteriana (Metzger et al., 2013).

2.2.5 Sinais e sintomas

A perda óssea que aparece nas radiografias serve como o principal indicador clínico para a presença de PA, pois muitas dessas lesões são silenciosas e prevalecem sem sintomas clínicos evidentes. De longe, a maioria dos casos de PA é assintomática.

A PA assintomática é um processo inflamatório periapical de longa data com reabsorção óssea periapical radiograficamente visível, mas sem sinais e sintomas clínicos. O desenvolvimento de PA assintomática pode passar despercebido pelo paciente e, muitas vezes, é descoberto apenas por exame radiográfico de rotina. Também pode ser deduzido de uma história de doença cuidadosamente registrada nos casos em que o paciente experimentou um evento doloroso anterior. A aparência radiológica pode assumir uma ampla variedade de formas (Metzger et al., 2013).

Abbott, em 2004; antes da nova classificação de terminologia de diagnóstico periapical e pulpar, descreveu os sintomas das periodontites apicais, classificando-as em: aguda e crônica. O autor relata que os termos “agudo” e “crônico” foram utilizados como indicadores de condições clínicas baseadas na percepção da dor do paciente e que não havia sido usada como perspectiva patológica. Acrescenta ainda que o termo agudo foi utilizado para sintomas de dor moderados a severos, enquanto que o termo crônico indicou nenhum sintoma ou sintomas leves. Sendo assim, na PA aguda primária, ou PA sintomática primária, os dentes terão sensibilidade muito acentuada à percussão e dor quando a pressão é aplicada ao dente. Radiograficamente, o espaço do ligamento periodontal e a lâmina dura podem parecer normais ou pode haver apenas um leve espessamento do espaço do ligamento periodontal e alguma perda da lâmina dura ao redor do ápice da raiz do dente. O dente, segundo ele, pode ainda apresentar maior mobilidade e o início da dor geralmente ser repentino e inesperado. Além disso, relata que o paciente apresentará dor considerável, dor ao roer e tocar o dente, e possivelmente uma sensação de pressão acumulada na região periapical. Assim como, na PA aguda secundária, ou seja, PA sintomática secundária, o paciente estará ciente de sintomas de dor, semelhantes aos da PA sintomática primária; mas haverá mais sinais clínicos e radiográficos presentes para auxiliar o diagnóstico, pois é uma

exacerbação aguda de uma doença estabelecida. Radiograficamente, haverá uma radioluscência em torno do ápice do dente envolvido e haverá perda da lâmina dura.

Metzger et al., em 2013, confirma que as expressões clínicas típicas da PA sintomática são dor, sensibilidade à pressão de mordida, percussão ou palpação, bem como edema; com sintomas podendo variar de leve a grave. E acrescenta que a PA sintomática pode se desenvolver como uma consequência direta da infecção da polpa em uma região periapical previamente saudável. E ressalta que a PA sintomática também pode aparecer em um dente com PA assintomática anterior. Isso pode refletir uma mudança natural no equilíbrio previamente estabelecido entre a bactéria e o hospedeiro ou pode ocorrer em resposta ao tratamento endodôntico (surto endodôntico). Os sintomas típicos incluem dores de natureza dolorosa que podem se tornar graves ou até insuportáveis para o paciente e que o levam ao dentista. O dente geralmente será sensível à percussão, com a mucosa e o osso sobrepostos à área apical sensível à palpação. O dente pode ocluir prematuramente, devido ao deslocamento oclusal causado pelo edema na área periapical.

Nair, em 2000, descreve a PA aguda como uma inflamação aguda que ocorre em periápice saudável, sendo de curta duração e chamada de primária. Quando bactérias patogênicas estão envolvidas, essa resposta pode desenvolver um abscesso. E chamada de exacerbação secundária ou aguda quando a resposta aguda ocorre em uma PA crônica já existente, normalmente na forma de um abscesso. A PA apical aguda secundária pode ser subdividida em não-epitelizada ou epitelizada.

A PA aguda pode ainda evoluir para uma condição muito séria e até com risco de vida. Embora seja uma condição muito rara, apresenta sintomas clínicos mais dramáticos da PA que, aparecem e dominam o sistema imunológico, quando a defesa local não consegue deter a infecção. A disseminação flegmonosa da infecção no tecido conjuntivo ao redor do trato respiratório superior, órbita, pescoço ou mesmo no cérebro é alarmante. Os elementos infecciosos liberados em conjunto com os períodos apicais sintomáticos também podem ser distribuídos através da corrente sanguínea e causar infecções no miocárdio e nas válvulas cardíacas. Embora a PA possa estar associada a manifestações clínicas tão graves, é necessário enfatizar que sua função básica é conter bactérias do canal radicular e não permitir sua disseminação em locais distantes (Metzger et al., 2013).

Já a PA crônica, varia em sua apresentação clínica, pois esse termo geral representa diferentes condições histológicas do processo da doença periapical. Geralmente, os pacientes desconhecem quaisquer sintomas associados a essas lesões, que geralmente são observados apenas como achados durante um exame radiográfico de rotina. Uma radiografia mostrará uma área radiolúcida periapical. O dente não é sensível à percussão, pressão ou palpação, mas pode parecer "diferente" nesses testes e pode ser levemente móvel (Abbott, 2004).

PA crônica (granuloma apical) é a inflamação no ápice de longa data caracterizada pela presença de tecido granulomatoso predominantemente infiltrado com linfócitos, células plasmáticas e macrófagos. Essas lesões pode ser não-epitelizadas ou epitelizadas (Nair, 2000). Trata-se da condição periapical crônica mais comum, que só pode ser diagnosticado com precisão por meio de uma biópsia cirúrgica e um exame histológico. Geralmente, não há sintomas ou apenas uma leve percepção do dente se sentindo diferente quando a pressão é aplicada a ele. Radiograficamente, haverá uma radioluscência ao redor do ápice do dente envolvido e haverá perda da lâmina dura (Abbott, 2004).

A PA crônica pode ocasionalmente se apresentar também como osteíte condensadora (também conhecida como esclerose óssea idiopática). Isso pode ser facilmente distinguido de outras condições periapicais crônicas por sua aparência radiográfica, uma vez que o osso periapical parecerá mais radiopaco que o osso normal (Abbott, 2004). São também considerados formas de PA crônica, tanto os cistos verdadeiros periapicais quanto os cistos periapicais de bolsa. Como em outras condições periapicais crônicas, geralmente não há sintomas e o diagnóstico clínico é baseado em achados radiográficos. No entanto, o diagnóstico final de um cisto só pode ser feito pelo exame histológico de uma biópsia que inclua o ápice radicular e com corte serial abrangente (Nair, 2000).

O tamanho da radioluscência dependerá em grande parte de quanto tempo a PA crônica está presente, podendo variar de apenas um espaço ampliado do ligamento periodontal nos primeiros casos a uma grande área radiolúcida; se presente por um longo tempo. O tamanho da radioluscência também é irrelevante para o estado histológico do tecido, pois lesões pequenas e grandes podem ser granulomas, abscessos ou cistos. Ao teste de sensibilidade, não haverá resposta, pois a polpa estará necrótica e infectada, ou o canal estará despulpado e infectado, ou previamente obturado e infectado (Abbott, 2004).

2.2.6 Diagnóstico e exames de imagem

Como a PA se trata de uma inflamação crônica dos tecidos periapicais, frequentemente se desenvolve sem a experiência de sintomas e, por isso, exame de imagens é ainda fundamental para essa detecção (Lofthag-Hansen S et al., 2007). Neste contexto, a radiografia exerce um importante papel no diagnóstico da doença (Kirkevang; Wenzel, 2003).

Radiograficamente, uma lesão de PA foi considerada por Messing et al., em 2019, como uma rarefação com o desaparecimento do espaço do ligamento periodontal e a descontinuidade da lâmina dura; resultante da perda óssea consecutiva à interação entre o desafio microbiano e a resposta imune, envolvendo recrutamento de células inflamatórias, geração de citocinas, elaboração de enzimas líticas e ativação de osteoclastos, que levam à reabsorção óssea (Liu et al., 2010).

Panorâmicas e radiografias periapicais são largamente usadas para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da PA. Entretanto, elas são projeções bidimensionais (2D) de uma estrutura tri-dimensional (3D) (Lofthag-Hansen et al., 2007; Huuonen; Orstavik, 2002; Tyndal; Rathore, 2008).

A radiografia panorâmica é considerada uma ferramenta altamente viável para implementar estudos de método rápido (Gutmann et al., 2009). Além disso, uma série de estudos epidemiológicos foi desenvolvida usando tais radiografias (López-López et al., 2012; Ridao-Sacie et al., 2007; López-López et al., 2011; De Cleen et al., 1993; Marques et al., 1998; De Moor et al., 2000; Lupi-Pegurier et al., 2002). Contudo, o uso da radiografia panorâmica para detecção da PA tem sido um ponto de discussão na literatura, apesar de muitos estudos relatarem que a radiografia panorâmica seja equivalente às radiografias periapicais na detecção da PA (Vissink et al., 2003; Ahlqwist et al., 1986; Molander et al., 1995; Gulsahi et al., 2008; Sunay et al., 2007; Ridao-Sacie et al., 2007; Kim, 2010; Gencoglu et al., 2010; Al-Omari et al., 2011; Peters et al., 2011).

Podemos citar com uma vantagem das radiografias panorâmicas o fato de todos os dentes poderem ser vistos num único exame, a relativamente baixa exposição à radiação ionizante, a conveniência das radiografias panorâmicas e a velocidade com que elas podem ser obtidas são vantagens quando comparadas às radiografias periapicais da boca toda (Gulsahi et al., 2008).

As radiografias panorâmicas digitais (RPD) chegam a apresentar uma redução da exposição à radiação de 50 a 80% da dose convencional. No entanto, é importante notar que o uso da radiografia panorâmica ou periapical tem suas limitações (Bender, 1982; Masood et al., 2002).

De acordo com estudos prévios, PA pode somente ser detectada em radiografias quando a cortical óssea é afetada por perda mineral (Bender, 1982). Isso sugere que a PA é geralmente subestimada e, às vezes, não é detectada em imagens 2D (Eriksen; Bjertness, 1991; Estrela et al., 2008a; Ordinolla Zapata et al., 2011, Bender, 1982; Masood et al., 2002).

Uma importante observação no estudo de prevalência de PA de Fernandes et al., em 2013, mostrou que o osso cortical periapical não foi afetado em 76,2% dos casos. Somente 17,7% das PAs apresentaram destruição da cortical.

Contudo, Ahlqwist et al, em 1986, declararam que o uso da radiografia panorâmica em estudos epidemiológicos de saúde dental foi aceitável. Eles encontraram uma alta especificidade e sensibilidade de 86% a 96% para a detecção da patologia periapical em radiografias panorâmicas comparadas às pesquisas da boca toda.

Muhammed e Manson-Hing, em 1982, encontraram mais radioluscências nas radiografias periapicais comparado à panorâmica, porém com diferença não estatisticamente significativa. Tal fato foi também relatado em outros estudos (Molander et al., 1995a; Molander et al., 1995b).

Outra indicação da radiografia panorâmica em estudos de prevalência é a utilização em pacientes oncológicos, uma vez que a redução da abertura de boca e a flexibilidade reduzida dos tecidos orais devido à fibrose, causada pela irradiação, torna impossível realizar uma completa série de radiografias periapicais em todos os pacientes (Hommeiz et al., 2008).

Além das radiografias periapical e panorâmica, a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) também é uma das técnicas de imagem utilizadas para avaliar a presença de PA (Meirinhos et al., 2020).

TCFC é uma tecnologia moderna que está sendo largamente aplicada na pesquisa e prática odontológica. A possibilidade de uma vista 3D das estruturas maxilofaciais com nenhuma sobreposição de pontos anatômicos é a sua principal vantagem (Fernandes et al., 2013).

Muitos autores têm mostrado que imagens de TCFC são mais acuradas que radiografias dentais 2D para detecção de PA (Lofthag-Hansen et al., 2007; Estrela et al., 2008a; Ordinolla Zapata et al., 2011), uma vez que permitem a avaliação da região periapical através de cortes axial, coronal e sagital.

Além disso, a extensão, o tamanho, a localização e a relação espacial da PA com estruturas adjacentes são devidamente avaliadas nas imagens de TCFC (Estrela et al., 2008a; Tanomaru et al., 2010). Entretanto, o exame de TCFC gera exposição de radiação ao paciente maior que uma radiografia panorâmica convencional ou radiografias periapicais e menor que tomografias computadorizadas médicas.

Portanto, a TCFC é uma ferramenta diagnóstica para ser considerada para a avaliação da PA (Peters; Peters, 2012) desde que seus benefícios justifiquem os riscos de exposição à radiação (Fernandes et al., 2013).

Estudos prévios têm documentado que imagens de TCFC como uma técnica radiológica é mais capaz de detectar mudanças perirradiculares do que radiografias convencionais (Estrela et al., 2008b; Ordinola-Zapata et al., 2011; Patel et al., 2012).

Estrela et al., em 2008b, analisaram 1508 dentes usando três diferentes técnicas, a porcentagem de lesões periapicais identificadas foi de 17,6%, 35,3% e 63,3% para radiografias panorâmicas, radiografias periapicais e TCFC, respectivamente. Essas diferenças foram consideradas estatisticamente significantes. Os autores concluíram que a técnica da TCFC teve uma sensibilidade maior para identificar lesões e que radiografias convencionais tendem a subestimar a prevalência de lesões, na maioria das vezes devido aos casos falso-negativos.

Os autores sugerem que um fator que deve parcialmente justificar esses resultados é o fato de que aproximadamente 30 a 50% da perda óssea mineral são necessárias para a lesão ser identificada através de radiografias convencionais. Entretanto, é importante notar que sobrediagnóstico de PA em dentes com tratamentos endodônticos prévios avaliados por TCFC tem sido relatado (Kruse et al., 2019).

Contudo, qualquer que seja o exame de imagem utilizado, uma limitação nos estudos de prevalência é a impossibilidade de determinar em casos de canais já tratados endodonticamente quando uma lesão periapical está cicatrizando ou progredindo. Além disso, esse tipo de análise de dados, usando a avaliação de um

ponto no tempo, não leva em consideração todos os fatores causais que podem afetar o resultado ou a progressão da cicatrização da lesão (Costa et al., 2018).

A identificação da PA está diretamente relacionada à resolução de nossas ferramentas de exame; muitas lesões de PA que não são vistas em radiografias convencionais são identificadas na tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) e muitas outras podem ser identificadas apenas no exame histológico. Em um nível microscópico, diferentes formas estruturais da PA podem ser identificadas, incluindo: granuloma apical, abscesso apical e cisto apical. Clinicamente e radiograficamente, essas entidades histopatológicas não podem ser distinguidas entre si ou reconhecidas, com exceção de abscessos com trato sinusal (Metzger et al., 2013).

2.2.7 Tratamento

Uma vez diagnosticada a PA, a cicatrização satisfatória da lesão periapical só é conseguida através do tratamento endodôntico (Eriksen, 1998; Figdor, 2002), sendo este necessário para eliminar a infecção bacteriana e permitir a cicatrização da PA (Kirkevang et al., 2007), além de ser a única alternativa viável para a insatisfatória opção de perda dos dentes (Figdor, 2002).

A redução da carga microbiana, assim como a desorganização de biofilmes presentes no sistema de canais radiculares diagnosticados com PA é possível através da combinação de instrumentação, irrigação com soluções microbicidas e que dissolvem tecido, além da aplicação de medicamentos antimicrobianos no canal radicular entre as consultas (Paredes-Vieyra; Enriquez, 2012).

Durante o tratamento endodôntico, o hipoclorito de sódio (NaOCl) é a solução mais comumente usada devido à sua ação microbiana potente e capacidade de dissolver matéria orgânica e tecido necrótico (Duvanant et al., 2006; Zehnder, 2006; Arias-Moliz et al., 2009). Pode ser utilizado na concentração de 0,5% a 5,25%; entretanto quanto maior sua concentração, maior a toxicidade.

Embora seja uma solução com alto poder bactericida, Siqueira et al., em 2007, demonstraram que mais da metade dos dentes com PA estudados ainda apresentaram níveis de bactérias cultiváveis mesmo após preparo químico-cirúrgico

(PQC) associado à irrigação tanto no grupo de dentes tratados com NaOCl a 2,5% como no grupo tratado com clorexidina a 0,12%, outra solução utilizada também entre os cirurgiões-dentistas para irrigação dos canais radiculares.

Sabe-se que um sistema de canais livre de bactérias antes da obturação permanente é necessário para que se alcancem condições de cicatrização ótima para os tecidos periapicais (Fabricius et al., 2006). E por esse motivo, outras estratégias, como a irrigação ultrassônica passiva (PUI) têm sido estudadas para otimizar a desinfecção do sistema de canais radiculares em uma única sessão de tratamento.

O que resta ser ilustrado é se essas técnicas de desinfecção otimizada em uma única consulta, que vão desde a utilização de PUI, irrigação final com clorexidina, até colocação de medicação intracanal como o hidróxido de cálcio por alguns minutos nos canais radiculares, são suficientemente previsíveis na eliminação de bactérias a ponto de tornar a medicação intracanal inter-consultas desnecessária (Siqueira; Roças, 2011).

Nakamura et al. (2014) revelaram que ativação ultrassônica foi mais eficiente que a irrigação não-ativada para redução do número de bactérias, porém não para os níveis de endotoxinas em canais radiculares com PA. Sendo assim, a medicação intracanal entre consultas ainda tem sido recomendada para aumentar o efeito antibacteriano de procedimentos químico-mecânicos e maximizar a redução bacteriana, melhorando assim o estado microbiológico do sistema de canais radiculares quando comparado ao protocolo de uma única consulta (Vera et al., 2012).

A medicação intracanal mais comumente usada é o hidróxido de cálcio, que mata bactérias devido à sua alta alcalinidade (Haapasalo et al., 2000). Enquanto estudos confirmam que preparo do canal radicular usando NaOCl ou clorexidina não são efetivos na eliminação de endotoxinas de canais radiculares infectados; por outro lado, estudos *in vitro* têm mostrado que hidróxido de cálcio quebra as ligações éster na porção lipídica do LPS (Safavi; Nichols, 1993) e muda as propriedades biológicas das endotoxinas (Safavi; Nichols, 1994).

Com o intuito de promover maior penetração nos túbulos dentinários, a utilização da PUI também tem sido sugerida sobre a medicação intracanal, promovendo assim, maior desinfecção. Duarte et al. (2012) observaram que a ativação ultrassônica de pastas de hidróxido de cálcio *in vitro* ocasionou um

aumento de pH e maior liberação de cálcio em raízes com reabsorções externas simuladas.

2.2.8 Acompanhamento do tratamento endodôntico

Como pudemos constatar, existem inúmeras medidas para que se consiga uma maior desinfecção dos canais radiculares durante o tratamento endodôntico. Porém, se faz necessário sempre após o término do tratamento endodôntico, o acompanhamento clínico e radiográfico dos dentes, etapa esta indispensável para a confirmação do sucesso do tratamento.

A literatura é consensual sobre a definição dos critérios de sucesso e insucesso que são obtidos após avaliação clínica e radiográfica do dente durante um determinado período de tempo de preservação. O insucesso endodôntico é definido pela recorrência de sintomas clínicos e rarefação óssea periapical (Song et al., 2011; Tabassum; Khan, 2016).

A Sociedade Europeia de Endodontia (2006) sugere acompanhamento clínico e radiográfico por no mínimo um ano e preferencialmente por pelo menos quatro anos antes de um caso ser julgado como falha. Se uma lesão permaneceu do mesmo tamanho ou somente diminuiu de tamanho durante os quatro anos do período de avaliação, o resultado do tratamento do canal é considerado desfavorável (Molven et al., 2002).

As lesões periapicais radioluscentes persistem quando os procedimentos realizados no tratamento não alcançaram um padrão satisfatório para o controle e eliminação da infecção, como controle asséptico inadequado, pobre desenho da cavidade de acesso, canais esquecidos, instrumentação insuficiente e restaurações permanentes ou temporárias infiltradas (Sundqvist et al., 1998).

2.2.9 Índice de sucesso do tratamento endodôntico

O índice de sucesso do tratamento endodôntico em dentes com PA tem sido apresentado por muitos estudos. Chevigni et al. (2008), avaliaram em um estudo de fase IV, por um período de 4 a 6 anos, 292 dentes com radioluscência pré-operatória, encontrando um índice de sucesso de 82%, sendo, portanto, 239 deles considerados reparados; enquanto que 96% foram considerados funcionais.

Na literatura encontramos relatos de acompanhamento da evolução do tratamento endodôntico em pacientes oncológicos somente quando o paciente já havia sido submetido à RDT, como por exemplo, o estudo descrito abaixo.

Montgomery, em 1977, relatou um caso que mostra algumas complicações da terapia endodôntica em paciente submetidos à RT devido a um câncer nasofaríngeo. Em novembro de 1974, o paciente apresentou necessidade de tratamento endodôntico em seis dentes (11,12, 32, 34, 37, 46), confirmado em exame clínico e radiográfico, através de teste elétrico e presença de áreas radioluscentes periapicais, respectivamente. No entanto, devido à fibrose dos músculos da mastigação e, conseqüentemente, trismo severo, o paciente apresentava uma abertura da boca na região anterior de 14 mm e na região posterior de 9 mm, impossibilitando o tratamento endodôntico. O paciente então iniciou uma série de exercícios fisioterápicos de abertura de boca ao longo de todo o dia. E, em março do ano seguinte, quando o paciente já conseguia abrir 21 mm na região anterior e 16 mm na região posterior, o tratamento endodôntico foi iniciado. Ainda assim, os procedimentos endodônticos foram muito cansativos para o paciente e, por isso, o mesmo precisava de várias semanas de descanso entre os tratamentos de diferentes dentes, finalizando os tratamentos endodônticos em dezembro de 1976. Os autores concluíram que obtiveram sucesso após o tratamento endodôntico.

Markitziu e Heling, em 1981, relataram dois casos de pacientes. No primeiro caso, o paciente foi submetido à RT devido a um carcinoma nasofaríngeo. Os dentes 25, 32, 37, 46 e 47 foram tratados endodonticamente e suas coroas, amputadas. O tratamento endodôntico foi realizado sob cobertura antibiótica e a substância química utilizada foi o soro fisiológico. As lesões periapicais associadas aos elementos 37, 46 e 47 apresentaram aumento das radioluscências, enquanto a rarefação periapical desapareceu nos dentes 25 e 32, mostrando um aspecto

saudável e estável ao longo da duração do estudo. Em seguida, os elementos que não responderam bem ao tratamento endodôntico empregado foram extraídos sem nenhum resultado clínico.

Já no segundo caso, do mesmo estudo, o paciente recebeu RT devido a um linfoma em orofaringe. Após seis meses da RT, o paciente apresentou dor em seus dentes. Seis dentes anteriores inferiores foram tratados endodonticamente, sendo que todos estavam vitais, exceto o elemento 33, que apresentou radiolusência periapical. O tratamento endodôntico foi realizado em uma única sessão sob cobertura antibiótica. Resultados satisfatórios foram obtidos após o término das endodontias. Um ano e meio após, um exame radiográfico revelou radiolusências periapicais assintomáticas.

Seto et al., em 1985, estudaram o resultado do tratamento endodôntico em 54 raízes tratadas em 16 pacientes que foram irradiados por neoplasmas orais. O sucesso da terapia endodôntica foi baseado na ausência de sintomas e presença de exsudato purulento e em alterações periapicais estáveis. Devido ao potencial de cicatrização comprometida do osso irradiado, reparação da lesão periapical não foi um critério considerado necessário para o sucesso. Dezesesseis pacientes foram avaliados, sendo 11 dentes pré-irradiação e 35 dentes tratados pós-irradiação. Os autores relataram que os dentes foram obturados a menos que 2mm do ápice radiográfico e que estes apresentaram significativamente menos alterações periapicais comparados aos que foram obturados com comprimentos considerados normais (0-2mm do ápice radiográfico) ou longos (além do ápice radiográfico). Segundo eles, provavelmente a obturação com comprimento normal pode ter passado do ápice radiográfico, caracterizando a obturação longa e causando a mesma resposta patológica e menor aceitação biológica. O índice de sucesso foi de 85% dos dentes tratados endodonticamente após a RT, considerando como sucesso alterações periapicais mínimas e nenhuma ou somente dor mínima. Nenhuma incidência de ORN foi associada à terapia endodôntica. Portanto, concluíram que o tratamento endodôntico pareceu ser viável nos pacientes com CCP a fim de evitar exodontias de dentes severamente comprometidos dentro do campo de radiação.

Lilly et al., em 1998, avaliaram o índice de sucesso em 11 pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço, resultando em 22 tratamentos endodônticos de dentes com diagnósticos variados, como pulpite irreversível, necrose e periodontite

apical crônica. Todos os dentes foram obturados com a técnica step-back e obturados através da técnica de condensação lateral da guta percha e cimento do tipo Grossman. Dos 22 dentes tratados, foram considerados sucesso 91% (20 dentes). Quando os casos de periodontite apical crônica foram avaliados, o índice de sucesso foi de 89% (8/9 dentes). E não houve nenhum caso de ORN após o tratamento. Os autores concluíram que o tratamento endodôntico antes da RT pode ser bem sucedido.

Castagnola et al., em 2020, avaliaram o resultado do tratamento endodôntico de pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço e a relação de qualquer ORN ao tratamento endodôntico. Oito pacientes irradiados apresentaram necessidade de tratamento endodôntico em 10 dentes, com ausência de radioluscência e diagnosticados com pulpite irreversível. A endodontia foi realizada com isolamento absoluto, localizador apical, irrigação com NaOCl a 5,25% e PQC com instrumentos rotatórios de níquel-titânio. Após uma média de tempo de 277 dias de acompanhamento, todos os pacientes foram assintomáticos, além de nenhum dente ter apresentado radioluscência periapical e nenhuma ORN ter sido observada. Os autores relataram que mesmo com a limitação de abertura de boca após a RT, tornando o procedimento endodôntico mais complicado nestes pacientes, o tratamento endodôntico pareceu ser seguro, sendo uma alternativa válida para a exodontia.

2.3 PERIODONTITE APICAL E OUTRAS DOENÇAS CRÔNICAS

Embora a Medicina Endodôntica ainda seja um tema pouco explorado na literatura, foram encontrados poucos estudos investigando a prevalência de PA em pacientes com doenças sistêmicas. As doenças crônicas mais citadas são a diabetes mellitus (DM) (Segura-Egea et al., 2005; Marotta et al., 2012; Segura-Egea et al., 2015) e as doenças cardiovasculares (DCVs) (Cotti; Mercurio, 2015; Oliveira et al., 2017; Messing et al., 2019).

Julgamos importante apresentar não somente os estudos de prevalência de PA para os pacientes oncológicos, como também de outras doenças crônicas pelos seguintes motivos:

- na literatura, como já citado, encontramos somente dois estudos de prevalência em pacientes oncológicos, sendo que um deles avaliou a relação entre PA e a dose de radiação empregada. Vale ressaltar que estes estudos tiveram suas amostras voltadas para os pacientes irradiados, ou seja, após a RT, diferentemente do nosso estudo que avaliou a prevalência da PA nos pacientes com CCP previamente ao tratamento oncológico;
- os demais estudos avaliados, embora sejam referentes às outras doenças crônicas, todos avaliam a presença da PA, que também se trata de uma doença crônica da cavidade oral, mais especificamente do periápice e tentam relacioná-la à saúde geral do paciente e suas comorbidades, também crônicas. Entendemos, dessa forma, que estes estudos podem ser utilizados para a melhor compreensão, ainda que forma indireta, da relação entre a presença de PA e o CCP.

Sendo assim, partimos do pressuposto que a PA pode não ser exclusivamente um fenômeno local, pois apesar das infecções periapicais causarem um número de respostas teciduais locais com o propósito de limitar a propagação de elementos da infecção, os eventos como, a interação entre o LPS da bactéria anaeróbica gram-negativa com o receptor do tipo Toll 4 (TLR4) em macrófagos e neutrófilos ativados na imunidade inata causando PA, a super-regulação de citocinas pró-inflamatórias como IL (-1 β , -6 e -8), o FNT- α e as prostaglandinas E2 (Rôças et al., 2014) podem ser liberadas dentro da circulação sistêmica (Doyle et al., 2007), induzindo ou perpetuando um estado inflamatório sistêmico crônico (Caplan et al., 2006).

Embora não exista nenhuma evidência científica indicando que um canal radicular infectado possa atuar como um foco de infecção para sítios distantes do corpo, exceto para pacientes imunocomprometidos; o oposto também tem sido comprovado, não existe evidência clara mostrando que as infecções endodônticas são um evento isolado com nenhum efeito no restante do corpo (Siqueira, 2011).

Da mesma maneira que estudos epidemiológicos têm mostrado relação entre a doença periodontal crônica (DPC) e a saúde sistêmica, o processo inflamatório endodôntico apresentam três importantes semelhanças: ambas são infecções crônicas da cavidade oral, ambas são infecções polimicrobianas com uma microbiota comum e predominância de bactérias anaeróbias gram-negativas (Siqueira; Rôças, 2014) e ambas podem liberar níveis elevados de citocinas, aumentando as concentrações de mediadores inflamatórios, que têm sido

detectados tanto no fluido gengival de indivíduos com DPC como em tecidos periapicais de dentes comprometidos endodonticamente (Caplan et al., 2006).

Assim, o estado pró-inflamatório e a resposta imunológica comprometida devido às doenças sistêmicas podem afetar a resposta reparativa da polpa dental e cicatrização periapical, influenciando as duas principais variáveis endodônticas: a prevalência da PA e a frequência do tratamento endodôntico (Segura-Egea et al., 2015).

2.3.1 Diabetes mellitus

A DM é uma síndrome caracterizada por anormalidades no metabolismo do carboidrato, lipídio e proteína que resulta tanto na deficiência absoluta ou profunda de insulina (tipo 1) ou da resistência tecidual para seus efeitos metabólicos celulares (tipo 2) (Vernillo, 2003). A doença afeta muitas funções do sistema imune e está associada à cicatrização atrasada e respostas imunes comprometidas (Delamaire et al., 1997).

Tal condição tem sido considerada uma possível doença modificadora da cavidade oral (Fouad, 2009; Siqueira, 2011). Sabe-se que diabéticos têm apresentado prevalência, severidade e progressão aumentada de periodontite marginal (Emrich et al., 1991; Cianciola et al., 1982). E, da mesma maneira, a diabetes também tem sido sugerida como capaz de influenciar o desenvolvimento, curso e resposta do tratamento de PA (Marotta et al., 2012).

Existe uma base biológica que sugere que DM pode afetar a resposta imune periapical causando um processo de cicatrização atrasado. Conseqüentemente, poderia existir uma alta prevalência de lesões periapicais e um alto índice de pós-tratamento da doença em pacientes diabéticos comparados ao grupo controle sem diabetes (Segura-Egea et al., 2005).

Estudos em roedores têm mostrado que lesões de PA foram maiores em animais diabéticos tipo 1 comparado aos não-diabéticos (Fouad et al., 2002; Fouad; Burleson, 2003). Além disso, tem sido observado um resultado mais insatisfatório do tratamento da PA em pacientes diabéticos do que em pacientes não-diabéticos (Fouad; Burleson, 2003).

Embora exista relato de que a diabetes mellitus tipo 2 esteja significativamente associada ao aumento da prevalência de PA (Segura-Egea et al., 2005); um estudo observou nenhum aumento significativo na prevalência de PA em diabéticos quando comparado ao controle (Britto et al., 2003).

Segura-Egea et al., 2005, realizaram um estudo na Faculdade de Odontologia de Seville com uma amostra total de 70 pacientes com história de DM tipo 2 e média de idade de 61 anos. Todos os pacientes foram submetidos a exame radiográfico da boca toda. O critério de avaliação utilizado foi o PAI e o Kappa como teste de concordância para as avaliações.

O grupo de estudo consistiu de 32 pacientes e o grupo controle de 38 pacientes. A média do número de dentes por paciente foi de $21,6 \pm 2,8$ e $25,4 \pm 4,1$ dentes nos grupos de diabéticos e controle, respectivamente ($P=0,025$). A média do número de dentes com PA foi $1,5 \pm 1,1$ e $0,9 \pm 1,1$ dentes em diabéticos e controle, respectivamente ($P>0,05$). O número total de dentes examinados no grupo de estudo foi de 692; 48 (6,9%) tiveram PA. Entre os 966 dentes avaliados no grupo controle somente 38 (4%) tiveram PA ($P=0,007$). O número de dentes tratados nos grupos de estudo e controle foram 12 (2%) e 20 (2%), respectivamente ($P=0,62$). Entre os pacientes diabéticos, 10 dentes tratados (83%) tiveram PA, enquanto que o controle, 12 dentes tratados (60%) tiveram PA ($P=0,17$). E entre os dentes não-tratados, 38 (6%) e 26 (3%) foram associados com PA em pacientes diabéticos e controle, respectivamente ($P=0,004$). Os resultados do estudo acima descrito mostraram, portanto, que a prevalência de PA em pacientes diabéticos é significativamente mais alta que no grupo controle.

Os autores do estudo apresentado relatam ainda que existe a suposição de que a diabetes pobremente controlada pode também aumentar o índice de tratamento endodôntico, mas essa afirmação não foi confirmada através de seus resultados.

Aliado aos estudos prévios, os resultados deste estudo provêm achados que sugerem algumas diferenças na história natural das lesões periapicais em pacientes diabéticos e suportam fortemente o conceito de que diabetes atua como um fator de risco para PA, aumentando sua prevalência e podendo afetar o resultado do tratamento endodôntico. E concluem que a DM tipo 2 é significativamente associada ao aumento da prevalência da PA.

Marotta et al., em 2012, através de um estudo transversal avaliou a prevalência de PA e tratamento endodôntico em 30 indivíduos diabéticos tipo 2 quando comparado a 60 indivíduos não-diabéticos de uma população adulta brasileira. Os autores utilizaram as radiografias periapicais e radiografias panorâmicas digitalizadas como exame de imagem, que foram avaliadas por dois endodontistas experientes. O teste kappa de coeficiente foi utilizado ao final das avaliações para analisar a concordância entre os dois avaliadores quanto à presença/ausência de PA ($k=0,84$), sendo que os casos discrepantes foram avaliados por um grupo de discussão. O estado perirradicular foi avaliado de acordo com o critério de Strindberg (Strindberg, 1956).

Os autores citados anteriormente obtiveram como resultados que a média do número de dentes por indivíduo no grupo diabético foi de 21,7; enquanto que no grupo controle foi de 22,8. Já o número de dentes tratados para o grupo diabético foi de 85 e para o controle, 206. Sendo ambos os dados citados sem diferença estatisticamente significativa ($P>0,05$). A prevalência total de PA usando o número de dentes avaliados. A PA foi significativamente mais presente em dentes de indivíduos diabéticos (98/652, 15%) do que nos não-diabéticos (162/1368, 12%) ($P=0,05$). A mais alta prevalência foi observada especificamente em dentes não tratados, sendo 10% para o grupo diabético e 7% para os não-diabéticos ($P=0,03$). Dos dentes tratados, 46% do grupo diabético foram associados à PA; enquanto que no controle, 38% deles ($P>0,05$).

Isso sugere que a diabetes possa servir como uma doença modificadora da PA no sentido de que indivíduos com diabetes possam ser mais propensos a desenvolver PA primária. Entretanto, os autores relatam que os achados deste estudo não confirmaram que a diabetes possa influenciar a resposta do tratamento endodôntico pelo fato de que dentes tratados de diabéticos não apresentaram aumento significativo da prevalência da doença quando comparado ao controle.

2.3.2 Doença cardiovascular

As DCVs representam a segunda maior causa de doença associada à morte em todo o mundo (Tymchuk et al., 2006). Trata-se de um grupo de doenças do coração e dos vasos sanguíneos que incluem: doença coronariana, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, doença cardíaca reumática, cardiopatia congênita, trombose venosa profunda e embolia pulmonar (Patho.org, 2017).

Estudos prévios têm sugerido potencial associação entre PA e DCV devido a ambas apresentarem mecanismos de patogênese semelhantes, além de manter inflamação crônica sistêmica e local se não tratadas (Berlin-Broner et al., 2017; Caplan, 2014; Khalighimejad et al., 2016). Ambos os tecidos doentes são de origem de tecidos conjuntivos que sofrem um processo de vasodilatação, aumento do metabolismo celular, descarga de mediadores celulares, influxo celular e

extravasamento de fluidos com colapso tecidual como uma consequência do processo inflamatório (Cotti et al., 2014).

Avaliando as duas condições, a hipótese que considera a PA como um potencial fator de risco contribuindo para a DCV é baseado no conceito de que a PA e sua resposta inflamatória localizada pode contribuir para uma resposta inflamatória imune sistêmica não restrita à lesão localizada (Gomes et al., 2013).

Uma recente revisão sistemática que analisa a associação entre a PA e DCV concluem que, embora uma conexão profunda entre DCV e doença periodontal tenha sido bem documentada, os efeitos cardiovasculares potenciais de PA permanecem amplamente não identificados e controversos (Cotti et al., 2011).

Nos últimos anos, um número de estudos observacionais tem avaliado a associação entre DCVs e doença endodôntica, sendo que resultados negativos e positivos têm sido relatados (Gomes et al., 2013; Caplan, 2014; An et al., 2016).

A maioria dos estudos relatando associações positivas mostrou que lesões de PA são mais frequentes e mais severas em pacientes com DCV do que em pacientes sem DCV (Liljestrand et al., 2016).

Messing et al., em 2019, convidaram os pacientes da clínica de Endodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade do Texas a participar deste estudo, além de coletar uma amostra de saliva, a história médica e odontológica. Os pacientes com condições sistêmicas ou outras alterações hormonais relacionadas à resposta inflamatória descontrolada ou exacerbada foram excluídos. Avaliação clínica e radiográfica, testes de sensibilidade da polpa térmicos e elétricos, testes de palpação e percussão foram realizados para detectar a presença de cáries e/ou patologias periapicais/pulpare e estabelecer um diagnóstico.

A presença de lesões periapicais no estudo citado acima foi investigada por dois avaliadores de acordo com o sistema de pontuação proposto por Orstavik et al., 1986. Dos 154.512 pacientes avaliados, 23.301 indivíduos foram identificados como apresentando um procedimento endodôntico para tratamento de uma patologia endodôntica. Além da análise epidemiológica, foi realizada também uma investigação genética a respeito da associação entre o gene relacionado ao aumento da susceptibilidade para hipertensão em 195 casos com PA e 189 indivíduos controle sem PA.

A análise epidemiológica da presença de patologias endodônticas em geral combinadas às DCV revelou associações significantes entre ambas ($P=0,0001$). Assim como, uma tendência de associação positiva foi também encontrada entre a PA e o gene relacionado à hipertensão ($P=0,05$). Os resultados deste estudo confirmaram achados prévios de associação positiva entre patologias endodônticas e DCV ou eventos cardiovasculares adversos (Khalighinejad et al., 2016; Berlin-Boner et al., 2017).

2.3.3 Outras doenças sistêmicas

Embora, diabetes e doenças cardiovasculares, sejam as desordens sistêmicas mais exploradas para PA, outros estudos têm sido realizados para determinar a bidirecionalidade entre PA e outras doenças sistêmicas (Cintra et al., 2018).

2.3.3.1 Doença de coagulação hereditária

As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de uma ou mais das proteínas plasmáticas (fatores) da coagulação. Têm como característica comum a redução da formação de trombina, fator essencial para a coagulação do sangue (Ministério da Saúde, 2006).

Acredita-se também que as doenças de coagulopatias hereditárias (DCHs) possam afetar o estado periapical, uma vez que histologicamente a PA é representada por uma resposta inflamatória periapical que inicia após a reabsorção de osso adjacente e infiltração local de células inflamatórias. A cicatrização da lesão depois de terapia endodôntica de sucesso envolve coagulação, inflamação, formação de tecido de granulação e remodelação de tecido (Monroe et al., 2010).

O defeito na coagulação em hemofilia tem sido associado ao atraso na cicatrização da lesão (Hoffman et al., 2006). Uma cicatrização normal requer adequada função hemostática por um período de tempo prolongado, provavelmente

porque a angiogênese durante a cicatrização predispõe ao sangramento, especialmente onde a hemostasia está comprometida (Hoffman; Monroe, 2010). E a produção de trombina resistente que leva à formação de fibrina é um componente necessário para a cicatrização saudável da lesão.

Portanto, os dentistas não somente devem levar em consideração precauções sistêmicas pré-operatórias e medidas hemostáticas intra-operatórias, mas também que a cicatrização da ferida pode ser atrasada em pacientes com hemofilia ou VDW.

Castellanos-Cosano et al., 2013a, determinaram a prevalência de lesão periapical radioluscente, que caracteriza radiograficamente a PA, em uma amostra de pacientes com desordens de coagulação hereditárias, como hemofilia e doença de von Willebrand's (VWD). Um total de 58 pacientes constituiu o grupo de estudo e outros 58 indivíduos, o grupo controle. Radiografias periapicais foram realizadas com base na avaliação das radiografias panorâmicas. As radiografias periapicais foram avaliadas com usando o Índice Periapical (PAI). Três examinadores com extensa experiência clínica em endodontia avaliaram as radiografias. A concordância entre os avaliadores foi testada através do teste Kappa.

Os resultados mostraram que a média do número de dentes foi de $25,4 \pm 3,6$ e $26,8 \pm 4,2$ dentes nos grupos de estudo e controle, respectivamente ($P > 0,05$). No grupo de estudo, a média do número de dentes com lesão periapical foi $1,4 \pm 1,6$; enquanto que o grupo controle foi $0,6 \pm 0,8$ ($P < 0,01$). E o número de tratamentos endodônticos foi significativamente menor no grupo de estudo ($0,5 \pm 0,9$) comparado ao controle ($1,8 \pm 2,0$) ($P < 0,01$). A diferença entre o grupo de estudo (70%) e controle (36,8%) foi estatisticamente significativa no que diz respeito ao número de PA em dentes tratados ($P = 0,02$). O cigarro foi também significativamente associado com a presença de PA ($P = 0,01$). Portanto, houve uma significativa associação entre as DCHs e a presença de PA.

Os resultados apresentados pelo estudo acima condizem com relato prévio de que um estado de saúde oral pior é encontrado em pacientes hemofílicos comparados com indivíduos controle saudáveis (Azhar et al., 2006). Entretanto, tem sido relatado que crianças com hemofilia severa apresentam uma prevalência significativamente mais baixa de cáries comparada às crianças controle saudáveis (Sonbol et al., 2001).

Neste estudo, as DCHs foram notavelmente um fator de risco para a PA, particularmente quanto ao aspecto de que coagulopatias dificilmente podem ser classificadas como causa primária de infecção do canal radicular e PA, enquanto que cáries, procedimentos restauradores e trauma dental são.

2.3.3.2 Doença renal em estágio terminal

Na doença renal crônica há lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins. Em sua fase mais avançada, chamada de fase terminal de insuficiência renal crônica, os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente (Romão Junior, 2004).

Khalighinejad et al., em 2017, realizaram um estudo de prevalência para avaliar a presença de PA em 40 pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) em comparação a 40 pacientes sem nenhuma história de DRET. O estado endodôntico e periapical foi avaliado através de RPD e testes de vitalidade pulpar. O estado periapical (presença de PA) foi avaliado usando o PAI.

Os resultados mostraram uma média do número de dentes por paciente de $21,2 \pm 3,6$ e $23,87 \pm 4,2$ dos dentes do grupo de estudo e controle, respectivamente ($P > 0,05$). A média do número de dentes com PA foi de $2,17 \pm 1,1$ e $0,87 \pm 0,9$ dentes nos grupos DRET e controle, respectivamente ($P < 0,05$). A média do número de dentes tratados endodonticamente foi de $1,6 \pm 1,2$ e $1,37 \pm 1,7$ nos grupos DRET e controle, respectivamente ($P > 0,05$). O número de dentes com PA foi ainda significativamente associado aos níveis séricos de ureia no grupo de estudo.

A PA foi, portanto, mais prevalente no grupo DRET. Os autores concluíram que a DRET poderia possivelmente alterar a patogênese da PA. Entretanto, esses achados não confirmaram a presença de qualquer relação causa e efeito dessas condições. Mas, no mínimo, é possível concluir que a PA é epidemiologicamente associada à DRET. Considerando ainda o efeito modificador da PA nos níveis séricos de ureia, o tratamento da PA poderia ser incorporado no plano de tratamento dos pacientes com DRET.

2.3.3.3 Doença crônica de fígado

As doenças crônicas de fígado (DCF) representam um grave problema para grande parte do mundo, devido à alta mortalidade e morbidade, além do alto custo necessário para tratamento. Tais doenças compreendem um número de condições de diferentes etiologias, que vão desde hepatites até cirrose. Assim como o CCP, a cirrose está relacionada ao uso crônico do álcool em cerca de 60 a 70% dos casos (Crawford, 1994).

A prevalência da PA e o tratamento endodôntico também foram avaliados em um estudo de Castellanos-Cosano et al., em 2013b, em um grupo de 42 pacientes com doença crônica de fígado, candidatos ao transplante de fígado, comparado a 42 pacientes do grupo controle saudáveis. Os resultados revelaram uma alta prevalência de PA e baixa frequência de tratamento endodôntico nestes pacientes comparados ao controle. A média do número de dentes por indivíduo foi de $18,6 \pm 5,9$ e $21,6 \pm 6,1$ no grupo de estudo e controle, respectivamente ($P < 0,05$). A média do número de dentes com PA por paciente foi de $2,7 \pm 2,7$ e $1,0 \pm 1,3$ em pacientes do grupo de estudo e controle, respectivamente ($P < 0,01$). Dentes tratados foram menos frequentemente encontrados no grupo de estudo. A média do número de dentes tratados por indivíduo foi de $0,3 \pm 0,7$ no grupo de estudo e $1,6 \pm 2,0$ no grupo controle ($P < 0,01$). E a média de dentes tratados com PA por indivíduo foi de $0,29 \pm 0,6$ no grupo de estudo contra $0,5 \pm 1,0$ no grupo controle ($P < 0,05$).

Pacientes com cirrose foram também investigados e a associação entre o estado da inflamação sistêmica e complicações relacionadas à cirrose (CRC) foram analisadas em relação à presença de PA. Os resultados revelaram que pacientes com PA tiveram maiores CRC e níveis mais baixos de albumina que aqueles sem PA. Além disso, pacientes com PA mostraram uma maior prevalência de CRC, como ascites, encefalopatias hepáticas e/ou sangramento de varizes (Grønkjær et al., 2016).

2.3.3.4 Doença inflamatória do intestino

A doença inflamatória intestinal (DII) representa um grupo de afecções intestinais inflamatórias crônicas idiopáticas. As duas principais categorias de doenças são a doença de Crohn e a colite ulcerativa que apresentam algumas características clínico-patológicas sobrepostas e outras bem diferentes (World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines, 2015).

Piras et al., em 2017, avaliou a prevalência de PA em 110 pacientes com DII através de exame radiográfico panorâmico e periapicais comparado a 110 pacientes controle. Como critério de avaliação, foi utilizado o PAI. Os autores encontraram uma maior prevalência de PA no grupo de pacientes com DII comparado ao controle, porém não estatisticamente significativa ($P>0,05$), sendo de 64% no grupo DII e 59% no grupo controle. O mesmo ocorreu com o número de dentes com PA ($P>0,05$). A prevalência de PA entre os pacientes com DII que usaram imunomoduladores não foi significativamente maior que no controle ($P>0,05$), porém o número de dentes com PA foi maior em pacientes que usaram tal medicação ($P=0,05$).

2.3.3.5 Câncer de cabeça e pescoço

Hommeiz et al., em 2008, realizaram um estudo em pacientes irradiados na população belga em região de CCP a fim de avaliar a prevalência de PA e condição coronária dos dentes numa subpopulação belga. Foram obtidos os arquivos dos pacientes que haviam terminado a RT em um período mínimo de seis meses com dose total de 66 a 70,2 Gy. Os pacientes estudados não receberam tratamento odontológico antes, durante ou após a RT. Isso resultou em 43 radiografias panorâmicas tomadas em uma média de tempo de $22,2 \pm 18,2$ meses após a RT. A maioria da amostra foi composta de homens (83,7%), com média de idade de $53,2 \pm 9,9$ anos. O tumor mais frequente foi o carcinoma epidermóide (93,0%). O grupo controle foi composto de pacientes com nenhuma história médica relevante. A média

de idade foi de $52,8 \pm 10,2$ anos e maioria eram homens (83,7%). As radiografias foram avaliadas por dois examinadores. E quando houve alguma discordância, a radiografia foi avaliada por uma equipe. Os terceiros molares foram excluídos e os dentes multirradiculares foram classificados através da raiz que exibia a condição periapical mais severa.

Um total de 709 dentes foi avaliado, com uma média de 16,5 dentes por paciente. PA foi encontrada em 7,8% do grupo irradiado com nenhuma diferença significativa quando comparada ao grupo controle, que correspondeu a 9,5% ($P > 0,05$). Somente 12,5% dos dentes tratados endodonticamente foram associados à PA no grupo da RT. Resultado este significativamente ($P < 0,005$) mais baixo que no grupo controle (43,1%).

Tal resultado foi considerado surpreendente, uma vez que estes pacientes apresentam alta prevalência de cáries de rápida progressão (Pow et al., 2003), sugerindo um alto índice de envolvimento pulpar com subsequente invasão de bactérias dentro da polpa, associado a um tecido pulpar hipocelular em virtude da radiação, teoricamente mais susceptível à necrose causada por cáries rampantes (Rosenberg, 1990). Muitas explicações são possíveis, como por exemplo: a mudança da microbiota oral e do canal radicular, além da vascularização reduzida e mudanças celulares no osso irradiado.

Outro fator citado no processo de inflamação periapical em pacientes irradiados que pode explicar o resultado deste estudo são as mudanças na composição da microbiota do canal radicular e da cavidade oral. Estudos em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço descreveram uma substituição da microbiota após a RT para uma microbiota mais cariogênica e acidogênica e menos espécies anaeróbicas, mudanças que ocorreriam de 3 a 6 meses após o início da RT e poderiam durar até quatro meses (Llory et al., 1972; Brown et al., 1975), o que teoricamente implicaria em menos infecções endodônticas; uma vez que as mesmas são principalmente causadas por bactérias anaeróbicas (Dahlén; Haapasalo, 2008).

Em estudo mais recente, Kielbassa et al., 2006, relataram, por sua vez, uma microbiota presente nos canais radiculares de pacientes irradiados significativamente mais rica do que nos pacientes não-irradiados controle. Segundo eles, *Lactobacillus*, *Capnocytophaga*, *Actinomyces*, *Selenomonas*, and *Propionibacterium spp*, estariam presentes exclusivamente ou mais frequentemente

após a RT, coincidindo com as mudanças ocorridas na composição da microbiota oral após a RT na região de cabeça e pescoço. O efeito exato dessa mudança bacteriana na microbiota do canal radicular para o resultado do tratamento endodôntico é desconhecido. Porém, uma possível influência dessas mudanças na incidência e severidade da patologia periapical não pode ser descartada.

Hommeiz et al., em 2012, realizou também um estudo retrospectivo a fim de analisar o efeito da dose de radiação por dente quanto à presença ou ausência de PA em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço na ausência de prevenção dental específica. Foram selecionados pacientes de um serviço odontológico em 2005 com no mínimo seis meses pós-RT. Somente foram selecionados os pacientes que não realizaram triagem prévia na Odontologia antes do início da RT e nenhum acompanhamento pós-RT. Portanto, não foi aplicada nenhuma medida preventiva odontológica específica.

Todos os pacientes incluídos receberam RT externa na região de cabeça e pescoço com dose de 66 a 70,2 Gy. Foram excluídos todos os arquivos de pacientes que receberam tratamento e medidas preventivas odontológicas, assim como os arquivos sem radiografia panorâmica. Dois examinadores realizaram a avaliação dos exames. Em caso de discordância, a avaliação era realizada por uma equipe, até se chegar a um consenso. A concordância inter e intraobservadores foram ambas altas para PA ($\kappa = 0,82$ e $0,91$, respectivamente).

O critério para a classificação radiográfica de todos os dentes foram as seguintes: dentes com mais de uma raiz foram classificados de acordo com a raiz que apresentava condição periapical mais severa e a avaliação periapical foi conduzida usando a escala PAI como proposto por Orstavik et al., 1986. As condições coronárias de cada dente foram também avaliadas, assim como a dose de radiação. De cada paciente selecionado, o radioterapeuta realizou uma análise dosimétrica para recuperar a dose de radiação total por dente. Os arquivos cuja dose de radiação não pôde ser recuperada foram descartados. Isso resultou em 36 arquivos de pacientes para análise.

Um total de 36 pacientes foi analisado. O grupo constituiu de 33 homens e 3 mulheres. A média de idade foi de $52,2 \pm 8,9$ anos. Um total de 628 dentes foi classificado radiograficamente, com uma média de 17,4 dentes por pessoa. Os sinais radiográficos de PA estavam presentes em 9,1% dos dentes. Dos 57 dentes com PA, 56 (98,3%) mostraram sinais radiográficos de cárie. Assim, dentes com PA

tiveram um índice significativamente maior de cáries (98,3% contra 87,2%; $P < 0.05$). A diferença na dose de radiação entre a condição periapical normal e a presença de PA foi estatisticamente significativa (24,9 contra 37,2 Gy; $P < 0.01$). Portanto, neste estudo os autores encontraram que a PA foi associada à dose de radiação.

Entretanto, Ribeiro et al., em 2013, relataram ser difícil aceitar que os efeitos diretos da radiação nos dentes foram capazes de causar PA; uma vez que os pacientes não receberam tratamento odontológico antes da RT. Fato este fortalecido pelo achado de que dentes com PA apresentaram um alto índice de cáries no estudo em questão.

Todos os achados apresentados nos estudos avaliando a prevalência da PA em grupo de pacientes com doenças crônicas indicaram que existem muitas relações possíveis entre infecções endodônticas e desordens sistêmicas. Embora, pesquisas futuras sejam necessárias para esclarecer o exato mecanismo da inflamação periapical após a RT em relação à composição da microbiota do canal radicular e à fisiologia óssea nestes pacientes (Kielbassa et al, 2006; Cintra et al., 2018). Vale lembrar que a eliminação do foco de infecção deve sempre ser uma das metas para melhorar a saúde sistêmica dos pacientes com diagnóstico de doenças crônicas (Cintra et al., 2018).

3 PROPOSIÇÃO

Na literatura existem poucos estudos sobre a associação CCP e a prevalência de PA. Assim sendo, o objetivo deste estudo retrospectivo foi avaliar a prevalência de PA em indivíduos com diagnóstico de CCP comparados com um grupo de pacientes normo-reativos da população brasileira adulta.

Foi estabelecida como hipótese de nulidade que a prevalência da PA era semelhante nas duas populações estudadas, não sendo influenciada pela ocorrência de neoplasias de cabeça e pescoço.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP) e aos comitês das instituições coparticipantes.

Foram avaliados 660 prontuários de pacientes com diagnóstico de CCP do arquivo do Setor Odontológico do Hospital Heliópolis (HH) e 167 prontuários de pacientes do arquivo da Radiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Santa Cecília (UNISANTA), do período de 2015 a 2019.

Após a essa análise prévia, foram selecionados para compor o grupo de portadores de câncer de cabeça e pescoço (CCP), pacientes adultos que apresentavam diagnóstico histológico de neoplasia maligna na região da cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe e glândula salivar e não tivessem sido submetidos a tratamento radioterápico, quimioterápico ou cirúrgico.

Para o grupo CCP os critérios de exclusão foram pacientes:

- com tumores em outras regiões ou portadores de tumores benignos;
- já tratados ou em tratamento oncológico;
- desdentados ou portadores de periodontite severa.

Baseados nos critérios de inclusão e exclusão 379 pacientes foram excluídos do estudo e o grupo de portadores CCP foi formado por 281 pacientes, sendo analisado um total de 4391 dentes, dos quais 134 com tratamento endodôntico prévio e 4257 dentes sem tratamento.

Para a composição do grupo de pacientes normo-reativos (NR) eles deveriam ser adultos, não apresentar diagnóstico de neoplasia maligna em região de cabeça e pescoço ou outras alterações sistêmicas, bem como doença periodontal em estágio avançado. Seguindo esses critérios, os prontuários de 23 pacientes foram excluídos e o grupo NR foi formado por 144 pacientes. Nesse grupo foram analisados 263 dentes com tratamento endodôntico e 2831 sem tratamento, totalizando 3094 dentes.

Nos prontuários dos pacientes, além da ficha de anamnese e evolução do tratamento do paciente, havia também a RPD como exame de imagem. As RPD foram obtidas no aparelho Pax-400C (Vatec, Korea) no Hospital Heliópolis e no aparelho Orthophos XG (Dentsplay Sirona, Bensheim, Alemanha) na UNISANTA.

As RPD dos pacientes dos dois grupos experimentais foram examinadas por dois endodontistas experientes separadamente. Avaliações discrepantes foram resolvidas por discussão conjunta. As imagens foram avaliadas em telas de computador de 35 cm x 19,5 cm através do programa do visualizador de fotos e foram ampliadas quando necessário até no máximo de 18% do tamanho original a olho nu.

O estado perirradicular foi avaliado de acordo com o critério de Strindberg, 1956. A raiz com a pior condição foi utilizada para representar o estado dos dentes multirradiculares.

As imagens foram classificadas em duas categorias:

- Normal: quando o contorno e a largura do ligamento periodontal estavam normais ou com ligeiro espessamento sem rompimento da lâmina dura e com trabeculado ósseo normal;
- Alterada: quando havia qualquer radiolusência apical discernível e lâmina dura descontinuada ou não definida.

O teste Kappa foi utilizado para a análise de concordância entre os avaliadores quanto à presença/ausência da PA nos dois grupos experimentais ($k=0,96$).

Os dados radiográficos foram tabulados em planilhas e analisados estatisticamente usando o software GraphPad Prism 7, utilizando um nível de $p<0.05$. Para determinar se existia diferença estatística na prevalência da PA entre os grupos estudados foi utilizado o teste X^2 com correção de Yates com significância de 5% ($\alpha=0,05$).

5 RESULTADOS

O sexo masculino foi predominante na amostra do grupo CCP, correspondendo a 86,13% (242 pacientes) e no grupo NR, a predominância foi do sexo feminino, correspondendo a 73,61% (106 pacientes).

A idade variou de 25 a 75 anos com média de 58,29 anos e desvio padrão de 9,64 para o grupo de pacientes com CCP e de 18 a 75 anos, com média de 47,27 anos e desvio padrão de 14,68 para o grupo de pacientes NR.

A tabela a seguir apresenta as características gerais dos pacientes acima citadas de acordo com cada grupo estudado (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 - Características gerais dos pacientes de acordo com cada grupo estudado

CARACTERÍSTICAS	GRUPO CCP	GRUPO NR
SEXO		
Masculino	242 (86,13%)	38 (26,39%)
Feminino	39 (13,87%)	106 (73,61%)
IDADE		
Média ± DP	58,29 ±9,64	47,27 ±14,68

Fonte: O autor

5.1 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DO GRUPO CCP

O tipo histológico mais comumente presente foi o CEC, correspondendo a 92,5% da amostra do grupo CCP (260 pacientes). A localização mais frequente foi a região de cavidade oral com 38,43% da amostra do mesmo grupo (108 pacientes). A tabela a seguir apresenta as características específicas do grupo CCP (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 - Características específicas do grupo CCP

CARACTERÍSTICAS	GRUPO CCP
TIPO HISTOLÓGICO	
Carcinoma espinocelular	260 (92,5%)
Adenocarcinoma	14 (4,98%)
Carcinoma adenóide cístico	6 (2,13%)
Carcinoma	1 (0,35%)
LOCALIZAÇÃO DO TUMOR	
Cavidade oral	108 (38,43%)
Orofaringe	58 (20,64%)
Nasofaringe	11 (3,91%)
Hipofaringe	12 (4,27%)
Faringe	7 (2,49%)
Laringe	56 (19,92%)
Glândula salivar	20 (7,11%)
Faringe e laringe	3 (1,06%)
Cavidade oral e laringe	2 (0,71%)
Cavidade oral e faringe	1 (0,35%)
Orofaringe e cavidade oral	4 (1,06%)

Fonte: O autor

5.2 PREVALÊNCIA DE PA

Dos 4391 dentes analisados no grupo CCP, 711 apresentaram PA (16,19%), enquanto que no grupo NR 279 dentes de um total de 3094 apresentaram sinais radiográficos de PA (9,02%) (Tabela 5.3).

Ao aplicarmos o teste estatístico de Qui-Quadrado com correção de Yates para determinar se existe diferença na prevalência de PA entre os grupos estudados independente dos dentes apresentarem tratamento endodôntico ou não, observou-se um valor de X^2 igual a 80,79 ($p < 0,0001$). Portanto a prevalência de PA foi significativamente maior no grupo CCP (Tabela 5.3).

O mesmo foi observado quando foi feita a comparação entre os dois grupos levando-se em consideração apenas os dentes sem tratamento endodôntico. Nesse caso observou-se um valor de χ^2 igual a 122,8 ($p < 0,0001$). Dos 4257 dentes analisados no grupo CCP que não possuíam tratamento endodôntico, 677 apresentaram PA; enquanto que no grupo NR, 199 dos 2831 dentes. No grupo de CCP a prevalência de PA foi de 15,90% e no grupo NR 7,02% ($p < 0,0001$).

Tabela 5.3 - Características dos dentes e prevalência de PA em cada grupo estudado

DENTES	GRUPO CCP	GRUPO NR	P
NÚMERO TOTAL	4391	3094	
Média por indivíduo	15,62	21,48	
Sem PA	3680 (83,80%)	2815 (90,98%)	<0,0001
Com PA	711 (16,19%)	279 (9,02%)	
NÃO-TRATADOS	4257 (96,94%)	2831 (91,49%)	
Média por indivíduo	15,14	19,65	
Com PA	677 (15,90%)	199 (7,02%)	<0,0001
Sem PA	3580 (84,09%)	2632 (92,97%)	
TRATADOS	134 (3,05%)	263 (8,5%)	<0,0001
Média por indivíduo	0,47	1,82	
Com PA	34 (25,37%)	80 (30,41%)	
Sem PA	100 (74,62%)	183 (69,58%)	

Fonte: O autor

Quando foram realizadas as comparações entre os grupos, considerando-se apenas os dentes que possuíam tratamento endodôntico, não foram observadas diferenças estatísticas significantes entre eles ($\chi^2 = 0,87$). No grupo CCP a prevalência de PA foi de 25,37% e no grupo NR de 30,41%. Dos 134 dentes analisados no grupo CCP que possuíam tratamento endodôntico, 34 apresentaram PA, enquanto que no grupo NR 80 dos 263 dentes.

Importante salientar que o percentual de dentes tratados endodonticamente foi significativamente maior ($p < 0,0001$) no grupo NR (8,5%) do que no grupo CCP (3,05%), o que expressa que os pacientes com CCP fatalmente são mais submetidos às exodontias ao invés da manutenção dos elementos dentários através do tratamento endodôntico comparado ao grupo NR (Tabela 5.3).

6 DISCUSSÃO

Em virtude da literatura não apresentar estudos relatando o CCP como uma doença modificadora para a endodontia, foi investigada a prevalência de PA em indivíduos com diagnóstico de CCP. Sabe-se que somente a RT em região de cabeça e pescoço, como fator modificador para a endodontia, já foi avaliada em outros estudos (Hommez et al., 2008; Hommez et al., 2012).

No presente estudo, a prevalência de PA foi significativamente maior nos dentes do grupo CCP comparado ao grupo NR. Quando os dentes foram analisados separadamente de acordo com a presença ou ausência de tratamento endodôntico, a maior prevalência de PA está associada aos dentes não tratados. Portanto, nossos achados mostram que a PA é mais frequente em dentes não tratados de pacientes com diagnóstico de CCP comparado aos pacientes NR.

Embora não tenhamos estudos na literatura utilizando o mesmo tipo de amostra, ou seja, pacientes com diagnóstico de CCP antes de serem submetidos ao tratamento oncológico; podemos notar que muitos estudos na literatura envolvendo pacientes com doenças crônicas também apresentaram maior prevalência de PA com diferença estatisticamente significativa nestes indivíduos (Segura-Egea et al., 2005; Marotta et al., 2012; Castellanos-Cosano et al., 2013a; Castellanos-Cosano et al., 2013b; Khalighinejad et al., 2017; Messing et al., 2019). Piras et al., em 2017, embora tenham apresentado maior prevalência de PA no grupo com doença crônica avaliada, não encontraram diferença significativa quando comparado ao controle.

Por outro lado, no estudo de Hommez et al., em 2008, cuja amostra mais se assemelha à do presente estudo, com pacientes já submetidos à RT; os autores encontraram uma prevalência de PA menor no grupo de pacientes irradiados comparado ao controle, porém sem diferença estatisticamente significativa. Resultado que de fato surpreendeu; uma vez que os efeitos adversos da RT, como a cárie de radiação, predispõem os pacientes irradiados a um maior risco de desenvolver necrose pulpar (Rosenberg, 1990; Pow et al., 2003).

Sabe-se que o CCP está diretamente associado a uma população, na sua grande maioria, composta de indivíduos tabagistas (Aleksejuniene et al., 2000; Kirkevang; Wendel, 2003; Kirkevang et al., 2007; Kawakita et al., 2017) e etilistas (Araújo et al., 2009; Ministério da Saúde, 2015; Kawakita et al., 2017), além de uma

condição sócio-econômica desfavorável, previamente ao diagnóstico de CCP, fatores considerados de risco para a PA.

Além disso, o diagnóstico de CCP por si só agrava ainda mais a chance deste paciente vir a desenvolver uma PA, principalmente em casos de cânceres em região de cavidade oral, somada à pobre condição de saúde bucal, a higiene oral passa a ser ainda mais ineficiente diante da presença da dor local e dificuldade de abertura pela presença e tamanho do tumor, assim como a fraqueza, falta de disposição e, até mesmo, dano psicológico que a doença causa habitualmente nos pacientes oncológicos.

A prevalência de PA em dentes com canais tratados pode ser sugestiva do índice de sucesso do tratamento, de acordo com Marotta et al., em 2012. Embora, os autores ressaltem que os dados devam ser analisados com cuidado devido à natureza do estudo de prevalência. Em nosso estudo, apesar dos dentes tratados no grupo CCP terem uma menor porcentagem de casos com PA (25,37%) quando comparado ao grupo NR (30,41%), essa diferença não foi estatisticamente significativa.

Resultados diversos são apresentados na literatura quanto à prevalência de PA em dentes tratados, alguns estudos apresentaram resultados com maior prevalência de PA em dentes tratados no grupo de pacientes com doenças crônicas, porém sem diferenças estatisticamente significantes entre os grupos avaliados (Segura-Egea et al., 2005; Marotta et al., 2012); outros, apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com maior prevalência de PA para o grupo de indivíduos com doenças crônicas (Castellanos-Cosano et al., 2013a; Castellanos-Cosano et al., 2013b; Khalighinejad et al., 2017); enquanto que Hommeiz et al., em 2008, encontraram uma menor prevalência de PA em dentes tratados no grupo irradiado comparado ao controle com diferença estatisticamente significativa.

As diferenças na metodologia e amostra dos estudos levam à compreensão da divergência dos resultados. Baseado em nossos achados, o CCP parece não influenciar a resposta ao tratamento. Contudo, sabemos que nos faltam dados para avaliar o quanto o CCP poderia influenciar de fato o tratamento endodôntico, uma vez que para isso precisaríamos ter acesso a outros dados, como: tempo de tratamento endodôntico, tempo de cicatrização da PA, tempo de aparecimento e

duração do CCP até início do tratamento oncológico, tempo este que a doença estaria de fato influenciando ou não a cicatrização da PA.

Sabe-se que o tempo que o paciente com diagnóstico de CCP leva desde a queixa principal, quando de fato a doença apareceu, até o momento da tomada radiográfica no setor de Odontologia do HH, não é o mesmo tempo da admissão do hospital até o encaminhamento para avaliação odontológica; uma vez que o paciente, muitas vezes, pode demorar a buscar atendimento, ou mesmo que ele tenha buscado um serviço especializado, o diagnóstico do câncer, por inúmeras vezes, demora tempo considerável, por incapacidade técnica ou por dificuldade de acesso aos hospitais.

A média de tempo até a chegada ao hospital e confirmação do diagnóstico pode levar cerca de seis meses, como apresentado por Assis et al., em 2019, tempo este muito longo para que se tenha um prognóstico mais favorável quanto ao CCP; porém muito curto para afirmar que o CCP de fato influenciou ou não o sucesso do tratamento endodôntico. Deve ser levado ainda em consideração, que se faz necessário um tempo de no mínimo um ano até pelo menos quatro anos para que se possa de fato avaliar o sucesso de um tratamento endodôntico (Sociedade Européia de Endodontia, 2006).

No presente estudo, o número de dentes tratados foi de 134 (3,05%) para o grupo CCP e 263 (8,5%) para o grupo NR, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). Estes resultados são compatíveis com os apresentados em alguns estudos (Castellanos-Cosano, 2013a; Castellanos-Cosano et al., 2013b). Todavia outros estudos não observaram diferença estatisticamente significativa entre as populações avaliadas (Segura-Egea et al., 2005; Marotta et al., 2012; Khalighinejad et al., 2017).

Na amostra estudada, a condição oral desfavorável do paciente com CCP, principalmente os atendidos em hospitais públicos, assim como o HH, apresentado no estudo de Araújo et al., em 2009, no qual os elementos perdidos corresponderam a 91,5% do CPOD, demonstram que o tratamento endodôntico não é a primeira opção para este grupo de pacientes, assim como todos os pacientes que são atendidos em serviços públicos por conta de ser um tratamento mais oneroso que a exodontia e pela necessidade de profissionais especializados.

O grande número de elementos perdidos observado no estudo acima condiz com os dados obtidos em nossos resultados, cuja média do número de dentes para

o grupo CCP foi significativamente menor (15,62) do que para o grupo NR (21,48) demonstrando que o grupo CCP apresentava também um grande número de dentes perdidos, sendo este grupo mais submetido à exodontia comparado ao grupo NR.

Embora, a endodontia já tenha provado que, em população sem histórico de doenças crônicas, apresenta alto índice de sucesso, mesmo para casos de PA, com 82% de sucesso, ou seja, considerados reparados e 96%, considerados funcionais (Chevigni et al., 2008), o mesmo ainda não ocorreu para os pacientes com diagnóstico de CCP. A literatura apresenta poucos estudos e, na maioria, estudos antigos com técnica endodôntica atualmente duvidosa diante do uso de soro fisiológico como substância química para irrigação (Markitziu; Heling, 1981), limite de trabalho aquém a mais de 1 mm (Seto et al., 1985); além de somente um estudo avaliar o tratamento endodôntico de alguns poucos dentes tratados previamente à RT em casos de PA, porém sem informações a respeito da técnica endodôntica realizada no estudo, bem como de outros aspectos importantes para a análise do mesmo (Seto et al., 1985). A maioria dos estudos avaliou o índice de sucesso do tratamento endodôntico somente em pacientes submetidos à RT (Montgomery, 1977; Markitziu; Heling, 1981; Seto et al., 1985). Um único estudo recente demonstrou, embora numa amostra ainda pequena, metodologia eficiente quanto ao tratamento endodôntico, com resultados de índice de sucesso para casos de polpa viva, que nos estimulam a realizar a endodontia em pacientes irradiados com segurança (Castagnola et al., 2020), apesar da necessidade de acompanhamento incessante após a RT em virtude dos riscos de cárie de radiação.

Em virtude, dos poucos estudos apresentados na literatura quanto aos protocolos odontológicos envolvendo a Endodontia (Zlotolow 1999 apud Murdoch-Kinch e Zwetchkenbaum, 2011; Antonio et al. 2001 apud Grimaldi et al., 2005; Schiodt; Hermund, 2002), assim como a escassez de dados, quanto ao índice de sucesso do tratamento endodôntico (Seto et al., 1985; Kielbassa et al., 1995), principalmente para casos de PA, antes da RT; a exodontia, ainda hoje, é o tratamento de escolha para a remoção de focos infecciosos dos pacientes diagnosticados com CCP, antes de serem encaminhados às suas terapias oncológicas, sendo a opção viável diante dos riscos iminentes de cárie de radiação, caso nenhuma medida de prevenção seja tomada, o que dificultaria a reabilitação deste elemento dentário; ou até mesmo, a ocorrência de nova exposição do canal obturado, favorecendo a recontaminação do mesmo e, conseqüentemente,

necessitar de nova intervenção, sepultamento da raiz ou até mesmo a exodontia; além da probabilidade do osso irradiado, em virtude de se tornar hipóxico, hipocelular e hipovascular (Marx, 1983), não realizar de maneira satisfatória a reparação de uma lesão periapical tratada antes da RT e, conseqüentemente, ter que ser submetido à exodontia, promovendo ao paciente irradiado o risco de ORN.

Contudo, é importante ressaltar que se as hipóteses acima forem descartadas e a endodontia for utilizada como uma opção viável para a manutenção dos dentes seria indispensável uma técnica endodôntica cercada de critérios bem definidos a fim de compensar a possível dificuldade de reparação das lesões periapicais, frente a pacientes com sistemas imunológicos debilitados. Sabe-se que há necessidade de se obter um sistema de canais o mais livre de bactérias possível antes da obturação permanente para se alcançar condições de cicatrização ótima para os tecidos periapicais, como descrito por Fabricius et al., 2006, com base na população livre de doenças crônicas.

Embora para casos de PA, mais estudos sejam necessários, com técnicas endodônticas ainda mais criteriosas, que se atentem não somente à irrigação do sistema de canais radiculares com solução de alto poder bactericida e PQC eficiente, como também para a necessidade de otimização da desinfecção; uma vez que bactérias cultiváveis estavam ainda presentes em mais da metade dos dentes estudados por Siqueira et al., em 2007, após o PQC.

Nesses casos, torna-se ainda indispensável não somente a utilização do hidróxido de cálcio entre sessões como medicação intracanal na eliminação do LPS, endotoxina liberada pelas bactérias gram negativas anaeróbias estritas, presentes na PA; como também a potencialização do mesmo; como descrito por Duarte et al., em 2012.

Vale a pena lembrar que tal discussão a respeito do índice de sucesso do tratamento endodôntico para pacientes com diagnóstico de CCP gira em torno dos pacientes que serão submetidos à RT; pois os pacientes submetidos à QT isolada como tratamento, apresentam efeitos adversos agudos somente, cujo sistema imunológico se restabelece em torno de seis meses após o tratamento, conforme a avaliação dos exames laboratoriais de cada caso ou limitações físicas para os casos de pacientes submetidos à cirurgia. Entretanto, os pacientes irradiados convivem também com os efeitos adversos tardios que se estendem ao longo de suas vidas.

Com relação à metodologia, é importante relatar que o desenho deste estudo foi retrospectivo, pois tanto a Odontologia do Hospital Heliópolis (grupo CCP) quanto a da UNISANTA (grupo NR) já possuíam arquivos de RPD desde o ano de 2015 e uma série de estudos epidemiológicos utilizaram tais radiografias (López-López, 2012; Ridao-Sacie et al., 2007; López-López et al., 2011; De Cleen et al., 1993; Marques et al., 1998; De Moor et al., 2000; Lupi-Pegurier et al., 2002) para a avaliação do estado periapical dos dentes.

Embora a RPD seja um exame de imagem com algumas limitações, por ser bidimensional e a literatura relatar que a PA pode ser subestimada e até não detectada em imagens 2D (Eriksen et al., 1991; Estrela et al., 2008a; Ordinola Zapata et al., 2011, Bender, 1982; Masood et al., 2002), Ahlqwist et al, em 1986, encontraram uma alta especificidade e sensibilidade para a detecção da patologia periapical em radiografias panorâmicas comparadas às periapicais, indicando que o uso da panorâmica em estudos epidemiológicos de saúde dental é aceitável. Em contrapartida, outros autores encontraram mais radioluscências nas radiografias periapicais comparado à panorâmica (Muhammed e Manson-Hing, 1982; Molander et al., 1995a; Molander et al., 1995b).

Entretanto, ainda que se tratasse de um estudo prospectivo, a indicação de exame de imagem para estudos de prevalência em pacientes oncológicos é a radiografia panorâmica; uma vez que, tais pacientes tanto antes como após o tratamento oncológico, apresentam condição desfavorável à realização das radiografias periapicais, como dificuldade de abertura de boca e dor devido à própria patologia (Hommeez et al., 2008), redução da abertura de boca e flexibilidade reduzida dos tecidos orais devido à fibrose (Montgomery, 1977), causada pela irradiação, tornando impossível a realização da série completa de radiografias periapicais em todos os pacientes (Hommeez et al., 2008).

Em nosso estudo, a amostra foi predominantemente composta por homens para o grupo CCP (86,13%), o que condiz com os dados epidemiológicos da doença de acordo com Bray et al., em 2018 e INCA, em 2019. O grupo NR, por sua vez, teve cerca de 70% de sua amostra composta por mulheres.

A média de idade para o grupo CCP (58,29 anos) também condiz com os relatos da literatura de que o CCP atinge na sua maioria indivíduos acima de 50 anos de idade (Araújo et al., 2009). O grupo NR teve como média de idade indivíduos relativamente mais jovens (47,27 anos).

Outro dado encontrado no presente estudo, já esperado; foi o tipo histológico mais frequente ser o carcinoma espinocelular, correspondendo a 92,5% da amostra, assim como relatado por Dedivitis et al., em 2004 e INCA, em 2019.

Sobre a localização do tumor, 79% da amostra foi representada por indivíduos com CCP em região de cavidade oral, orofaringe e laringe; sendo a cavidade oral a região mais atingida (38,43%), seguida da orofaringe (20,64%) e da laringe (19,92%). O câncer de cavidade oral é também o que mais afeta homens com CCP, sendo considerado o quinto mais frequente, com exceção dos tumores de pele não melanoma, nas regiões sudeste, centro-oeste e nordeste; e o sexto, nas regiões sul e norte (INCA, 2019).

A inconsistência de dados disponíveis na literatura e considerando as limitações dos estudos de prevalência com desenho retrospectivo, futuros estudos, especialmente usando um desenho prospectivo e com exame de imagem, como a TCFC, são necessários para elucidar com mais fidelidade a prevalência de PA nestes pacientes. Entretanto, consideramos que, por não haver na literatura qualquer dado a respeito da prevalência de PA em pacientes com CCP, o presente estudo é um passo importante para a conscientização de que a Endodontia é uma área da Odontologia que deveria estar intimamente associada à Odontologia para pacientes não somente oncológicos, mas como para todos os tipos de pacientes com necessidades especiais, uma vez que está fortemente relacionada ao controle de dor e remoção de focos infecciosos, podendo promover ao paciente que apresenta doença crônica uma melhor condição de saúde oral, assim como de saúde geral e qualidade de vida, sem a necessidade de expor o mesmo a perdas dentárias, muitas vezes, desnecessárias, que refletem em uma pobre nutrição e dano moral ao paciente, diante de doenças de base que já causam tanto sofrimento ao paciente.

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados, concluímos que:

- pacientes com CCP comparados à população de pacientes NR apresentam maior prevalência de periodontite apical;
- a prevalência de PA em dentes sem tratamento endodôntico foi maior na população de pacientes com CCP comparada à população de pacientes NR;
- a má condição de saúde oral presente na maioria dos pacientes previamente ao diagnóstico de CCP pareceu influenciar a maior prevalência de PA.

REFERÊNCIAS⁶

Abbott PV. Classification, diagnosis and clinical manifestations of apical periodontitis. *Endod topics*. 2004;8:36-54. doi:10.1111/j.1601-1546.2004.00098.x

Aggarwal K, Goutam M, Singh M, Kharat N, Singh V, Vyas S et al. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients undergoing dental extractions following radiotherapy for head and neck cancer. *Niger J Surg*. Jul-Dec 2017;23(2):130-3. doi: 10.4103/njs.NJS_40_16.

Ahlqwist M, Halling A, Hollender L. Rotational panoramic radiography in epidemiological studies of dental health. Comparison Between Panoramic Radiographs and Intraoral Full Mouth Surveys. *Swedish Dent J*. 1986;10(2):79–84.

Al-Omari MA, Hazaa A, Haddad F, Jordan I. Frequency and distribution of root filled teeth and apical periodontitis in a Jordanian subpopulation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Jan;111(1):e59–e65. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.08.007.

Aleksejuniene J, Eriksen HM, Sidaravicius B, Haapasalo M. Apical periodontitis and related factors in an adult Lithuanian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000 Jul;90(1):95-101. doi: 10.1067/moe.2000.107059.

American Cancer Society [homepage on the Internet]. New York: American Cancer Society, Inc. 2020 [citado 8 jul. 2020]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/all-cancer-types.html>.

An GK, Morse DE, Kunin M, Goldberger RS, Psoter WJ. Association of radiographically diagnosed apical periodontitis and cardiovascular disease: a hospital records-based study. *J Endod*. 2016 Jun; 42(6):916-20. doi: 10.1016/j.joen.2016.03.011. Epub 2016 Apr 16.

Araújo SSC, Padilha DMP, Baldisseroto J. Avaliação da condição de saúde bucal e da qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos em um hospital público de Porto Alegre. *Rev Cancerologia* 2009; 55(2):129-38.

⁶ De acordo com Estilo Vancouver.

Arias-Moliz MT, Ferrer-Luque CM, Espigares-Garcia M, Baca P. Enterococcus faecalis biofilms eradication by root canal irrigants. *J Endod*. 2009 May;35(5):711-4. doi: 10.1016/j.joen.2009.01.018.

Assis JLP. Tempo até o tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo: 2011 a 2017 [dissertação][Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública; 2019 [citado 10 jun. 2020]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6143/tde-26082019-130954>.

Azhar S, Yazdanie N, Muhammad N. Periodontal status and IOTN interventions among young haemophiliacs. *Haemophilia* 2006 Jul;12(4):401-4. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01305.x.

Baxi SS, Pinheiro LC, Pati SM, Pfister DG, Oeffinger KC, Elkin EB. Causes of death in long term survivors of head and neck cancer. *Cancer* 2014 May;120(10):1507-13. doi: 10.1002/cncr.28588. Epub 2014 Feb 22.

Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA, Zwetchkenbaum SR. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 2007 Jun;68(2):396-402. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.11.059. Epub 2007 Feb 22.

Bender IB. Factors influencing the radiographic appearance of bony lesions. *J Endod*. 1982 Apr;8(4):161-70. doi: 10.1016/S0099-2399(82)80212-4.

Berlin-Broner Y, Febbraio M, Levin L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *Int Endod J*. 2017 Sep;50(9):847-59. doi: 10.1111/iej.12710. Epub 2016 Nov 19.

Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2000 Jan;8(1):68-71. doi: 10.1007/s005200050015.

Boucher Y, Matossian L, Rilliard F, Machtou P. Radiographic evaluation of the prevalence and technical quality of root canal treatment in a French subpopulation. *Int Endod J*. 2002 Mar;35(3):229-38. doi: 10.1046/j.1365-2591.2002.00469.x.

Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003 May;423(6937):337-42. doi: 10.1038/nature01658.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.

Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Oct;96(4):449-52. doi: 10.1016/s1079-2104(03)00034-9.

Brown LR, Dreizen S, Handler S, Johnston DA. Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent*. Jul-Ago 1975; 54(4):740–50. doi: 10.1177/00220345750540040801.

Campion ACOV, Santos KCB, Carmo ES, Silva Junior FF, Peixoto FB, Ribeiro CMB, Gonçalves LS, Ferreira SMS. Characterization of diagnostic delay in oral and oropharyngeal câncer at two referral centers. *Cad Saúde Colet*. 2016 Apr-Jun;24(2):178-84. <https://doi.org/10.1590/1414-462X201600020004>. Epub 2016 Jun 23.

Caplan DJ. Chronic apical periodontitis is more common in subjects with coronary artery disease. *J Evid Based Dent Pract*. 2014 Sep;14(3):149-50. doi: 10.1016/j.jebdp.2014.07.003. Epub 2014 Jul 19.

Caplan DJ, Chasen JB, Krall EA, Cai J, Kang S, Garcia RI. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res*. 2006 Nov;85(11):996-1000. doi: 10.1177/154405910608501104.

Castagnola R, Minciocchi I, Rupe C, Marigo L, Grande NM, Contaldo M et al. The outcome of primary root canal treatment in postirradiated patients: a case series. *J Endod*. 2020 Apr;46(4):551-6. doi: 10.1016/j.joen.2019.12.005. Epub 2020 Feb 20.

Castellanos-Cosano, Machuca-Portillo G, Sánchez-Dominguez B, Tórres-Lagares D, López-López J, Segura-Egea JJ. High prevalence of radiolucent periapical lesions amongst patients with inherited coagulation disorders. *Haemophilia* 2013a May;19(3):e110-5. doi: 10.1111/hae.12089. Epub 2013 Jan 16.

Castellanos-Cosano L, Machuca-Portillo G, Sanchez-Dominguez B et al. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root canal treatment in liver transplant candidates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013b Sep;18(5):e773-9. doi: 10.4317/medoral.19148.

Chang CC, Lee WT, Hsiao JR, Ou CJ, Huang CC, Tsai St et al. et al. Oral hygiene and the overall survival of head and neck câncer patients. *Cancer Med*. 2019 Apr;8(4):1854-64. doi: <https://dx.doi.org/10.1002%2Fcam4.2059>

Chang JS, Lo H-I, Wong T-Y, et al. Investigating the association between oral hygiene and head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2013 Oct;49(10):1010-7. doi: 10.1016 / j.oraloncology.2013.07.004. Epub 2013, 13 de agosto.

Chevigni C, Dao TT, Basrani BRB, Marquis V, Farzaneb M, Abitbol S et al. Treatment outcomes in endodontics: the Toronto study phase IV: Inicial treatment. *J Endod*. 2008 Mar;34(5):258-63. doi: 10.1016/j.joen.2007.10.017. Epub 2007 Dec 21.

Cianciola L, Park BH, Bruck E, Mosovich L, Genco RJ. Prevalence of periodontal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc*. 1982 May;104(5):653-60. doi: 10.14219/jada.archive.1982.0240.

Cintra LTA, Estrela C, Azuma MM, Queiroz IOA, Kawai T, Gomes-Filho JE. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz Oral Res*. 2018 Oct;32(suppl1):e68. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0068.

Conselho Americano de Endodontistas [homepage on the Internet]. EUA: American Board Endodontists, 2007 [citado 8 jul. 2020]. Disponível em: <https://www.iztacala.unam.mx/rrivas/lecturas/ABETterminologyMay2007.pdf>

Costa FFNP, Pacheco-Yanes JA, Siqueira JF, Oliveira ACS, Gazzaneo-Rauseo ID, Amorim CA, Alves FRF. Association between missed canals and apical periodontitis. *Int Endod J*. 2018 Apr;52(4):400-6. doi: 10.1111/iej.13022. Epub 2018 Oct 30.

Costerton JW. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999 May;284(5418):1318-22. doi: 10.1126/science.284.5418.1318.

Cotti E, Dessi C, Piras A, Mercurio G. Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. *Int J Cardiol*. 2011 Apr;148(1):4-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.011. Epub 2010 Sep 18.

Cotti E, Mercurio G. Apical periodontitis and cardiovascular diseases: previous findings and ongoing research. *Int Endod J*. 2015 Oct;48(10):926-32. doi: 10.1111/iej.12506. Epub 2015 Aug 6.

Cotti E, Schirru E, Acquas E, Usai P. An overview on biologic medications and their possible role in apical periodontitis. *J Endod*. 2014 Dec;40(12):1902-11. doi: 10.1016/j.joen.2014.08.013. Epub 2014 Oct 7.

Cox FL, Benning F. Endodontics and the irradiated patient. *Oral Surg* 1976 Nov;42(5):679-84. doi: 10.1016/0030-4220(76)90218-8.

Crawford JM. The Liver and the Biliary Tract. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1994. p. 831-96.

Dahlén G, Haapasalo M. Microbiology of apical periodontitis. In: Ørstavik D, Pitt-Ford TR (eds) *Essential endodontology. Prevention and treatment of apical periodontitis*, 1st edn. Oxford: Blackwell Science Publications;2008. p.106-30.

De Cleen MJH, Schuurs AHB, Wesselink PR, Wu MK. Periapical status and prevalence of endodontic treatment in na adult Dutch population. *Int Endod J*. 1993 Mar;26(2):112-9. doi: 10.1111/j.1365-2591.1993.tb00552.x.

Dedivitis RA, França CM, Mafra ACB, Guimarães FT, Guimarães AV. Características clínico epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004 Jan;70(1):35-40. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992004000100006>.

Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leukocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med*. 1997 Jan;14(1):29-34. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199701)14:1<29::AID-DIA300>3.0.CO;2-V.

Delanian S, Lefaix JL. O processo fibroatrófico induzido por radiação: perspectiva terapêutica através da via antioxidante. *Radiother Oncol*. 2004 Nov;73(2):119-31. doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.08.021>

De Moor, Hommeez GMG, Boever JG, Delmé KIM, Martens GEI. Periapical health related to the quality of root canal treatment in a Belgian population. *Int Endod J*. 2000 Mar;33(2):113-20. doi: 10.1046/j.1365-2591.2000.00295.x.

Doyle SL, Jefferies CA, Feighery C, O'Neill LAJ. Signaling by Toll-like Receptors 8 and 9 Requires Bruton's Tyrosine Kinase. *J Biol Chem*. 2007 Dec;282(51):36953-60. doi: 10.1074/jbc.M707682200. Epub 2007 Oct 11.

Driezen S, Brown LR, Handler S, Levy BM. Radiation-induced xerostomia in cancer patients. Effect on salivary and serum electrolytes. *Cancer* 1976 Jul;38(1):273-8. doi: 10.1002/1097-0142(197607)38:1<273::aid-cnrc2820380141>3.0.co;2-8.

Duarte MAH, Balan NV, Zeferino MA, Vivian RR, Morais CAH, Tanomaru-Filho M et al. Effect of ultrasonic activation on pH and calcium released by calcium hydroxide pastes in simulated external root resorption. *J Endod*. 2012 Jun;38(6):834-7. doi: 10.1016/j.joen.2012.03.005. Epub 2012 Apr 24.

Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis: causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Nov;18(9):853-74. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01784.x.

Duvanant TR, Regan JD, Glickman GN, Solomon ES, Honeyman AL. Comparative evaluation of endodontic irrigants against *Enterococcus faecalis* biofilms. *J Endod*. 2006 Jun;32(6):527-31. doi: 10.1016/j.joen.2005.09.001.

Emrich LJ, Schlossman M, Genco RJ. Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*. 1991 Feb;62(2):123-30. doi: 10.1902/jop.1991.62.2.123.

Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg*. 1987 Feb;45(2):104-10. doi: 10.1016/0278-2391(87)90399-5.

Eriksen HM. Epidemiology of apical periodontitis. In: Orstavik D, Pitt Ford TR eds. *Essential Endodontology: Prevention and treatment of apical periodontitis*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1998. p. 179-91.

Eriksen HM, Bjertness E. Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in middle-aged adults in Norway. *Endod Dent Traumatol*. 1991 Feb;7(1):1-4. doi: 10.1111/j.1600-9657.1991.tb00174.x.

Eriksen HM, Bjertness E, Orstavik D. Prevalence and quality of endodontic treatment in an urban adult population in Norway. *Endod Dental Traumatol.* 1988 Jun;4(3):122-6. doi: 10.1111/j.1600-9657.1988.tb00309.x.

Estrela C, Bueno MR, Leles CR, Azevedo B, Azevedo JR. Accuracy of cone beam computed tomography and panoramic and periapical radiography for detection of apical periodontitis. *J Endod.* 2008b Mar;34(3):273-9. doi: 10.1016/j.joen.2007.11.023. Epub 2008 Jan 31.

Estrela C, Leles CR, Hollanda ACB, Moura MS, Pécora JD. Prevalence and risk factors of apical periodontitis in endodontically treated teeth in a selected population of Brazilian adults. *Braz Dent J.* 2008a;19(1):34-9. doi: 10.1590/s0103-64402008000100006.

Fabricius L, Dahlén G, Sundqvist G, Happonen RP, Möller AJR. Influence of residual bacteria on periapical tissue healing after chemomechanical treatment and root filling of experimentally infected monkey teeth. *Eur J Oral Sci.* 2006 Aug;114(4):278-85. doi: 10.1111/j.1600-0722.2006.00380.x.

Fabricius L, Fabricius L, Dahlén G, Holm SE, Möller, AJR. Influence of combinations of oral bacteria on periapical tissues of monkeys. *Scan J Dent Res.* 1992 Jun;90(3):200-6. doi: 10.1111/j.1600-0722.1992.tb00728.x.

Fawzi MI, Shklar G, Krakow AA. The effect of radiation on the response of dental pulp to operative and endodontic procedures: an experimental study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985 Apr;59(4):405-13. doi: 10.1016/0030-4220(85)90067-2.

Fernandes LMPSR, Ordinola-Zapata R, Duarte MAH, Capelloza ALA. Prevalence of apical periodontitis detected in cone beam CT images of a Brazilian subpopulation. *Dentomaxillofac Radiol.* 2013;42(1):80179163. doi: 10.1259/dmfr/80179163. Epub 2012 Jun 29.

Figdor D. Apical periodontitis: a very prevalent problem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2002 Dec;94(6):651-2. doi: 10.1067/moe.2002.130322.

Fouad A, Barry J, Russo J, Radolf J, Zhu Q. Periapical Lesion Progression with Controlled Microbial Inoculation in a Type I Diabetic Mouse Model. *J Endod.* 2002 Jan;28(1):8-16. doi: 10.1097/00004770-200201000-00003.

Fouad AF. *Endodontic Microbiology.* John Wiley & Sons; 1^a ed. Ames, Iowa:Wiley-Blackwell;2009. p. 320-38.

Fouad AF, Burleson J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome data from an electronic patient record. *J Am Dent Assoc.* 2003 Jan;134(1):43-51; quiz 117-8. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0016.

Furukawa S, Kuchma SL, O'Toole GA. Keeping their options open: acute versus persistent infections. *J. Bacteriol.* 2006 Feb;188(4):1211–7. doi: 10.1128/JB.188.4.1211-1217.2006.

Gencoglu N, Pekiner FN, Gumru B, Helvacioğlu D. Periapical status and quality of root fillings and coronal restorations in an adult Turkish subpopulation. *Eur J Dent.* 2010 Jan;4(1):17-22.

Genot MT, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol.* 2005 May;17(3):236-40. doi: 10.1097/01.cco.0000156196.22249.76.

Georgopoulou MK, Spanaki-Voreadi, Pantazis N, Kontakiotis EG. Frequency and distribution of root filled teeth and apical periodontitis in a greek population. *Int Endod J.* 2005 Feb;38(2):105-11. doi: 10.1111/j.1365-2591.2004.00907.x.

Gomes BP, Pinheiro ET, Gadê-Neto CR, Sousa EL, Ferraz CC, Zaia AA, et al. Microbiological examination of infected dental root canals. *Oral Microbiol Immunol.* 2004 Apr;19(2):71-6. doi: 10.1046/j.0902-0055.2003.00116.x.

Gomes BP, Rôças IN, Siqueira JF Jr. Endodontic infections and therapeutical approaches. In: Lamont RJ, Hajishengallis GN, Jenkinson HF, Koo H. *Oral Microbiology and Immunology*. 3^a ed. ASM Press, Washington, DC; 2014. p. 417-32.

Gomes BPF, Herrera DR. Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. *Braz Oral Res.* 2018 Oct;32(suppl1):e69. doi: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0069.

Gomes MS, Blattner TC, Sant'Ana Filho M, Grecca FS, Hugo FN, Fouad AF, Reynolds MA. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod.* 2013 Oct;39(10):1205-17. doi: 10.1016/j.joen.2013.06.014. Epub 2013 Aug 16.

Grimaldi N, Sarmiento V, Provedel L, Almeida D, Cunha S. Conduta do cirurgião-dentista na prevenção e tratamento da osteorradionecrose: revisão de literatura. Rev Bras Cancerol. 2005;51(4):319-24.

GrønkJaer L, Holmstrup P, Schou S, Schwartz K, Kongstad J, Jepsen P et al. Presence and consequence of tooth periapical radiolucency in patients with cirrhosis. Hepat Med Ev Res. 2016 Sep;8:97-103. doi: 10.2147/HMER.S113485.

Gulsahi K, Gulsahi A, Ungor M, Genc Y. Frequency of root-filled teeth and prevalence of apical periodontitis in an adult Turkish population. Int Endod J. 2008 Jan;41(1):78-85. doi: 10.1111/j.1365-2591.2007.01324.x. Epub 2007 Nov 1.

Gutmann JL, Baumgartner JC, Gluskin AH, Hartwell GR, Walton RE. Identify and define all diagnostic terms for periapical/periradicular health and disease states. J Endod. 2009 Dec;35(12):1658-74. doi: 10.1016/j.joen.2009.09.028.

Haapasalo HK, Sirén EK, Waltimo TM, Orstavik D, Haapasalo MP. Inactivation of local root canal medicaments by dentine: an *in vitro* study. Int Endod J. 2000 Mar;33(2):126-31. doi: 10.1046/j.1365-2591.2000.00291.x.

Haverstock BD, Mandraccia VJ. Cigarette smoking and bone healing: implications in foot and ankle surgery. J Foot Ankle Surg. Jan-Feb 1998;37(1):69-74. doi: 10.1016/s1067-2516(98)80015-x.

Hommez G, Meerleer G, Vakaet L, Neve W, Vermeersch H, Moor R. Prevalence of apical periodontitis and associated coronal factors in head and neck irradiated patients. ENDO (Lond Engl.) [Internet]. 2008 [citado 03 mar. 2018];2(2). Disponível em: <https://biblio.ugent.be/publication/433799/file/449480>.

Hommez GMG, Meerleer GO, Neve WJ, Moor RJG. Effect of radiation dose on the prevalence of apical periodontitis – a dosimetric analysis. Clin Oral Invest. 2012 Dec;16(6):1543-7. doi: 10.1007/s00784-011-0665-1. Epub 2012 Jan 6.

Hoffman M, Harger A, Lenkowski A, Hedner U, Roberts HR, Monroe DM. Cutaneous wound healing is impaired in haemophilia B. Blood 2006 Nov;108(9):3053-60. doi: 10.1182/blood-2006-05-020495. Epub 2006 Jul 6.

Hoffman M, Monroe DM. Wound healing in haemophilia-breaking, the vicious cycle. Haemophilia 2010 May;16(Suppl.3):13-8. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02254.x.

Hong CY, Lin SK, Kok SH, Cheng SJ, Lee MS, Wang TM et al. The role of lipopolysaccharide in infectious bone resorption of periapical lesion. *J Oral Pathol Med.* 2004 Mar;33(3):162-9. doi: 10.1111/j.0904-2512.2004.00045.x.

Hutton MF, Patterson SS, Mitchell DF, Chalian VA, Hornnback NB. The effect of cobalt-60 radiation on the dental pulps of monkeys. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974 Aug;38(2):279-86. doi: 10.1016/0030-4220(74)90069-3.

Huumonen S, Orstavik D. Radiological aspects of apical periodontitis. *Endod Topics* 2002 Nov;1(1):3-25. <https://doi.org/10.1034/j.1601-1546.2002.10102.x>

Imfeld TN. Prevalence and quality of endodontic treatment in an elderly urban population of Switzerland. *J Endod.* 1991 Dec;17(12):604-7. doi: 10.1016/s0099-2399(06)81833-9.

Inca.gov.br [homepage on internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA);2014 [citado 09 ago. 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo-vigilancia-do-cancer-n5-edicao-especial-2014.pdf.pdf>

Inca.gov.br [homepage on internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA);2020 [citado 05 ago. 2020]. Disponível: <https://www.inca.gov.br/en/node/2244>

Inca.gov.br [homepage on internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); 2019. [citado 10 fev. 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

Inca.gov.br [homepage on internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); 2016 [citado 09 ago. 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo-deteccao-precoce-1-2016.pdf>

Jiménez-Pinzón A, Segura-Egea JJ, Poyato-Ferrera M, Velasco-Ortega E, Rios-Santos JV. Prevalence of apical periodontitis and frequency of root filled teeth in an adult Spanish population. *Int Endod J.* 2004 Mar;37(3):167-73. doi: 10.1111/j.0143-2885.2004.00759.x.

Takehashi R, SYanley IR, Pitzgerabd RJ, Bethesda BS. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1965 Sep;20(3):370-9. doi: 10.1016/0030-4220(65)90166-0.

Kamberi B, Hoxha V, Stavileci M, Dragusha E, Kuçi A, Kqiku L. Prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in a Kosovar adult population. *BMC Oral Health* 2011 Nov;11(1):32. doi: 10.1186/1472-6831-11-32.

Kataoka SH, Setzer FC, Gondim-Junior E, Pessoa OF, Gavini G, Caldeira CL. Pulp vitality in patients with intraoral and oropharyngeal malignant tumours undergoing radiation therapy assessed by pulse oximetry. *J Oral Endod*. 2011 Sep;37(9):1197-1200. doi: 10.1016/j.joen.2011.05.038. Epub 2011 Jul 16.

Kawakita D, Lee YCA, Li Q, Chen Y, Chen CJ, Hsu WL et al. The impact of oral hygiene on head and neck cancer risk in a Chinese Population. *Head and Neck*. 2017 Dec;39 (12): 2549-57. doi: 10.1002 / hed.24929. Epub 2017, 27 de setembro.

Khalighinejad N, Aminoshariae MR, Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between systemic diseases and apical periodontitis. *J Endod*. 2016 Oct;42(10):1427-34. doi: 10.1016/j.joen.2016.07.007. Epub 2016 Aug 31.

Khalighinejad N, Aminoshariae A, Kulild JC, Sahly K, Mickel A. Association of end-stage renal disease with radiographically and clinically diagnosed apical periodontitis: a hospital-based study. *J Endod*. 2017 Sep;43(9):1438-41. doi: 10.1016/j.joen.2017.04.014. Epub 2017 Jul 13.

Kielbassa AM, Attin T, Schaller HG, E Hellwig E. Endodontic therapy in a postirradiated child: Review of the literature and report of a case. *Quintessence Int*. 1995 Jun;26(6):405-411.

Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol*. 2006 Apr;7(4):326–35. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70658-1.

Kim S. Prevalence of apical periodontitis of root canal treated teeth and retrospective evaluation of symptom-related prognostic factors in an urban South Korean population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Dec;110(6):795-99. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.07.004.

Kirkevang LL, Væth M, Hörsted-Bindslev P, Bahrami G, Wenzel A. Risk factors for developing apical periodontitis in a general population. *Int Endod J*. 2007 Apr;40(4):290-9. doi: 10.1111/j.1365-2591.2007.01224.x. Epub 2007 Feb 1.

Kirkevang LL, Wenzel A. Risk of indicators for apical periodontitis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2003 Feb;31(1):59-67. doi: 10.1034/j.1600-0528.2003.00032.x.

Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. *Oral Dis.* 2008 Jan;14(1):40-4. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01351.x.

Kojima Y, Yanamoto S, Umeda M, Kawashita Y, Saito I, Hasegawa T et al. Relation between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. *Oral Maxillofac Surg.* 2017 Aug;124(2):139-45. doi: 10.1016/j.oooo.2017.04.012. Epub 2017 May 4.

Kruse C, Spin-Neto R, Kraft DCE, Væth M, Kirkevang LL. Diagnostic accuracy of cone beam computed tomography used for assessment of apical periodontitis and ex vivo histopathological study on human cadavers. *Int Endod J.* 2019 Apr;52(4):439-50. doi: 10.1111/iej.13020. Epub 2018 Oct 25.

Kwong KKF. Prevention and treatment of oropharyngeal mucositis following cancer therapy. Are there new approaches? *Cancer Nurs.* May-Jun 2004;27(3):183-205. doi: 10.1097/00002820-200405000-00003.

Liljestrand JM, Mäntylä P, Paju S, Buhlin K, Kopra KAE, Persson GR et al. Association of endodontic lesions with coronary artery disease. *J Dent Res.* 2016 Nov;95(12):1358-65. doi: 10.1177/0022034516660509. Epub 2016 Jul 28.

Lilly JP, Cox D, Arcuri M, Krell KV. An evaluation of root canal treatment in patients who have received irradiation to the mandible and maxilla. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol and Endod.* 1998 Aug;86(2):224-6. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90129-9](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90129-9)

Liu S, Cheng Y, Xu W, Bian Z. Protective effects of follicle-stimulating hormone inhibitor on alveolar bone loss resulting from experimental periapical lesions in ovariectomized rats. *J Endod.* 2010 Apr;36(4):658-63. doi: 10.1016/j.joen.2010.01.011.

Llory H, Dammron A, Gioanni M, Frank RM. Some population changes in oral aerobic microorganisms, *Streptococcus mutans* and yeasts following irradiation of the salivary glands. *Caries Res* 1972;6(4):298-311. doi: 10.1159/000259809.

Lofthag-Hansen S, Huuonen S, Gröndahl K, Gröndahl HG. Limited cone-beam CT and intraoral radiography for the diagnosis of periapical pathology. *Oral Surg Oral*

Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Jan;103(1):114-9. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.01.001. Epub 2006 Apr 24.

López-López J, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-Gonzalez J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *J Endod*. 2011 May;37(5):598-601. doi: 10.1016/j.joen.2011.01.002. Epub 2011 Mar 2.

López-López J, Jané-Salas E, Martín-Gonzalez J, Castellanos-Cosano L, Llamas-Carreras JM, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Tobacco smoking and radiographic periapical status: a retrospective case control study. *J Endod*. 2012 May;38(5):584-8. doi: 10.1016/j.joen.2012.02.011. Epub 2012 Mar 23.

Lupi-Pegurier L, Bertrand MF, Muller-Bolla M, Rocca JP, Bolla M. Periapical status, prevalence and quality of endodontic treatment in an adult French population. *Int Endod J*. 2002 Aug;35(8):690-7. doi: 10.1046/j.1365-2591.2002.00547.x.

Markitziu A, Heling I. Endodontic treatment of patients who have undergone irradiation of the head and neck. A longitudinal follow-up of eleven endodontically treated teeth. *Oral Surg*. 1981 Sep;52(3):294-8. doi: 10.1016/0030-4220(81)90269-3.

Marotta PS, Fontes TV, Armada L, Lima KC, Rôças IN, Siqueira JF. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *J Endod*. 2012 Mar;38(3):297-300. doi: 10.1016/j.joen.2011.11.001. Epub 2011 Dec 22.

Marques MD, Moreira B, Eriksen HM. Prevalence of apical periodontitis and results of endodontic treatment in an adult Portuguese population. *Int Endod J*. 1998 May;31(3):161-5. doi: 10.1046/j.1365-2591.1998.00136.x.

Marsh PD. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community lifestyle. *J Clin Periodontol*. 2005;32(suppl 6):7-15. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00790.x.

Marta, GN. Quimioterapia de indução seguida de cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante para pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral: revisão sistemática e metanálise. 2015 [tese] [Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2015 [citado 10 jun. 2020]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-11012016-154920/publico/GustavoNaderMarta.pdf>.

Marx R. Osteoradionecrosis: a new concept in the pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*. 1983 May;41(5):283-8. doi: 10.1016/0278-2391(83)90294-x.

Masood F, Katz JO, Hardman PK, Glaros AG, Spencer P. Comparison of panoramic radiography in the detection of simulated osteophytic lesions of the mandibular condyle. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 May;93(5):626-631. doi: 10.1067/moe.2002.121704.

Matson JE, Patterson SS, Kafrawy AH, Hoknback NR, Shidnia H. Effect of cobalt-60 radiation on response to endodontic therapy in monkeys. *Cancer.* 1978 Dec;42(6):2581-90. doi: 10.1002/1097-0142(197812)42:6<2581::aid-cncr2820420611>3.0.co;2-3.

Mc Caul LK. Oral and Dental Management for Head and Neck Cancer Patients Treated by Chemotherapy and Radiotherapy. *Dent Update.* 2012 Mar;39(2):135-8. doi: 10.12968/denu.2012.39.2.135.

Meirinhos J, Martins JNR, Pereira B, Baruwa A, Gouveia J, Quaresma SA, Monroe A, Ginjeira A. Prevalence of apical periodontitis and its association with previous root canal treatment, root canal filling length and type of coronal restoration - a cross-sectional study. *Int Endod J.* 2020 Apr;53(4):573-84. doi: 10.1111/iej.13256. Epub 2019 Dec 15.

Messing M, Souza LC, Cavalla F, Kookal KK, Rizzo G, Walji M, Silva R, Letra A. Investigation potential correlations between endodontic pathology and cardiovascular diseases using epidemiological and genetic approaches. *J Endod.* 2019 Feb;45(2):104-110. doi: 10.1016/j.joen.2018.10.014. Epub 2019 Jan 17.

Metzger Z, Abramovitz I, Bergenholtz G. Apical periodontitis. In: editado por Claes Reit, Gunnar Bergenholtz, Preben Horsted-Bindslev. *Textbook of Endodontology.* Nova Jersey, Estados Unidos: Wiley-Blackwell;2013. p.113-127.

Ministério da Saúde [homepage on internet]. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); 2015 [citado 17 nov. 2018]. Disponível em: <http://santacasadermatoazulay.com.br/wp-content/uploads/2017/06/estimativa-2016-v11.pdf>.

Ministério da Saúde [homepage on internet]. Brasília: Ministério da Saúde (Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Especializada); 2006. [citado 17 nov. 2018]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/12/coagulopatias.pdf>.

Molander B, Ahlqvist M, Gröndahl H-G. Image quality in panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol.* 1995a;24(1):17-22.

Molander B, Ahlqwist M, Gröndahl H-G. Panoramic and restrictive intraoral radiography in comprehensive oral radiographic diagnosis. *Eur J Oral Sci.* 1995b;103(4):191–198.

Möller AJ, Fabricius L, Dahlén G, Ohman AE, Heyden G. Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. *Scand J Dent Res.* 1981;896):475-84.

Molven O, Halse A, Fristad I, Mac-Donald-Jankowski D. Periapical changes following root-canal treatment observed 20–27 years postoperatively. *Int Endod J.* 2002;35(9):784–90.

Monroe DM, Mackman N, Hoffman M. Wound healing in haemophilia B mice and low tissue factor mice. *Thromb Res.* 2010;125(suppl.1):S74-7.

Montgomery S. Endodontic complications in an irradiated patient. *J Endod.* 1977;3(7):277-9.

Muhammed AH, Manson-Hing LR. A comparison of panoramic and intraoral radiographic surveys in evaluating a dental clinic population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982;54(1):108-17.

Mukhaimer R, Hussein Emad, Orafi Ibtesam. Prevalence of apical periodontitis and quality of root canal treatment in an adult Palestinian sub-population. *The Saudi Dental J.* 2012;24(3-4):149-55.

Munson MA, Pitt-Ford T, Chong B, Weightman A, Wade WG. Molecular and cultural analysis of the microflora associated with endodontic infections. *J Dent Res.* 2002 Nov;81(11):761-6. doi: 10.1177/0810761.

Murdoch-Kinch CA, Zwetchkenbaum S. Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy. *J Mich Dent Assoc.* 2011 Jul;93(7):28-37.

Nair, PNR. Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. *Periodontol* 2000. 1997; 13(1):121-48. doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00098.x.

Nair PNR. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004 Nov;15(6):348-81. doi: 10.1177/154411130401500604.

Nakamura, VC. Influência da irrigação ultrassônica passiva na redução de bactérias e endotoxinas dos canais radiculares: um estudo clínico randomizado. 2014 [tese] [Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2014 [citado 23 abr. 2018]. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/23/23145/tde-19022015-154527/publico/VitorCesarNakamuraVersaoCorrigida.pdf>.

Nickens GE, Patterson SS, El-Kafrawy AH, Hornback NB. Effect of cobalt-60 radiation on the pulp restored teeth. *J Am Dent Assoc*. 1977 Apr;94(4):701-4. doi: 10.14219/jada.archive.1977.0349.

Odesjö B, Hellden L, Salonen L, Langeland K. Prevalence of previous endodontic treatment, technical standard and occurrence of periapical lesions in a randomly selected adult, general population. *Endod Dent Traumatol*. 1990 Dec;6(6):265-72. doi: 10.1111/j.1600-9657.1990.tb00430.x.

Oliveira BP, Câmara AC, Aguiar CM. Prevalence of Asymptomatic Apical Peridontitis and its association with coronary artery disease in brazilian subpopulation. *Acta Stomatol Croat*. 2017 Jun;51(2):106-12. doi: 10.15644/asc51/2/3.

Ordinolla-Zapata R, Bramante CM, Duarte MHD, Fernandes LMPSR, Camargo RJ, Moraes IG et al. The influence of cone-beam computed tomography and periapical radiographic evaluation on the assessment of periapical bone destruction in dog's teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Aug;112(2):272-9. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.01.031. Epub 2011 May 6.

Organização Mundial da Saúde. CID-10 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1997a. v.1.

Organização Mundial da Saúde. CID-10 Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. São Paulo: Universidade de São Paulo, 1997b. v.2.

Organização Mundial da Saúde. CID-O Classificação internacional de doenças para oncologia. 2ª ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 1978.

Organização Mundial da Saúde. CID-O Classificação internacional de doenças para oncologia. 3ª ed. São Paulo: Fundação Oncocentro de São Paulo, 2005.

Orstavik D, Kerekes K, Eriksen HM. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol*. 1986 Feb;*2*(1):20-34. doi: 10.1111/j.1600-9657.1986.tb00119.x.

Paredes-Vieyra J, Enriquez FJJ. Success rate of single- versus two-visit root canal treatment of teeth with apical periodontitis: a randomized controlled trial. *J Endod*. 2012 Sep;*38*(9):1164-9. doi: 10.1016/j.joen.2012.05.021. Epub 2012 Jul 26.

Patel S, Wilson R, Dawood A, Mannocci F. The detection of periapical pathosis using periapical radiography and cone beam computed tomography - part 1: pre-operative status. *Int Endod J*. 2012 Aug;*45*(8):702-10. doi: 10.1111/j.1365-2591.2011.01989.x. Epub 2011 Dec 21.

Patho.org [homepage on internet]. Brasília: Organização Pan-Americana de Saúde; 2017 [citado 30 mar. 2020]. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096.

Peters LB, Lindeboom JA, Elst ME, Wesselinck PR. Prevalence of apical periodontitis relative to endodontic treatment in an adult Dutch population: a repeated cross-sectional study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Apr;*111*(4):523-58. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.10.035. Epub 2011 Feb 3.

Peters CI, Peters AO. Cone beam computed tomography and other imaging techniques in the determination of periapical healing. *Endod Topics*. 2012;*26*(1):57-75. doi: 10.1111/etp.12021

Petersson K, Petersson A, Olsson B, Hakansson J, Wennberg A. Technical quality of root fillings in an adult Swedish population. *Endod Dent Traumatol*. 1986 Jun;*2*(3):99-102. doi: 10.1111/j.1600-9657.1986.tb00134.x.

Perterson DE, Jensen SB. Oral complications of nonsurgical cancer therapies: diagnosis and treatment. In: Glick M, editor. *Burket's Oral Medicine*. 12th ed. Shelton: PMPH-USA, Ltd; 2014. p. 201-18.

Pinheiro ET, Gomes BP, Ferraz CC, Sousa EL, Teixeira FB, Souza-Filho FJ. Microorganisms from canals of root-filled teeth with periapical lesions. *Int Endod J*. 2003 Jan;*36*(1):1-11. doi: 10.1046/j.1365-2591.2003.00603.x.

Piras V, Usai P, Mezzena S, Susnik M, Ideo F, Schirru E et al. Prevalence of apical periodontitis in patients with inflammatory bowel diseases: a retrospective clinical study. *J Endod*. 2017 Mar;43(3):389-94. doi: 10.1016/j.joen.2016.11.004.

Pow EH, McMillan AS, Leung WK, Kwong DL, Wong MC. Oral health condition in southern Chinese after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: extent and nature of the problem. *Oral Dis*. 2003 Jul;9(4):196–202. doi: 10.1034/j.1601-0825.2003.02924.x.

Ribeiro ACP, Lopes MA, Brandão TB, Santos-Silva AR. Clustering of oral symptoms versus radiation-induced apical periodontitis. *Clin Oral Invest*. 2013;17:337. doi: 10.1007/s00784-012-0896-9.

Ricucci D; Siqueira JF Jr. Biofilms and apical periodontitis: study of prevalence and association with clinical and histopathologic findings. *J Endod*. 2010 Aug;36(8):1277-88. doi: 10.1016/j.joen.2010.04.007. Epub 2010 Jun 14.

Ridao-Sacie C, Segura-Egea JJ, Fernandez-Palacín A, Bullón-Fernández A, Ríos-Santos JV. Radiological assessment of periapical status using the periapical index (PAI): comparison of periapical radiography and digital panoramic radiography. *Int Endod J*. 2007 Jun;40(6):433-40. doi: 10.1111/j.1365-2591.2007.01233.x. Epub 2007 Apr 19.

Rietschel ET, Brade H. Bacterial-Endotoxins. *Sci Am*. 1992 Aug;267(2):54-61. doi: 10.1038/scientificamerican0892-54.

Rôças IN, Siqueira JF, Del Aguila CA, Provenzano JC, Guilherme BPS, Gonçalves LS. Polymorphism of the CD14 and TLR4 genes and post-treatment apical periodontitis. *J Endod*. 2014 Feb;40(2):168-72. doi: 10.1016/j.joen.2013.10.006. Epub 2013 Nov 13.

Romão Junior, JE. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol [Internet]*. 2004 Ago [citado 20 abr. 2020];26(3 suppl.1). Disponível em: https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n3s1a02.pdf.

Rosenberg SW. Chronic dental complications. *NCI Monogr* 1990 Dec;9:173-8.

Safavi KE, Nichols FC. Alteration of biological properties of bacterial lipopolysaccharide by calcium hydroxide treatment. *J Endod*. 1994 Mar;20(3):127-9. doi: 10.1016/S0099-2399(06)80057-9.

Safavi KE, Nichols FC. Effect of calcium hydroxide on bacterial lipopolysaccharide. *J Endod*. 1993 Feb;19(2):76-8. doi: 10.1016/S0099-2399(06)81199-4.

Schiodt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. *Support Care Cancer*. 2002 Jan;10(1):40-3. doi: 10.1007/s005200100284.

Segura-Egea JJ, Jiménez-Pinzó A, Ríos-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *Int Endod J*. 2005 Aug;38(8):564-69. doi: 10.1111/j.1365-2591.2005.00996.x.

Segura-Egea JJ, Martín-González J, Castellanos-Cosano L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*. 2015 Oct;48(10):933-51. doi: 10.1111/iej.12507. Epub 2015 Aug 3.

Seto BG, Beumer J III, Kagawa T, Klokkevold P, Wolinsky L. Analysis of endodontic therapy in patients irradiated for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985 Nov;60(5):540-5. doi: 10.1016/0030-4220(85)90245-2.

Shenoy VK, Shenoy KK, Shetty P. Management of oral health in patients irradiated for head and neck cancer: a review. *Kathmandu Univ Med J*. Jan-Mar 2007;5(1):117-20.

Siqueira JF. Periapical actinomycosis and infection with *Propionobacterium propionicum*. *Endod Topics* [Internet]. 2003 [citado 20 mai. 2019];6(1). Disponível em:file:///C:/Users/willi/Desktop/DOUTORADO%201/siqueira2003%20(1).pdf.

Siqueira JF Jr. *Treatment of endodontic infections*. London: Quintessence Publishing; 2011.

Siqueira JF Jr, Guimarães-Pinto T, Rôças IN. Effects of chemomechanical preparation with 2.5% sodium hypochlorite and intracanal medication with calcium hydroxide on cultivable bacteria in infected root canals. *J Endod*. 2007 Jul;33(7):800-5. doi: 10.1016/j.joen.2006.11.023.

Siqueira Junior JF, Rôças IN. Diversity of endodontic microbiota revisited. *J Dent Res*. 2009 Nov;88(11):969-81. doi: 10.1177/0022034509346549.

Siqueira Junior JF, Rôças IN. Exploiting molecular methods to explore endodontic infections: Part 2 - Redefining the endodontic microbiota. *J Endod.* 2005 Jul;31(7):488-98. doi: 10.1097/01.don.0000157990.86638.49.

Siqueira JF, Rôças IN. Present status and future directions in endodontic microbiology: Endodontic microbiology: present and future. *Endod Topics.* 2014;30(1):3-22. doi: 10.1111/etp.12060.

Sociedade Europeia de Endodontia. Quality guidelines for Endodontic. Treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. *Int Endod J.*;2006 Dec;39(12):921-930. doi: 10.1111/j.1365-2591.2006.01180.x.

Sombol H, Pelargidou M, Lucas VS, Gelbier MJ, Mason C, Roberts GJ. Dental health indices and caries-related microflora in children with severe haemophilia. *Haemophilia.* 2001 Sep;7(5):468-74. doi: 10.1046/j.1365-2516.2001.00536.x.

Song M, Kim HC, Lee W, Kim E. Analysis of the cause of failure in nonsurgical endodontic treatment by microscopic inspection during endodontic microsurgery. *J Endod.* 2011 Nov;37(11):1516-9. doi: 10.1016/j.joen.2011.06.032. Epub 2011 Aug 19.

Strindberg LZ. The dependence of the results of pulp therapy on certain factors. *Acta Odontol Scand.* 1956;14(suppl 21):1-75.

Sunay H, Tanalp J, Dikbas I, Bayirli G. Cross-sectional evaluation of the periapical status and quality of root canal treatment in a selected population of urban Turkish adults. *Int Endod J*. 2007 Feb;40(2):139-15. doi: 10.1111/j.1365-2591.2007.01217.x.

Sundqvist G. Ecology of the root canal flora. *J Endod*. 1992 Sep;18(9):427-30. doi: 10.1016/S0099-2399(06)80842-3.

Sundqvist G. Bacteriological studies of necrotic pulps [dissertação][Internet]. Umea, Swedenn: University of Umea; 1976 [citado 15 mai. 2020]. Disponível em: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:719968/FULLTEXT02.pdf>.

Sundqvist G, Figdor D, Persson S, Sjögren U. Microbiologic analyses of teeth with failed endodontic treatment and outcome of conservative re-treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Jan;85(1):86-93. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90404-8.

Tabassum S, Khan FR. Failure of endodontic treatment: The usual suspects. *Eur J Dent*. Jan-Mar 2016;10(1):144-7. doi: 10.4103/1305-7456.175682.

Tanomaru M, Lima RKP, Nakazone PA, Tanomaru JMG. Use of computerized tomography for diagnosis and follow-up after endodontic surgery: clinical case report with 8 years of follow-up. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010 Apr;109(4):629-33. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.08.048.

Tercas AG, Oliveira AEF, Lopes FF, Filho EMM. Radiographic study of the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in the adult population of São Luis, MA, Brazil. *J Appl Oral Sci*. 2006 Jun;14(3):183-7. doi: 10.1590/s1678-77572006000300007.

Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000 Oct;58(10):1088-93. doi: 10.1053/joms.2000.9562.

Tolentino ES, Centurion BS, Ferreira LHC, Souza AP, Damante JH, Rubira-Bullen IF. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. *J Appl Oral Sci*. 2011 Oct;19(5):448-54. doi: 10.1590/s1678-77572011000500003.

Toure B, Kane AW, Sarr M, Ngom CTH, Boucher Y. Prevalence and technical quality of root fillings in Dakar, Senegal. *Int Endod J*. 2008 Jan;41(1):41-9. doi: 10.1111/j.1365-2591.2007.01305.x. Epub 2007 Nov 12.

Tronstad L, Asbjørnsen K, Døving L, Pedersen I, Eriksen HM. Influence of coronal restorations on the periapical health of endodontically treated teeth. *Endod Dent Traumatol*. 2000 Oct;16(5):218-21. doi: 10.1034/j.1600-9657.2000.016005218.x.

Tsuneishi M, Yamamoto R, Yamanaka R, Tamaki N, Sakamoto T, Tsuji K, Watanabe T. Radiographic evaluation of periapical status and prevalence of endodontic treatment in an adult Japanese population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Nov;100(5):631-5. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.029.

Tymchuk CN, Hartiala J, Patel PI, Mehrabian M, Allayee H. Nonconventional genetic risk factors for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2006 May;8(3):184-92. doi: 10.1007/s11883-006-0072-2.

Tyndal DA, Rathore S. Cone-beam CT diagnostic applications: caries, periodontal bone assessment, and endodontic applications. *Den Clin North Am*. 2008 Oct;52(4):825-41. doi: 10.1016/j.cden.2008.05.002.

Vera J, Siqueira JF, Ricucci D, Loghin S, Fernandez N, Flores B, Cruz AG. One- versus two-visit endodontic treatment of teeth with apical periodontitis: a histobacteriologic study. *J Endod*. 2012 Aug;38(8):1040-52. doi: 10.1016/j.joen.2012.04.010. Epub 2012 Jun 12.

Vernillo AT. Diabetes mellitus: relevance to dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Mar;91(3):263-70. doi: 10.1067/moe.2001.114002.

Vier-Pelisser FV, Figueiredo MA, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Cherubini K, Braga Filho A, Figueiredo JAP. The effect of head fractionated teletherapy on pulp tissue. *Int Endod J*. 2007 Nov;40(11):859-65. doi: 10.1111/j.1365-2591.2007.01294.x.

Vissink A, Jansma J, Spijkervet F, Burlage F, Coppes R. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):199-212. doi: 10.1177/154411130301400305.

World Gastroenterology Organisation [homepage on internet]. Wisconsin: WGO; 2015 [citado 30 mar. 2020]. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-portuguese-2015.pdf>.

Zehnder M. Root Canal Irrigants. *J Endod*. 2006 May;32(5):389-98. doi: 10.1016/j.joen.2005.09.014.

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do estudo: Prevalência de periodontite apical em pacientes com câncer de cabeça e pescoço

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Giulio Gavini e Aline Gouvêa de Lima

Instituição/Departamento: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo/Departamento de Dentística

Telefone para contato: (13)99747-2307

Local da coleta de dados: Hospital Heliópolis e Universidade Santa Cecília

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Prevalência de periodontite apical em pacientes com câncer de cabeça e pescoço” que tem como objetivo avaliar o número total de casos da periodontite apical, uma lesão que ocorre no final da raiz do dente, em um determinado grupo de pacientes com câncer de cabeça e pescoço e comparar esse dado a outro grupo de pacientes que não apresentam câncer de cabeça e pescoço.

A pesquisa será realizada no Hospital Heliópolis para o grupo de pacientes com câncer de cabeça e pescoço e na Faculdade de Odontologia da Universidade Santa Cecília para o grupo de pacientes que não apresentam câncer de cabeça e pescoço. As radiografias panorâmicas e os prontuários dos pacientes serão analisados, mediante prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas e do consentimento livre informado dos pacientes. As radiografias serão examinadas por 2 avaliadores experientes e os dados analisados e submetidos à análise estatística.

Não há riscos neste estudo, uma vez que não realizaremos nenhum procedimento nos pacientes.

O benefício ao participante da pesquisa será ajudar os profissionais de saúde a conhecerem o número total de casos dessa lesão, chamada periodontite apical, neste grupo de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Dado este de extrema importância, uma vez que se trata de uma infecção que atinge o canal do dente, que pode facilitar ao paciente com câncer de cabeça e pescoço outras complicações durante e após o tratamento oncológico.

Rubrica Participante da Pesquisa _____

Rubrica Pesquisadores Responsáveis _____

Aos participantes dessa pesquisa são assegurados:

- Ressarcimento de todos os gastos relacionados à participação da pesquisa
- Acesso aos resultados do exame radiográfico
- Os dados fornecidos serão confidenciais
- Liberdade de retirada do Consentimento sem penalização por parte dos pesquisadores
- Liberdade de recusar a participar do estudo sem penalização por parte dos pesquisadores responsáveis
- Liberdade de desistir de participar do estudo.

A pesquisadora responsável, Aline Gouvêa de Lima, poderá ser encontrada no telefone (13)99747-2307, ou na Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

CEP-FOUSP. Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia. Av. Lineu Prestes 2227, 05508-000 São Paulo, telefone (11) 30917960 ou pelo e-mail cepfo@usp.br. O horário de atendimento ao público e pesquisadores é de segunda a sexta-feira das 9 às 12hs e das 14 às 16hs (excesso em feriados e recesso universitário). O Comitê é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. (Resolução CNS nº466 de 2012).

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unifesp - R. Professor Francisco de Castro, 55 - VI. Clementino - São Paulo/SP - CEP: 04020-050., 5571-1062, FAX:5539-7162 ; E-mail: cep@unifesp.edu.br

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo uma do participante da pesquisa e outra dos pesquisadores responsáveis.

Após ler estas informações e de ter minhas dúvidas suficientemente esclarecidas pelo pesquisador concordo em participar de forma voluntária deste estudo.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Rubrica Participante da Pesquisa _____

Rubrica Pesquisadores Responsáveis _____

Nome do Participante da Pesquisa: _____

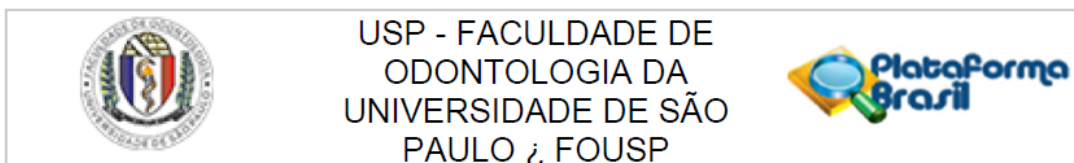
Endereço: _____

Telefone: (_____) _____

Assinatura do Participante da Pesquisa: _____

Assinatura do Pesquisador Responsável: _____

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE PERIODONTITE APICAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Pesquisador: ALINE GOUVEA DE LIMA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 14498619.0.0000.0075

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo - Faculdade de Odontologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.487.715

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo retrospectivo, em que serão analisados os prontuários e radiografias panorâmicas de todos os pacientes com CCP encaminhados ao serviço de Odontologia do Hospital Heliópolis (São Paulo) desde o ano de 2015 até a presente data com o propósito de estudar protocolos endodônticos e a prevalência de periodontite apical (PA). Para o grupo controle serão analisados prontuários e radiografias panorâmicas por período correspondente ao do grupo experimental no serviço de Radiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Santa Cecília (UNISANTA-Santos).

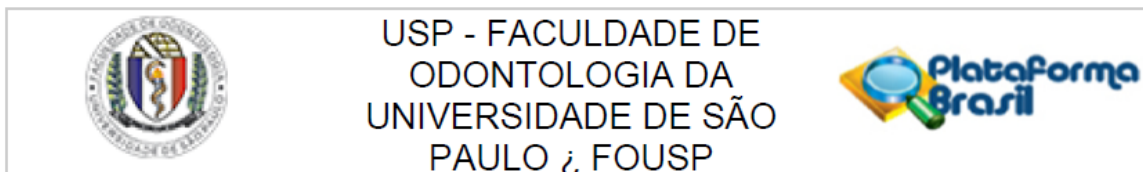
Objetivo da Pesquisa:

Tendo-se em conta que os pacientes com CCP portadores de Periodontite Apical submetidos à radioterapia (RT) e/ou quimioterapia (QT) sem o devido tratamento endodôntico ou exodontia prévia, podem apresentar sérias complicações inerentes à presença da PA, como abscessos durante à terapia oncológica ou, até mesmo, aparecimento de osteorradionecrose após a RT, considera-se importante avaliar a prevalência de PA nestes pacientes a fim de fornecer, não só aos cirurgiões-dentistas, como a todos os profissionais da saúde, mais informações a respeito desta condição.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Tratando-se da análise de dados secundários em prontuário, os riscos podem ser considerados

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br



Continuação do Parecer: 3.487.715

mínimos para os participantes devendo ser observados os cuidados pertinentes para a total manutenção da confidencialidade dos mesmos. Os participantes no plano individual não terão benefícios próprios. Compreende-se que a pesquisa contribui para a área do conhecimento

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

termos de apresentação obrigatória presentes e em conformidade (Autorização do Hospital Heliópolis; Autorização Unisanta; Folha de Rosto, Projeto detalhado e informações básicas)

Recomendações:

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP-FOUSP relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final, utilizando-se da opção "Enviar Notificação" (descrita no Manual "Submeter Notificação", disponível na Central de Suporte - canto superior direito do site www.saude.gov.br/plataformabrasil).

Qualquer alteração no projeto original deve ser apresentada "emenda" a este CEP, de forma objetiva e com justificativas para nova apreciação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1336742.pdf	26/06/2019 11:27:36		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_pesquisa_prevalencia_pa.doc	26/06/2019 11:27:02	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito
Outros	Autorizacao_Hospital_Heliopolis.jpg	26/05/2019 12:08:22	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	29/04/2019 16:03:16	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	justificativaausenciatcle.pdf	17/04/2019 14:35:38	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 05.508-900
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)3091-7960 **Fax:** (11)3091-7814 **E-mail:** cepfo@usp.br



USP - FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO & FOUSP



Continuação do Parecer: 3.487.715

Ausência	justificativaausenciatcle.pdf	17/04/2019 14:35:38	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito
Outros	Autorizacao_Unisanta.pdf	16/04/2019 01:18:04	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 06 de Agosto de 2019

Assinado por:
Alyne Simões Gonçalves
(Coordenador(a))

Endereço: Av Prof Lineu Prestes 2227

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 05.508-900

UF: SP

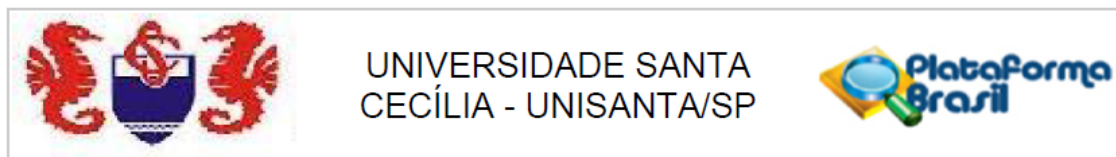
Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-7960

Fax: (11)3091-7814

E-mail: cepfo@usp.br

ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Santa Cecília



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE PERIODONTITE APICAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Pesquisador: ALINE GOUVEA DE LIMA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 14498619.0.3002.5513

Instituição Proponente: INSTITUTO SUPERIOR DE EDUCACAO SANTA CECILIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.535.777

Apresentação do Projeto:

O número de novos casos de câncer de cabeça e pescoço (CCP) tem crescido progressivamente nos últimos anos. Embora tal crescimento seja alarmante, a literatura pouco explora este grupo de pacientes no que diz respeito aos protocolos de tratamento endodôntico; assim como ainda não houve a preocupação em estudar a prevalência de periodontite apical (PA) nestes pacientes na população brasileira. Sabe-se que os pacientes com CCP portadores de PA submetidos à radioterapia (RT) e/ou quimioterapia (QT) sem o devido tratamento endodôntico ou exodontia prévia, podem apresentar sérias complicações inerentes à presença da PA, como abscessos durante à terapia oncológica ou, até mesmo, aparecimento de osteorradionecrose após a RT. Assim, os pesquisadores julgam importante avaliar a prevalência de PA nos pacientes com diagnóstico de CCP, a fim de fornecer, não só aos cirurgiões-dentistas, como a todos os profissionais da saúde, mais informações a respeito desta condição.

Objetivo da Pesquisa:

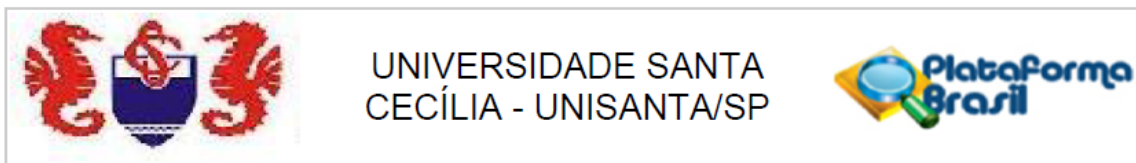
Avaliar a prevalência de PA em pacientes com CCP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: mínimos, pois se trata de avaliação de prontuários.

Benefícios:

Endereço: Rua Oswaldo Cruz, 277 - Bloco M, 1. andar, sala M122			
Bairro: Boqueirão		CEP: 11.045-120	
UF: SP	Município: SANTOS		
Telefone: (13)3202-7100	Fax: (13)3234-5297	E-mail: cepesquisa@unisanta.br	



Continuação do Parecer: 3.535.777

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de projeto de doutorado a ser desenvolvida pela Dra Aline Gouvêa de Lima, sob orientação do prof. Dr. Giulio Gavini.

Trata-se de um estudo retrospectivo, em que serão analisadas as radiografias panorâmicas de pacientes com CCP (grupo experimental) do serviço de Odontologia do Hospital Heliópolis e para o grupo controle serão analisadas radiografias panorâmicas no serviço de Radiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Santa Cecília, mediante prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas. Todas as radiografias do grupo experimental serão examinadas por 2 avaliadores experientes. As imagens serão classificadas em 3 categorias: normal, alterada ou incerta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória contemplaram a Resolução CNS 466/12.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Este relator recomenda a aprovação do projeto da instituição co-participante em tela.

Considerações Finais a critério do CEP:

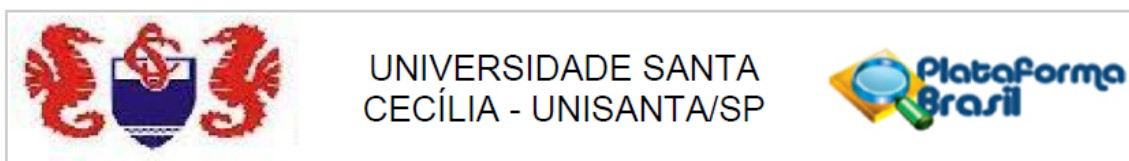
O pesquisador deverá desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deverá ser justificada e somente ser realizada após análise das razões de descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deverá aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo deverão ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP-UNISANTA, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e por ocasião do término do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Oswaldo Cruz, 277 - Bloco M, 1. andar, sala M122	
Bairro: Boqueirão	CEP: 11.045-120
UF: SP	Município: SANTOS
Telefone: (13)3202-7100	Fax: (13)3234-5297 E-mail: cepesquisa@unisanta.br



Continuação do Parecer: 3.535.777

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetopesquisaprevalenciapa.doc	26/06/2019 11:27:02	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito
Outros	Autorizacao_Hospital_Heliopolis.jpg	26/05/2019 12:08:22	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativaausenciatcle.pdf	17/04/2019 14:35:38	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito
Outros	Autorizacao_Unisanta.pdf	16/04/2019 01:18:04	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SANTOS, 27 de Agosto de 2019

Assinado por:
Brigitte Rieckmann Martins dos Santos
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Oswaldo Cruz, 277 - Bloco M, 1. andar, sala M122
Bairro: Boqueirão **CEP:** 11.045-120
UF: SP **Município:** SANTOS
Telefone: (13)3202-7100 **Fax:** (13)3234-5297 **E-mail:** cepesquisa@unisanta.br

ANEXO C - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Heliópolis

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA DE PERIODONTITE APICAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**Pesquisador:** ALINE GOUVEA DE LIMA**Área Temática:****Versão:** 2**CAAE:** 14498619.0.3001.5449**Instituição Proponente:** Secretaria da Saúde/Hospital Heliópolis**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:** 3.690.104**Apresentação do Projeto:****Título da Pesquisa:** PREVALÊNCIA DE PERIODONTITE APICAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar a prevalência de PA em pacientes com CCP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos, a não ser algum pequeno risco de divulgação de dados

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

tema relevante e projeto de pesquisa bem descrito

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

após solicitação em parecer anterior, os autores elaboraram um termo de consentimento descrito de maneira clara.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**Endereço:** CONEGO XAVIER, 276 - 10º andar**Bairro:** Sacomã**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**CEP:** 04.231-030**Telefone:** (11)2067-0409**E-mail:** cephheliopolis@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.690.104

não há pendências ou recomendações.

Considerações Finais a critério do CEP:

sem considerações finais

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1409284.pdf	21/10/2019 12:46:21		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermodeConsentimentoLivreEsclarecido.doc	21/10/2019 12:41:39	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito
Outros	autorizacaodiretorheliopolis.pdf	16/08/2019 19:45:38	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetopesquisaprevalenciapa.doc	26/06/2019 11:27:02	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito
Outros	Autorizacao_Hospital_Heliopolis.jpg	26/05/2019 12:08:22	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	justificativaausenciatcle.pdf	17/04/2019 14:35:38	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito
Outros	Autorizacao_Unisanta.pdf	16/04/2019 01:18:04	ALINE GOUVEA DE LIMA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 07 de Novembro de 2019

Assinado por:
Helma Maria Chedid
(Coordenador(a))

Endereço: CONEGO XAVIER , 276 - 10º andar

Bairro: Sacomã

UF: SP

Município: SAO PAULO

CEP: 04.231-030

Telefone: (11)2067-0409

E-mail: cepheliopolis@gmail.com