



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Odontologia

Karem Paula Pinto

**Medicina endodôntica:
associação entre desordens sistêmicas ou hábitos deletérios e a periodontite
apical**

Rio de Janeiro

2022

Karem Paula Pinto

**Medicina endodôntica:
associação entre desordens sistêmicas ou hábitos deletérios e a periodontite apical**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Endodontia

Orientadores: Prof^ª. Dra. Luciana Moura Sassone

Prof. Dr. Emmanuel João Nogueira Leal da Silva

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBB

P659 Pinto, Karem Paula.
Medicina endodôntica: associação entre distúrbios sistêmicos ou hábitos deletérios e a periodontite apical / Karem Paula Pinto – 2022.
91 f.

Orientadores: Luciana Moura Sassone,
Emmanuel João Nogueira Leal da Silva.

Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Faculdade de Odontologia.

1. Alcoolismo. 2. Periodontite periapical. 3. Periodontite periapical – complicações. 4. Microtomografia de raios-X. 5. Tabagismo. I. Sassone, Luciana Moura. II. Silva, Emmanuel João Nogueira Leal da. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Odontologia. IV. Título.

CDU
616.314

Bibliotecária: Diana Amado B. dos Santos CRB/7 6171

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Karem Paula Pinto

**Medicina endodôntica: associação entre desordens sistêmicas ou hábitos deletérios e a
periodontite apical**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Endodontia.

Aprovada em 3 de novembro de 2022.

Orientadores:

Prof.^a Dra. Luciana Moura Sassone

Faculdade de Odontologia – UERJ

Prof. Dr. Emmanuel João Nogueira Leal da Silva

Faculdade de Odontologia – UERJ

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Tatiana Kelly da Silva Fidalgo

Faculdade de Odontologia - UERJ

Prof. Dr. Ricardo Guimarães Fischer

Faculdade de Odontologia - UERJ

Prof. Dr. Cláudio Malizia Alves Ferreira

Faculdade de Odontologia - UERJ

Prof.^a Dra. Carolina Oliveira de Lima

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Henrique Eduardo Oliveira

Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, à minha irmã, e ao Vitor, por todo o amor e apoio nessa jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida, por sempre iluminar o meu caminho e pela força nos momentos mais difíceis.

À minha família, pelos valores transmitidos, por sempre torcerem por mim e me apoiarem. Aos meus pais Rosane e Valter e à minha irmã Kíssila, por toda a dedicação, por todo o amor, por todo o esforço que fizeram pelos meus estudos, por sempre me encorajarem a seguir os meus sonhos e por fazerem, nesses quinze anos que saí de Macaé, a distância parecer sempre menor. Amo muito vocês!

Ao meu amor Vitor, pela cumplicidade, pelo cuidado, pelas conversas, por me acalmar nos momentos de anseio, por me incentivar a conquistar tudo o que eu desejo. Como sempre digo, é uma sorte imensa ter você na minha vida! Que bom que a gente se encontrou. Te amo demais! E junto, ainda ganhei uma segunda família linda. À minha sogra Jaiza, meu cunhado Valter e sua noiva Suelen, agradeço o imenso carinho. Ao meu falecido sogro, não nos encontramos nessa vida, mas tenho certeza que você está olhando por nós. A sua família é um exemplo de amor e cumplicidade.

Aos amigos de longa data, especialmente a Sabrina Smargiassi e o Allan Anderson, por compartilharem as alegrias e tristezas da vida e por estarem sempre ao meu lado. Agora temos mais uma etapa para comemarmos juntos!

Aos meus grandes amigos de faculdade, Adriana Rocha, Felipe Fernandes, Monique Carvalho, Carolina Messias, Janaína Brito, Núbia Blanco, João Carlos Damasceno e Bianca Oliveira, pessoas e dentistas incríveis, com os quais sempre posso contar. Tenho certeza que nossa amizade será para sempre! Nos tornamos uma grande família, que está ficando cada vez maior, agregando mais amor!

Aos meus professores de graduação da UFF, principalmente com os quais tive a sorte de aprender uma endodontia linda: Henrique E. Oliveira, Ana Carolina Maciel, Patrícia Lana, e Gustavo De-Deus. Escolhi trilhar esse caminho graças a vocês, e sou eternamente grata por isso.

Aos meu amigos de mestrado e doutorado, Ana Flávia Barbosa, Miguel Cunha, Carla Mendonça, Estéfano Borgo, Cláudio Malizia, Carolina Lima e Milena Tomaz, por dividirmos as alegrias, conquistas, desesperos e inseguranças nesses últimos cinco anos. Agradeço muito a amizade de vocês e por podermos crescer juntos!

À todos que foram meus professores no Curso de Especialização em Endodontia da UERJ em 2013, pelos valiosos ensinamentos. A minha formação e o meu caminho não teria sido o mesmo sem vocês! Um agradecimento especial ao coordenador do curso, professor Tauby Coutinho, por poder aprender com essa equipe maravilhosa e, recentemente, pela oportunidade de estar lado a lado com vocês. Agradeço também às professoras Georgiana Amaral, Natasha Ajuz e Milena Tomaz, por aprender diariamente com vocês que são um exemplo de amor à profissão!

Ao professor Cláudio Malizia, um dos brilhantes professores que tive na especialização e que tive a sorte de se tornar um grande amigo, além de parceiro nas pesquisas. Agradeço por todo o carinho, por toda ajuda, pelo exemplo de pessoa e profissional incrível que você é!

Ao meu querido orientador professor Emmanuel Silva, por toda a confiança, pelos ensinamentos, pela dedicação, e por todas as críticas e cobranças que me fizeram evoluir, assim como todas as oportunidades que me foram dadas. É um privilégio enorme poder aprender com você!

À minha querida orientadora professora Luciana Sassone, agradeço pelos valiosos ensinamentos, por todo incentivo e força, pelo exemplo de dedicação como professora e coordenadora da pós-graduação *stricto sensu*, não medindo esforços em tornar este curso cada vez melhor!

Tenho uma enorme admiração por vocês, Luciana e Emmanuel. Vocês são minhas maiores inspirações para trilhar este caminho.

Agradeço também a todos que de alguma forma colaboraram para a realização das pesquisas desta tese, pois sem vocês nada seria possível:

À veterinária Jenif Braga e à toda a equipe do LCE. Aos bioteristas Cláudio, Leia e Domingos, agradeço toda a ajuda, tempo disponível, atenção e dedicação nos cuidados com os animais. Deixo também o meu agradecimento aos animais, que tanto contribuem para a nossa ciência!

À professora Carolina Oliveira, pela imensa ajuda com as microtomografias, além de tudo mais que me ensinou durante esse tempo com a sua amizade. Mesmo agora distante, é sempre um prazer poder contar com você! Também deixo os meus agradecimentos ao Laboratório de Instrumentação Nuclear - Coppe/UFRJ, aonde foram realizadas as microtomografias, sob coordenação do professor Ricardo Lopes.

À querida professora Tatiana Fidalgo, por toda a ajuda, pelo carinho e por me ensinar um pouquinho da imensidão que você sabe sobre revisão sistemática, metabólômica, além de tantas outras coisas. Você é incrível!

À técnica do nosso laboratório, Bárbara Coelho, por toda a ajuda. Um pessoa de coração gigante, sempre disponível, inclusive em muitas horas além do expediente, sempre tentando resolver tudo com o maior amor. Muito obrigada!

À FIOCRUZ, pela doação de animais em momentos que precisei, e também pelo suporte com as análises de bioquímica e Luminex. Foi um prazer ver mais de perto um pouquinho do trabalho inovador e incrível que é realizado lá.

Aos alunos de iniciação científica Alexandre Freitas e Caroline Cassimiro, pela imensa dedicação de vocês, pela vontade de aprender, por todo o tempo disponível, até mesmo aos domingos às 5h da manhã quando precisamos. O trabalho não seria o mesmo sem a ajuda de vocês!

Deixo também o meu agradecimento ao professor Ricardo Fisher, diretor da faculdade de Odontologia UERJ, e à todos os professores e funcionários que fazem dela uma instituição linda, séria, comprometida, funcionando a todo vapor, e que ao mesmo tempo entrega a seus alunos um sentimento de casa.

Aos membros da banca examinadora e ao avaliador prévio, agradeço pelo tempo disponível, pela atenção, pelas correções, críticas, esclarecimentos e por todas as sugestões. Vocês acrescentam muito aos nossos trabalhos!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

PINTO, Karem Paula. **Medicina endodôntica**: associação entre desordens sistêmicas ou hábitos deletérios e a periodontite apical. 2022. 91 f. Tese (Doutorado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

A medicina endodôntica estuda a relação bidirecional entre desordens sistêmicas e a periodontite apical. Existe evidência de que tanto a periodontite apical pode influenciar alterações sistêmicas, quanto o oposto. Entretanto, os mecanismos envolvidos nessa relação ainda precisam ser esclarecidos. Buscando avaliar as alterações metabólicas que possam estar envolvidas na associação entre doenças sistêmicas ou hábitos deletérios e a periodontite apical e revisar a literatura existente, a presente tese foi dividida em dois estudos. O estudo 1 avaliou o padrão ósseo periapical e os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, marcadores bioquímicos e metabólitos em ratos submetidos ao consumo crônico de álcool e/ou nicotina e indução de periodontite apical. Para tal, vinte e oito ratos machos Wistar foram distribuídos nos grupos Controle, Álcool, Nicotina e Álcool+Nicotina. Os grupos submetidos ao álcool foram expostos à autoadministração de solução alcoólica a 25% e os grupos submetidos à nicotina receberam injeções intraperitoneais diárias de solução com 0,19 µl de nicotina/mL. As polpas dos primeiros molares inferiores esquerdos foram expostas por 28 dias para indução das lesões periapicais. Após a eutanásia, as mandíbulas foram removidas e o osso periapical foi avaliado por imagens de microtomografia computadorizada. Amostras de sangue foram coletadas e as amostras de soro foram submetidas ao ensaio Luminex para medição de citocinas pró-inflamatórias, análises bioquímicas e metabolômicas. Os grupos submetidos ao consumo de álcool ou nicotina apresentaram padrão ósseo alterado indicando menor densidade óssea e maiores níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α , em relação ao grupo Controle. Também foram observadas diferenças significativas nos níveis de diversos marcadores bioquímicos e metabólitos. A maioria desses parâmetros foi ainda mais alterada no consumo simultâneo de ambas as substâncias, em comparação ao consumo único. O estudo 2 avaliou, através de uma revisão "guarda-chuva", as revisões sistemáticas que avaliam a associação entre periodontite apical e doenças sistêmicas crônicas. A busca sistemática foi realizada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, Scopus, Cochrane, Embase, Web of Science e Open Grey. Foram incluídos nove estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. A ferramenta AMSTAR-2 foi utilizada para avaliação da qualidade de cada revisão sistemática incluída, que mostraram qualidade de evidência de "baixa" a "alta". Observou-se associação positiva entre diabetes e periodontite apical com evidência limitada, nenhuma associação entre HIV e periodontite apical, e associação positiva entre periodontite apical e doença cardiovascular, distúrbios do sangue, doença hepática crônica, osteoporose e doenças autoimunes, com evidência moderada. Com base nos estudos, concluiu-se que desordens sistêmicas podem exacerbar a inflamação na periodontite apical, assim como lesões periapicais podem interferir em doenças sistêmicas. O consumo crônico de álcool ou nicotina tem efeitos prejudiciais sobre a periodontite apical através da alteração de vias metabólicas que levam ao aumento na produção de mediadores pró-inflamatórios, o que se mostrou ainda mais intenso no consumo simultâneo das duas substâncias.

Palavras-chave: Alcoolismo. Medicina endodôntica. Microtomografia de raios-X. Periodontite apical. Tabagismo.

ABSTRACT

PINTO, Karem Paula. **Endodontic medicine**: association between systemic disorders or deleterious habits and apical periodontitis. 2022. 91 f. Tese (Doutorado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

The endodontic medicine assesses the bidirectional relationship between systemic disorders and apical periodontitis. There is evidence that both apical periodontitis can influence systemic changes, as the opposite. However, there is a need to clarify the mechanisms involved in this relationship. This thesis was divided into two studies seeking to evaluate the metabolic alterations that may be involved in the association between systemic disorders or deleterious habits and apical periodontitis and to carefully review the existing literature. The study 1 evaluated the periapical bone pattern and the serum levels of pro-inflammatory cytokines, biochemical markers and metabolites in rats submitted to chronic consumption of alcohol and/or nicotine and induction of apical periodontitis. Twenty-eight male Wistar rats were assigned to Control, Alcohol, Nicotine and Alcohol+Nicotine groups. The groups submitted to alcohol were exposed to self-administration of 25% alcohol solution and the groups submitted to nicotine received daily intraperitoneal injections of a solution with 0.19 µl of nicotine/mL. The pulps of the lower left first molars were exposed for 28 days to induce periapical lesions. After euthanasia, the mandibles were removed and the periapical bone was evaluated by microcomputed tomography images. Blood samples were collected and the serum samples were submitted to Luminex assay for measurement of pro-inflammatory cytokines, biochemical and metabolomic analyses. The groups submitted to alcohol or nicotine consumption showed altered bone patterns indicating lower bone density and higher levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α , in relation to the Control group. Significant differences were also observed in the levels of several biochemical markers and metabolites. Most of these parameters were even more altered in the simultaneous consumption of both substances, compared to the single consumption. The study 2 evaluated the systematic reviews that assessed the association between apical periodontitis and chronic systemic diseases through an umbrella review. A systematic search was performed in PubMed, Virtual Health Library, Scopus, Cochrane Library, Embase, Web of Science and Open Gray databases. Nine studies that met the eligibility criteria were included. The AMSTAR-2 tool was used to assess the quality of each included systematic review, which showed “low” to “high” quality of evidence. There was a positive association between diabetes and apical periodontitis with limited evidence, no association between HIV and apical periodontitis, and a positive association between apical periodontitis and cardiovascular disease, blood disorders, chronic liver disease, osteoporosis and autoimmune diseases with moderate evidence. Based on the studies, it was concluded that systemic disorders can exacerbate inflammation in apical periodontitis, as periapical lesions can interfere with systemic diseases. The chronic consumption of alcohol or nicotine has harmful effects on apical periodontitis through the alteration of metabolic pathways that lead to an increase in the production of pro-inflammatory mediators, which was even more intense in the simultaneous consumption of both substances.

Keywords: Alcoholism. Endodontic medicine. X-Ray microtomography. Apical periodontitis. Smoking.

SUMÁRIO

| | | |
|-----|--|----|
| | CONSIDERAÇÕES INICIAIS | 10 |
| 1 | PROPOSIÇÃO | 14 |
| 2 | DESENVOLVIMENTO | 15 |
| 2.1 | Chronic consumption of alcohol and nicotine affects periapical bone pattern, serum levels of cytokines, biochemical markers, and metabolites in rats with apical periodontitis (Manuscrito) | 15 |
| 2.2 | Association between apical periodontitis and chronic diseases: an umbrella review (Manuscrito) | 46 |
| | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 74 |
| | REFERÊNCIAS | 75 |
| | ANEXO A – Aprovação do Comitê de ética em pesquisa..... | 89 |
| | ANEXO B – Autorização dos coautores do artigo 1..... | 90 |
| | ANEXO C – Autorização dos coautores do artigo 2..... | 91 |

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A periodontite apical é uma doença inflamatória que ocorre como resposta dos tecidos periapicais frente a uma infecção microbiana (KAKEHASHI; STANLEY; FITZGERALD 1965) e atinge aproximadamente 52% da população mundial (TIBÚRCIO-MACHADO et al., 2021). Durante o desenvolvimento da periodontite apical, bactérias patogênicas e produtos bacterianos provenientes da infecção do canal radicular estimulam a produção de mediadores inflamatórios, que penetram nos vasos sanguíneos com o intuito de atrair células de defesa para o local da lesão (ZHANG et al., 2016).

Os principais mediadores pró-inflamatórios secretados pelas células imunes em resposta à infecção periapical são as citocinas (ARAUJO-PIRES et al., 2014), que junto às prostaglandinas, iniciam e regulam os processos inflamatórios no local da lesão, como a ativação e diferenciação de osteoblastos, proliferação de fibroblastos, produção de colágeno e neovascularização (ARAUJO-PIRES et al., 2014).

As principais citocinas envolvidas no desenvolvimento da periodontite apical são a interleucina-1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), encontrados em grande quantidade em áreas de destruição tecidual e reabsorção óssea (GOMES et al., 2013; SINGHAL; RAI 2017). TNF- α e IL-1 β tem papel fundamental no início da resposta inflamatória, ativando a principal via de disseminação de inflamação: o fator nuclear kappa B (NF-kB) (GOMES et al., 2013; GRANET; MIOSSEC 2003). O NF-kB é um complexo proteico que controla funções essenciais como transcrição de DNA, atividade celular e produção de citocinas, e normalmente se encontra inativo no citoplasma de células não-estimuladas, ligado a seu inibidor (BUDUNELI; ATILLA; KUTUKCULER 2001). Diversos fatores relacionados à periodontite apical, como as citocinas pró-inflamatórias, o LPS das bactérias e o estresse oxidativo, podem desencadear a ativação do NF-kB, que leva ao início de uma cascata de sinalização para a produção de outros mediadores de inflamação sistêmica como as citocinas IL-2, IL-6, IL-8, IL-17 e IL-23 (AZUMA et al., 2014; BUDUNELI; ATILLA; KUTUKCULER 2001; CINTRA et al., 2016; GARRIDO et al., 2015; GOMES et al., 2013; NAUFEL et al., 2017; SINGHAL; RAI 2017; ZHANG et al., 2016).

As citocinas IL-2 e IL-6 são secretadas por linfócitos T e são responsáveis por continuar a propagação da resposta inflamatória (AZUMA et al., 2014; FEGHALI; WRIGHT 1997), enquanto a IL-17 é capaz de reativar um processo inflamatório crônico (FEGHALI; WRIGHT 1997; NAUFEL et al., 2017). A IL-23 é fundamental para a produção das células

Th17 que secretam IL-17, a qual por sua vez estimula a produção de IL-8, que efetivamente promove a exacerbação da resposta inflamatória, aumentando a quantidade de neutrófilos e a reabsorção óssea (FEGHALI; WRIGHT 1997; NAUFEL et al., 2017).

Dependendo da extensão e intensidade da resposta inflamatória na periodontite apical, a propagação dessas citocinas através da corrente sanguínea pode contribuir para a exacerbação de uma doença sistêmica pré-existente, atingindo órgãos remotos e afetando a saúde geral do paciente (CINTRA et al., 2018; GOMES et al., 2013; MARTON, 2007; MESSING et al., 2019). No entanto, foi observado em modelo animal que a indução de apenas uma lesão periapical não gera um aumento significativo nos níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias, suficiente para induzir alterações sistêmicas (CINTRA et al., 2016). Todavia, múltiplas lesões periapicais podem levar ao aumento na produção de citocinas a nível sistêmico e interferir no desenvolvimento de doenças como desordens cardiovasculares, hepáticas, diabetes, doenças autoimunes, entre outras (CINTRA et al., 2018; GOMES et al., 2013; SEGURA-EGEA et al., 2015).

Do mesmo modo, desordens sistêmicas de caráter inflamatório podem induzir o aumento da produção de citocinas que contribuem para a exacerbação de uma resposta inflamatória local, resultando em maior destruição tecidual (CINTRA et al., 2018; GOMES et al., 2013; SEGURA-EGEA et al., 2015). Além de intensificar a resposta inflamatória, algumas doenças sistêmicas também afetam a resposta imunológica do paciente, dificultando o controle e a eliminação da infecção (SEGURA-EGEA et al., 2015). Diversos estudos têm mostrado uma maior prevalência de lesões periapicais, lesões periapicais de maior tamanho, retardo no reparo periapical pós-tratamento endodôntico, e pior prognóstico do tratamento endodôntico em pacientes diabéticos, por exemplo (ARYA et al., 2017; SEGURA-EGEA et al., 2015).

Sendo assim, a associação entre desordens sistêmicas e a periodontite apical é um processo bidirecional, já que tanto a periodontite apical pode influenciar alterações sistêmicas, quanto o estado sistêmico do paciente pode afetar o desenvolvimento da periodontite apical. Enquanto a relação entre a periodontite apical e diabetes ou doenças cardiovasculares já é bem estabelecida na literatura científica (CAPLAN et al., 2006; CINTRA et al., 2018; SEGURA-EGEA et al., 2015), diversas outras alterações sistêmicas vêm sendo estudadas. Recentemente, estudos mostraram a influência do consumo crônico de álcool (DALFABRO et al., 2019a, PINTO et al. 2020a) e nicotina (PINTO et al. 2020a) na exacerbação da periodontite apical em ratos, principalmente quando no consumo simultâneo das duas

substâncias (PINTO et al. 2020a), resultando em maior perda óssea periapical e infiltrado inflamatório mais intenso.

O alcoolismo e o tabagismo são desordens reconhecidas como graves problemas de saúde pública, que hoje listam entre as principais causas de morte evitável no mundo, resultando na morte de até 3 milhões de pessoas por ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014; 2017). Tanto o alcoolismo quanto o tabagismo podem desencadear uma série de alterações sistêmicas, afetar a resposta imunológica do paciente e levar ao aumento na produção de mediadores pró-inflamatórios (ACHUR; FREEMAN; VRANA 2010; RYDER et al., 2002). Além disso, o tabagismo compromete a resposta imunológica do paciente, a vascularização dos tecidos, e ativa a produção de uma grande quantidade de prostaglandinas e radicais livres (JOHNSON; SLACH 2001). Todos esses efeitos podem interferir indiretamente no processo de osteoclastogênese, resultando em maior perda óssea.

O álcool e a nicotina, principal constituinte do cigarro, também afetam diretamente a remodelação óssea. O álcool pode ter efeito tóxico sobre os osteoblastos (AMARAL; LUIZ; LEÃO 2008) e induzir a apoptose de osteócitos (MAUREL et al., 2012), enquanto a nicotina interfere na síntese de colágeno prejudicando o reparo tecidual (RAMP; LENZ; GALVIN 1991). Além disso, ambas as substâncias tem efeito na principal via de regulação da osteoclastogênese: a tríade das citocinas RANK (receptor ativador do NF- κ B), RANKL (ligante de RANK) e OPG (osteoprotegerina) (BOYCE; XING 2007).

A ligação de RANKL a RANK induz a ativação dos osteoclastos e a reabsorção óssea (SASAKI et al., 2016). No entanto, essa interação pode ser inibida pelo receptor endógeno OPG, que funciona como um falso ligante para o RANK reduzindo a sua ligação a RANKL, inibindo portanto, a ativação dos osteoclastos (SIMONET et al., 1997). Quando em equilíbrio, essas citocinas matém a remodelação óssea fisiológica. No entanto, desordens sistêmicas podem levar a alterações na produção de RANK, RANKL e OPG na lesão periapical, como observado recentemente em estudos em modelo animal avaliando a associação entre colesterol alto (TAMIYA et al., 2021), consumo crônico de álcool (DAL-FABBRO et al., 2019a, PINTO et al. 2020a), nicotina (PINTO et al. 2020a) ou vinho (DAL-FABBRO et al., 2021) e o desenvolvimento da periodontite apical.

O termo medicina endodôntica tem sido utilizado para definir o estudo dessa relação entre condições sistêmicas e a doença periapical (SEGURA-EGEA et al., 2015). Além de um grande número de estudos primários, diversas revisões têm sido realizadas com o intuito de elucidar essa associação (AMINOSHARIAE et al., 2020; CINTRA et al., 2018; GUPTA et al., 2020; KHALIGHINEJAD et al., 2016; SEGURA-EGEA et al., 2015). Existe evidência

científica que suporta que a periodontite apical tem um papel prejudicial no desenvolvimento e progressão de quadros sistêmicos, assim como desordens sistêmicas interferem no desenvolvimento, progressão e resolução da periodontite apical (AMINOSHARIAE et al., 2020; CINTRA et al., 2018; GUPTA et al., 2020; KHALIGHINEJAD et al., 2016; SEGURAREGEA et al., 2015). Entretanto, os mecanismos envolvidos nessa relação ainda precisam ser esclarecidos (BUI et al., 2019). Para isso, é importante avaliar as alterações metabólicas que possam estar envolvidas na associação entre alterações sistêmicas e o desenvolvimento da periodontite apical, além de revisar a literatura existente.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, D. et al. Correlation of endodontic infection and cytokine expression in patients with systemic diseases: A systematic review of clinical studies. *Endodontology*, [S.l], v. 34, p. 143-150, 2022.
- ACHUR, R.N.; FREEMAN, W.M.; VRANA, K.E. Circulating Cytokines as Biomarkers of Alcohol Abuse and Alcoholism. *Oral Microbiol Immunol.* [S.l], v. 17, p. 331-336, 2002.
- AMARAL, C.S.F.; LUIZ, R.R.; LEÃO, A.T.T. The Relationship Between Alcohol Dependence and Periodontal Disease. *J Periodontol*, [S.l], v. 79, n. 6, p. 993-998, 2008.
- AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J. C. association of functional gene polymorphism with apical periodontitis. *J Endod*, [S.l], v. 41, p. 999–1007, 2015.
- AGLIETTA, M. et al. A 10-year retrospective analysis of marginal bone-level changes around implants in periodontally healthy and periodontally compromised tobacco smokers. *Clin Oral Implants Res*, [S.l], v. 22, p. 47–53, 2010.
- AKRAM, Z, et al. Clinical and radiographic peri-implant parameters and proinflammatory cytokine levels among cigarette smokers, smokeless tobacco users, and nontobacco users. *Clin Implant Dent Relat Res*, [S.l], v. 20, p. 76–81, 2017.
- ALBANDAR, J.M.; SUSIN, C.; HUGHES, F.J. (2018) Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol*, [S.l], v. 45, p. S171–S189, 2018.
- AL-BASHAIREH, A.M. et al. The effect of tobacco smoking on bone mass: an overview of pathophysiologic mechanisms. *J Osteoporos*, [S.l], 1206235, 2018.
- ALDAHAM, S. et al. Smoking Status Effect on Inflammatory Markers in a Randomized Trial of Current and Former Heavy Smokers. *Int J Inflam*, [S.l], v. 2015, p. 1–6, 2015.
- AMINOSHARIAE, A. et al. Association between systemic diseases and endodontic outcome: a systematic review. *J Endod*, [S.l], v. 43, p. 514–519, 2017.
- AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J.C.; FOUAD, A. F. The impact of endodontic infections on the pathogenesis of cardiovascular disease(s): a systematic review with meta-analysis using GRADE. *J Endod*, v. 44, p. 1361–1366.e3, 2018.
- AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J.C.; FOUAD, A. F. The impact of cardiovascular disease and endodontic outcome: a systematic review of longitudinal studies. *Clin Oral Investig*, v. 24, p. 3813–3819, 2020.
- ARABACI, T. et al. Role of nuclear factor kappa-B in phenytoin-induced gingival overgrowth. *Oral Dis*, v. 20, p. 294–300, 2014.

- ARAÚJO-PIRES, A.C. et al. Simultaneous analysis of T helper subsets (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh, Tr1 and Tregs) markers expression in periapical lesions reveals multiple cytokine clusters accountable for lesions activity and inactivity status. *J Appl Oral Sci*, v. 22, p. 336–346, 2014.
- AROMATARIS, E. et al. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc*, v. 13, p. 132–140, 2015.
- ARYA, S. et al. Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. *J Endod*, v. 43, p. 1623–1627, 2017.
- AUSTAH, O.N. et al. Capsaicin-sensitive innervation modulates the development of apical periodontitis. *J Endod*, v. 42, p. 1496–1502, 2016.
- AZUMA, M.M. et al. The role of IL-6 on apical periodontitis: a systematic review. *Int Endod J*, v. 47, p. 615–621, 2014.
- AZUMA, M.M. et al. Omega 3 Fatty Acids Reduce Bone Resorption While Promoting Bone Generation in Rat Apical Periodontitis. *J Endod*, v. 43, p. 970–976, 2017.
- BAJ, J. et al. Magnesium, calcium, potassium, sodium, phosphorus, selenium, zinc, and chromium levels in alcohol use disorder: a review. *J Clin Med*, v. 9, p. 1901, 2020.
- BEAM, H. A.; PARSONS, J. R.; LIN, S.S. The effects of blood glucose control upon fracture healing in the BB Wistar rat with diabetes mellitus. *J Orthop Res*, v. 20, p. 1210–1216, 2002.
- BECKER L.A., OXMAN, A.D. Chapter 22: Overviews of reviews In Higgins, J.P.T., & Green, S. (Eds), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). *The Cochrane Collaboration*, 2011. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org/> Acesso em: 23 jul. 2022.
- BENOWITZ, N.L.; HUKKANEN, J.; JACOB, P 3RD. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*, v. 192, p. 29-60, 2009.
- BERLIN-BRONER, Y.; FEBBRAIO, M.; LEVIN, L. Association between apical periodontitis and cardiovascular diseases: a systematic review of the literature. *Int Endod J*, v. 50, p. 847–859, 2017.
- BERLIN-BRONER, Y., et al. Characterization of a mouse model to study the relationship between apical periodontitis and atherosclerosis. *Int Endod J*, v. 53, p. 812–823, 2020.
- BONUCCI, E.; SILVESTRINI, G.; MOCETTI, P. MC22-33F monoclonal antibody shows unmasked polar head groups of cholinecontaining phospholipids in cartilage and bone. *Eur J Histochem*, v. 41, p. 177–190, 1997.
- BOTERO, J. E., et al. Association between human cytomegalovirus and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*, v. 55, p. 551–558, 2020.
- BOUXSEIN, M.L. et al. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res*, v. 25, p. 1468–1486, 2010.

BOYCE, B.F.; XING, L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther*, v. 9, S1, 2007.

BROSNAN, J.T., BROSNAN, M.E. Creatine metabolism and the urea cycle. *Mol Genet Metab*, v. 100, p. S49–S52, 2010.

BUDUNELI, N.; ATILLA, G.; KUTUKCULER, N. Are inflammatory cytokines potential mediators of phenytoin-induced gingival overgrowth? *Turk J Med Sci*, v. 31, p. 41–44, 2001.

BYRON, K.A.; VARIGOS, G.A.; WOOTTON, A.M. IL-4 production is increased in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol*, v. 95, p. 333–336, 2008.

CABANILLAS-BALSERA, D. et al. Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*, v. 52, p. 297–306, 2019.

CABRERA, D. et al. Association of plasma lipids and polar metabolites with low bone mineral density in singaporean-chinese menopausal women: a pilot study. *Int J Environ Res Public Health*, v. 15, p. 1045, 2018.

CAPLAN, D. J., et al. Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *J Dent Res*, v. 85, p. 996–1000, 2006.

CASTELLANOS-COSANO, L., et al. High prevalence of radiolucent periapical lesions amongst patients with inherited coagulation disorders. *Haemophilia*, v. 19, p. e110–e115, 2013.

CHANG, P-Y. et al. Triglyceride Levels and Fracture Risk in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Clin Endocrinol Metab*, v. 101, p. 3297–3305, 2016.

CHANG, Y-W.; SINGH, K.P. Nicotine-induced oxidative stress contributes to EMT and stemness during neoplastic transformation through epigenetic modifications in human kidney epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, v. 374, p. 65-76, 2019.

CHEN, S. et al. Micro-CT analysis of chronic apical periodontitis induced by several specific pathogens. *Int Endod J*, v. 52, p. 1028-1039, 2019.

CINTRA, L.T.A. et al. Multiple Apical Periodontitis Influences Serum Levels of Cytokines and Nitric Oxide *J Endod*, v. 42, p. 747–751, 2016.

CINTRA, L.; et al. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz Oral Res*, v. 32, p. 66-81, 2018.

CIVITELLI, R. et al. Dietary L-lysine and calcium metabolism in humans. *Nutrition* v. 8, p. 400–405, 1992.

CUPPLES, L.A., et al. Preexisting cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J*, v. 125, p. 863–872, 1993.

DAL-FABBRO, R. et al. Chronic alcohol consumption increases inflammation and osteoclastogenesis in apical periodontitis. *Int Endod J*, v. 52, p. 329-336, 2019a.

- DAL-FABBRO, R. et al. Chronic alcohol consumption changes blood marker profile and bone density in rats with apical periodontitis. *J Investig Clin Dent*, v. 210, p. e12418, 2019b.
- DAL-FABBRO, R. et al. Effects of different alcohol concentrations on the development of apical periodontitis in rats. *Arch Oral Biol*, v. 108, p. 104538, 2019c.
- DAL-FABBRO, R. et al. Effect of red wine or its polyphenols on induced apical periodontitis in rats. *Int Endod J*, v. 54, p. 2276-2289, 2021.
- DAVIES-TUCK, M.L. et al. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. v. 11, p. R181, 2009.
- DEKKER, H. et al. Resorption of the mandibular residual ridge: A micro-CT and histomorphometrical analysis. *Gerodontology* v. 35, p. 221–228, 2018.
- DEKKER, H. et al. Bone microarchitecture and turnover in the irradiated human mandible. *J Craniomaxillofac Surg*, v. 48, p. 733–740, 2020.
- DE LIMA, C.O., et al. Correlation between endodontic infection and periodontal disease and their association with chronic sinusitis: a clinical-tomographic study. *Journal of Endodontics*, v. 43, p. 1978–1983, 2017.
- DE OLIVEIRA, E.P.; BURINI, R.C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr*, v. 4, p. 12, 2012.
- DE OLIVEIRA, L.R. et al. Salivary metabolite fingerprint of type 1 diabetes in young children. *J Proteome Res* v. 15, p. 2491–299, 2016.
- DE PAZ-LUGO, P.; LUPIÁÑEZ, J.Á.; MELÉNDEZ-HEVIA, E. High glycine concentration increases collagen synthesis by articular chondrocytes in vitro: acute glycine deficiency could be an important cause of osteoarthritis. *Amino Acids* v. 50, p. 1357–1365, 2018.
- DESSAUNE NETO, N. et al. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis. *J Appl Oral Sci*, v. 26, p. e20170455, 2018.
- DHOUIB, H. et al. The effect of nicotine and its interaction with ethanol on biochemical parameters, oxidative damage and histological changes in the rat's liver. *IOSR-JESTFT*, v. 8, p. 72-82, 2014.
- DIEZ-RUIZ, A. et al. Bone mineral density, bone turnover markers and cytokines in alcohol-induced cirrhosis. *Alcohol Alcohol* v. 45, p. 427–430, 2010.
- DRUM, D.E.; GOLDMAN, P.A.; JANKOWSKI, C.B. Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse. *Archives of Internal Medicine*, v. 141, p. 477-479, 1981.
- DUAN, P. et al. Gene polymorphisms in the RANKL/RANK/OPG pathway are associated with type 2 Diabetes Mellitus in southern han chinese women. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, v. 20, p. 285–290, 2016.
- DU, D. et al. The metabolomic signatures of alcohol consumption in young adults. *Eur J Prev Cardiol*, v. 27, p. 840–849, 2019.

EBRAHIM, S.H. et al. Blood disorders among women: implications for preconception care. *Am J Prev Med*, v. 38, p. S459–S467, 2010.

EL-NAWAWY, A. Effect of passive smoking on frequency of respiratory illnesses and serum immunoglobulin-E (IgE) and interleukin-4 (IL-4) concentrations in exposed children. *J Trop Pediatr* v. 42, p. 166–169, 1996.

ERIKSSON, A.L. et al. Serum glycine levels are associated with cortical bone properties and fracture risk in men. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 106, p. e5021–e5029, 2021.

FÁBREGA, E. et al. Osteoprotegerin and RANKL in alcoholic liver cirrhosis. *Liver Int* v. 25, p. 305–310, 2005.

FAGGION, C.M.JR.; HUDA F.; WASIAK, J. Use of methodological tools for assessing the quality of studies in periodontology and implant dentistry: a systematic review. *J Clin Periodontol*, v. 41, p. 625–631, 2014.

FEGHALI, C.A.; WRIGHT, T.M. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front. Biosci.* v. 2, p. 12–26, 1997.

FIDALGO, T.K.S. et al. Salivary metabolite signatures of children with and without dental caries lesions. *Metabolomics* v. 9, p. 657–666, 2013.

FIDALGO, T.K.S. et al. Longitudinal evaluation of salivary profile from children with dental caries before and after treatment. *Metabolomics* v. 11, p. 780–785, 2015.

FINI M, et al. Role of obesity, alcohol and smoking on bone health. *Front Biosci*, v. 4, p. 2586–2606, 2012.

FOLLAK, N.; KLÖTING, I.; MERK, H. Influence of diabetic metabolic state on fracture healing in spontaneously diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev*, v. 21, p. 288–296, 2005.

FRAZÃO, D.R. et al. Ethanol binge drinking exposure affects alveolar bone quality and aggravates bone loss in experimentally-induced periodontitis. *PLoS ONE* v.15, p. e0236161, 2020.

FREIRE, M.S. et al. IL-4 absence triggers distinct pathways in apical periodontitis development. *J Proteomics* v. 233, p. 104080, 2021.

FUSAR-POLI, P., RADUA, J. Ten simple rules for conducting umbrella reviews. *Evid Based Ment Health*, v. 21, p. 95–100, 2018.

FUSTER, D.; SAMET, J.H. Alcohol Use in patients with chronic liver disease. *N Engl J Med.*, v. 379, p. 1251–1261, 2018.

GANDHI, A. et al. The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. *Bone*, v. 37, p. 482–490, 2005.

GANRY, O.; BAUDOIN, C.; FARDELLONE, P. Effect of Alcohol Intake on bone Mineral Density in Elderly Women: The EPIDOS Study. *Am J Epidemiol*, v. 151, p. 773–780, 2000.

- GARRIDO, M. et al. C-reactive protein expression. is up-regulated in apical lesions of endodontic origin in association with interleukin-6. *J Endod*, v. 41, p. 464–469, 2015.
- GIANNOPOULOU, C.; KAMMA J.J.; MOMBELLI, A. Effect of inflammation, smoking and stress on gingival crevicular fluid cytokine level. *J Clin Periodontol*, v. 30, p. 145–153, 2003.
- GOMES, M.S. et al. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. *J Endod*, v. 39, p. 1205–1217, 2013.
- GOMES-FILHO, J.E., et al. Effect of raloxifene on periapical lesions in ovariectomized rats. *J Endod*, v. 41, p. 671–675, 2015.
- GONZALEZ-QUINTELA, A. et al. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clin Exp Immunol*, v. 151, p. 42–50, 2007.
- GONZÁLEZ NAVARRO, B.; PINTÓ SALA, X.; JANÉ SALAS, E. Relationship between cardiovascular disease and dental pathology. Systematic review. Relación entre la enfermedad cardiovascular y la afección dental. Revisión sistemática. *Med Clin*, v. 149, p. 211–216, 2017.
- GRANET, C.; MIOSSEC, P. Combination of the proinflammatory cytokines IL-1, TNF- α and IL-17 leads to enhanced expression and additional recruitment of AP-1 family members, Egr-1 and NF- κ B in osteoblast-like cells. *Arthritis Res Ther* v. 5, p. 38, 2003.
- GRØNKJÆR, L.L. et al. Presence and consequence of tooth periapical radiolucency in patients with cirrhosis. *Hepat Med.*, v. 8, p. 97–103, 2016.
- GUPTA, A., et al. Diabetes mellitus and the healing of periapical lesions in root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*, 53, 1472–1484, 2020.
- HAN, B.; TANG, B.; NIMNI, M.E. Combined effects of phosphatidylcholine and demineralized bone matrix on bone induction. *Connect Tissue Res* v. 44, p. 160–166, 2003.
- HEBERLEIN, A. et al. TNF- α and IL-6 serum levels: Neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? *Alcohol* v. 48, p. 671–676, 2014.
- HELENIUS-HIETALA, J., et al. Periodontitis is associated with incident chronic liver disease-A population-based cohort study. *Liver Int.*, v. 39, p. 583–591, 2019.
- HENRY, H.L. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* v. 25, p. 531–541, 2011.
- HOLLAND, R., et al. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. *J Appl Oral Sci.*, v. 25, p. 465–476, 2017.
- HSU, P-C. et al. Metabolomic profiles of current cigarette smokers. *Mol Carcinog*, v. 56, p. 594–606, 2016.
- HU, J. et al. Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. *Nutr Metab* v. 7, p. 47, 2010.

- IGNATOWICZ, E. et al. Exposure to alcohol and tobacco smoke causes oxidative stress in rats. *Pharmacol Rep*, v. 65, p. 906–913, 2013.
- IRIE, M.S. et al. Use of Micro-Computed Tomography for Bone Evaluation in Dentistry. *Braz Dent J* v. 29, p. 227–238, 2018.
- IRIMIA, C. et al. Dysregulated glycine signaling contributes to increased impulsivity during protracted alcohol abstinence. *J Neurosci*, v. 37, p. 1853–1861, 2017.
- JAKOVLJEVIC, A. et al. Association between cardiovascular diseases and apical periodontitis: an umbrella review. *Int Endod J*, v. 53, p. 1374–1386, 2020.
- JAREMEK, M. et al. Alcohol-induced metabolomic differences in humans. *Translational psychiatry*, v. 3, p. e276, 2013.
- JENNINGS, A. et al. Amino acid intakes are associated with bone mineral density and prevalence of low bone mass in women: evidence from discordant monozygotic twins. *J Bone Miner Res*, v. 31, p. 326–335, 2015.
- JENSEN, K. et al. General mechanisms of nicotine-induced fibrogenesis. *FASEB J*, v. 26, p. 4778–4787, 2012.
- JIANG, Y. et al Application of micro-ct assessment of 3-d bone microstructure in preclinical and clinical studies. *J Bone Miner Metab*, v. 23, p. 122–131, 2005.
- JOHNSON, G.K.; SLACH, N.A. Impact of tobacco use on periodontal status. *J Dent Educ*. v. 65, n. 4, p. 313-21, 2001.
- KALLALA, R. et al. The in vitro and in vivo effects of nicotine on bone, bone cells and fracture repair. *Expert Opin Drug Saf*, v. 12, p. 209–233, 2013.
- KAMEDA, T. et al. Estrogen Inhibits Bone Resorption by Directly Inducing Apoptosis of the Bone-resorbing Osteoclasts. *J Exp Med*, v. 186, p. 489–495, 1997.
- KAKEHASHI, S.; STANLEY, H.R.; FITZGERALD, R.J. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. v. 20, p. 340-349.1965.
- KASHANI, K.; ROSNER, M.H.; OSTERMANN, M. Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur J Intern Med*, v. 72, p. 9–14, 2019.
- KHALIGHINEJAD, N. et al. Association between systemic diseases and apical periodontitis. *J Endod*, v. 42, p. 1427–1434, 2016.
- KHALIGHINEJAD, N., et al. Association of end-stage renal disease with radiographically and clinically diagnosed apical periodontitis: a hospital-based study. *J Endod*, v. 43, p. 1438–1441, 2017a.
- KHALIGHINEJAD, N. et al. Apical Periodontitis, a Predictor Variable for Preeclampsia: A Case-control Study. *J Endod*, v. 43, p. 1611–1614, 2017b.

- KIM, J.; AMAR, S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* v. 94, p. 10-21, 2006.
- KIM, J-M. et al. Osteoclast Precursors Display Dynamic Metabolic Shifts toward Accelerated Glucose Metabolism at an Early Stage of RANKL-Stimulated Osteoclast Differentiation. *Cell Physiol Biochem* v. 20, p. 935–946, 2007.
- KIM, M.J. et al. Effect of chronic alcohol ingestion on bone mineral density in males without liver cirrhosis. *Korean J Intern Med*, v. 18, p. 174-180, 2003.
- KIM, N.H., et al. Active and passive smoking and serum total bilirubin in a rural Korean population. *Nicotine Tob Res*, v. 18, p. 572–579, 2015.
- KODAL, J.B. et al. (2018) Smoking reduces plasma bilirubin: Observational and genetic analyses in the Copenhagen General Population Study. *Nicotine Tob Res*, v. 22, p. 104–110.
- LAITINEN, K.; VÄLIMÄKI, M. Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int*, v. 49, p. S70–S73, 1991.
- LAN, C.C. et al. Hyperglycaemic conditions decrease cultured keratinocyte mobility: implications for impaired wound healing in patients with diabetes. *Br J Dermatol.*, v. 159, p. 1103–1115, 2008.
- LEE, J.; COOKE, J.P. The role of nicotine in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* v. 215, p. 281–283, 2011.
- LI, P.; WU, G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth. *Amino Acids* v. 50, p. 29–38, 2018.
- LI, Y.; JIN, X.; MAO, L. Protective effect of catalpol on nicotine-induced injury of alveolar bone and associated underlying mechanisms. *Mol Med Rep*, v. 16, p. 8345-8350, 2017.
- LIEBER, C.S. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Research & Health* v. 27, p. 220-231, 2004.
- LIMA, S.M., et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *Int Endod J*, v. 46, p. 700–709, 2013.
- LIU, Y-F. et al. Micro-computerized tomography analysis of alveolar bone loss in ligature- and nicotine-induced experimental periodontitis in rats. *J. Periodontal Res*, v. 45, p. 714–719, 2010.
- LÖE H. Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 16, p. 329–334, 1993.
- MAIA, C. et al. Binge-like exposure during adolescence induces detrimental effects in alveolar bone that persist in adulthood. *Alcohol Clin Exp Res*, v. 45, p. 56–63, 2021.
- MAKOVEY, J. et al. Association between serum cholesterol and bone mineral density. *Bone* v. 44, p.208–213, 2009.

- MALIK, P. et al. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Alcohol Clin Exp Res*, v. 33, p. 375–381, 2009.
- MARTON, I.J. The influence of chronic apical periodontitis on oral and general health. *Fogorv Sz* v. 100, p. 200–209, 193–199, 2007.
- MARTON, I.J.; KISS, C. Overlapping protective and destructive regulatory pathways in apical periodontitis. *J Endod* v. 40, p. 155–163, 2014.
- MAUREL, D.B. et al. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int*, v. 23, p. 1–16, 2012.
- MAURI-OBRADORS, E. et al. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v. 22, p. e586–e594, 2017.
- MCAULEY, L. et al. Does the inclusion of grey literature influence estimates of intervention effectiveness reported in meta-analyses? *Lancet*, v. 356, p. 1228–1231, 2000.
- MEADE, M.O., RICHARDSON, W.S. Selecting and appraising studies for a systematic review. *Annals of Internal Medicine*, v. 127, p. 531–537, 1997.
- MESSING, M. et al. Investigating Potential Correlations between Endodontic Pathology and Cardiovascular Diseases Using Epidemiological and Genetic Approaches. *J Endod* v. 45, p. 104–110, 2019.
- MOHER, D., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, v. 339, p. b2535, 2009.
- MOLANDER, A. et al. Involvement of accumbal glycine receptors in the regulation of voluntary ethanol intake in the rat. *Alcohol Clin Exp Res*, 29, p. 38–45, 2005.
- MOLANDER, A. et al. The glycine reuptake inhibitor Org 25935 decreases ethanol intake and preference in male wistar rats. *Alcohol Alcohol* v. 42, p. 11–18, 2007.
- MOURA, H.F. et al. Inflammatory cytokines and alcohol use disorder: systematic review and meta-analysis. *Braz J Psychiatry*, Online ahead of print, 2022.
- MULLER, D.C. et al. Metabolomics using GC-TOF-MS followed by subsequent GC-FID and HILIC-MS/MS analysis revealed significantly altered fatty acid and phospholipid species profiles in plasma of smokers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, v. 966, p. 117–126, 2014.
- NAGENDRABABU, V. et al. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review. *Int Endod J*, v. 53, p. 455–466, 2020.
- NAIR P.N. Pathogenesis of apical periodontitis and the causes of endodontic failures. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, v. 15, p. 348–381, 2004.
- NAIR, P.N.R. On the causes of persistent apical periodontitis: a review. *Int Endod J*, v. 39, p. 249–281, 2006.

- NAKAMURA, T. et al. Estrogen Prevents Bone Loss via Estrogen Receptor α and Induction of Fas Ligand in Osteoclasts. *Cell*, v. 130, p. 811–823, 2007.
- NARUO, M. et al. Alcohol consumption induces murine osteoporosis by downregulation of natural killer T-like cell activity. *Immun Inflamm Dis.*, v. 9, p. 1370–1382, 2021.
- NIKOLIC, N. et al. Notch Signaling Pathway in Apical Periodontitis: Correlation with Bone Resorption Regulators and Proinflammatory Cytokines. *J Endod* v. 45, p. 123-128, 2019.
- NORRIS, S.O.; PROVO B.; STOTTS, N.A. Physiology of wound healing and risk factors that impede the healing process. *AACN Clin Issues Crit Care Nurs*, v. 1, p. 545–552, 1990.
- NAUFEL, A.O. et al. Treg and Th17 cells in inflammatory periapical disease: a systematic review. *Braz Oral Res*, v. 18, p. 1–14, 2017.
- OKOYE, A.A.; Picker, L.J. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev.*, v. 254, p. 54–64, 2013.
- O'MALLEY, S.S et al. Smoking cessation is followed by increases in serum bilirubin, an endogenous antioxidant associated with lower risk of lung cancer and cardiovascular disease. *Nicotine Tob Res*, v. 16, p. 1145-1149, 2014.
- OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. Critical appraisal for therapy articles. university of oxford. medical sciences division. 2005.
http://www.cebm.net/wpcontent/uploads/2014/04/RCT_Appraisal_sheets_2005_English.doc
Accessed 28 July 2022.
- OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE LEVELS OF EVIDENCE WORKING GROUP. 2009. *Levels of evidence*. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence/> Accessed 25 July 2022.
- OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE LEVELS OF EVIDENCE WORKING GROUP. 2011. *Levels of evidence*. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence/> Accessed 25 July 2022.
- PAEZ, A. Gray literature: An important resource in systematic reviews. *J. Evid Based Med.*, v. 10, p. 233–240, 2017.
- PAN, B. et al. Relationship between prevalence and risk of osteoporosis or osteoporotic fracture with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*, v. 33, p. 2275–2286, 2022.
- PAN, B. et al. The relationship between smoking and stroke: a meta-analysis. *Medicine*, v. 98, p. e14872, 2019.
- PANAHI, N. et al. Metabolomic biomarkers of low BMD: a systematic review. *Osteoporos Int.*, v. 32, p. 2407–2431, 2021.
- PAPA, S. et al. Mechanisms of liver disease: cross-talk between the NF- κ B and JNK pathways. *Biol Chem*, v. 390, p. 965–976, 2009.

- PEREIRA VASCONCELOS, D.F. et al. Effects of simultaneous nicotine and alcohol use in periodontitis progression in rats: A histomorphometric study. *J Clin Exp Dent*, v. 5, p. 95-99, 2013.
- PÉREZ-LOSADA, F.L., et al. Apical periodontitis and Diabetes Mellitus type 2: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.*, v. 9, p. 540, 2020.
- PETEAN, I. et al. Genetic polymorphisms in RANK and RANKL are associated with persistent apical periodontitis. *J Endod*, v. 45, p. 526–531, 2019.
- PETRESCU, F.; VOICAN, S.C.; SILOSI, I. Tumor necrosis factor-alpha serum levels in healthy smokers and nonsmokers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, v. 5, p. 217-222, 2010.
- PINTO, K.P. et al. Effects of alcohol and nicotine consumption on the development of apical periodontitis in rats: a correlative micro-computed tomographic, histological and immunohistochemical study. *Int Endod J*, v. 53, p. 1238-1252, 2020a.
- PINTO, K.P. et al. Does tobacco smoking predispose to apical periodontitis and endodontic treatment need? A systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*, v. 53, p. 1068–1083, 2020b.
- PONTES, T.A., et al. Osteopenia-osteoporosis discrimination in postmenopausal women by 1H NMR-based metabolomics. *PLOS ONE* v. 14, p. e0217348, 2019.
- PORRITT, K.; Gomersall, J.; Lockwood, C. JBI's Systematic Reviews: Study selection and critical appraisal. *Am J Nurs.*, v. 114, p. 47–52, 2014.
- RAMP, W.K.; LENZ, L.G.; GALVIN, R.J.S. Nicotine Inhibits Collagen Synthesis and Alkaline Phosphatase Activity, but Stimulates DNA Synthesis in Osteoblast-like Cells. *Experimental Biology and Medicine, Exp Biol Med.*, v. 197, p. 36–43, 1991.
- RAO CH, S.; SUBASH, Y.E. The effect of chronic tobacco smoking and chewing on the lipid profile. *J Clin Diagn Res*, v. 7, p. 31-34, 2013.
- RESNIK, D.B. Financial Interests and Research Bias. *Perspect. Sci.*, v. 8, p. 255-285, 2000.
- RESTREPO-RESTREPO, F. A. et al. Prognosis of root canal treatment in teeth with preoperative apical periodontitis: a study with cone-beam computed tomography and digital periapical radiography. *Int Endod J*, v. 52, p. 1533–1546, 2019.
- RICO, H. Alcohol and bone disease. *Alcohol and Alcohol* v. 25, p. 345–352, 1990.
- RICUCCI, D. et al. A prospective cohort study of endodontic treatments of 1,369 root canals: results after 5 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 112, p. 825–842, 2011.
- RÍOS-OSORIO, N. et al. Association between type 2 diabetes mellitus and the evolution of endodontic pathology. *Quintessence Int.*, v. 51, p. 100–107, 2020.
- ROGERS, A., et al. HIV-related knowledge, attitudes, perceived benefits, and risks of HIV testing among pregnant women in rural Southern India. *AIDS Patient Care STDS*, 20, 803–811, 2006.

- RYDER, M.I. Effects of tobacco smoke on the secretion of interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta from peripheral blood mononuclear cells. *Oral Microbiol Immunol*, v. 17, p. 331-336, 2002.
- SAMPSON, H.W. Alcohol's harmful effects on bone. *Alcohol Health Res World*, 22:190-194, 1998.
- SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ, B. Glycated hemoglobin levels and prevalence of apical periodontitis in type 2 diabetic patients. *J Endod*, v. 41, p. 601–606, 2015.
- SANZ, M. et al. Scientific evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *J Clin Periodontol.*, v. 45, p. 138–149, 2018.
- SASAKI, H. et al. Interrelationship between Periapical Lesion and Systemic Metabolic Disorders. *Current Pharmaceutical Design*, v. 22, n. 15, p. 2204-2215, 2016.
- SCHUSTER, R. et al. Association of plasma calcium concentrations with alcohol craving: new data on potential pathways. *Eur Neuropsychopharmacol*, v. 27, p. 42–47, 2017.
- SEGURA-EGEA, J.J., et al. Hypertension and dental periapical condition. *J Endod*, v. 36, p. 1800-1804, 2010.
- SEGURA-EGEA, J.J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; CASTELLANOS-COSANO, L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *Int Endod J*, v. 48, p. 933–951, 2015.
- SEGURA-EGEA, J.J., et al. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.*, v. 20, p. 1133–1141, 2016.
- SEQUEIRA-BYRON, P. et al. An AMSTAR assessment of the methodological quality of systematic reviews of oral healthcare interventions published in the Journal of Applied Oral Science (JAOS). *J Appl Oral Sci*, v. 19, p. 440–447, 2011.
- SHEA, B. J., et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, v. 358, p. j4008, 2017.
- SIMONET, W.S., et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.*, v. 89, p. 309–19, 1997
- SINGHAL, R.K.; RAI, B. sTNF-R Levels: Apical Periodontitis Linked to Coronary Heart Disease. *Open Access Maced J Med Sci*, v. 5, p. 68-71, 2017.
- SOARES, E.V. et al. Effects of alcohol and nicotine on the mechanical resistance of bone and bone neoformation around hydroxyapatite implants. *J Bone Miner Metab*, v. 28, p. 101-107, 2010.
- SÖDERPALM, B.; Lidö, H.H.; Ericson, M. The glycine receptor-a functionally important primary brain target of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*, v. 41, p. 1816–1830, 2017.

SOEDA, J. et al. Nicotine induces fibrogenic changes in human liver via nicotinic acetylcholine receptors expressed on hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 417, p. 17–22, 2012.

SUMARTININGSIH, S. et al. Systemic lactate elevation induced by tobacco smoking during rest and exercise is not associated with nicotine. *Int J Environ Res Public Health*, v. 19, p. 2902, 2022.

SUPERVÍA, A. et al. Effect of smoking and smoking cessation on bone mass, bone remodeling, vitamin D, PTH and sex hormones. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, v. 6, p. 234-241, 2006.

TAMIYA, Y. et al. High-cholesterol Condition Promotes Apical Periodontitis and Bone Resorption in Rats. *J Hard Tissue Biol*, v. 30, p. 199-204, 2021.

TIAN, L., YU, X. Lipid metabolism disorders and bone dysfunction-interrelated and mutually regulated. *Mol Med Rep.*, v. 12, p. 783–794, 2015.

TIBÚRCIO-MACHADO, C.D. Influence of Diabetes in the Development of Apical Periodontitis: A Critical Literature Review of Human Studies. *J Endod*, v. 43, p. 370–376, 2017.

TIBÚRCIO-MACHADO, C.S. et al. The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*, v. 54, p. 712-735, 2021.

THIM, T. et al. Radiographic Bone Loss and Its Relation to Patient-Specific Risk Factors, LDL Cholesterol, and Vitamin D: A Cross-Sectional Study. *Nutrients*, v. 14. p. 864, 2022.

TUCHENDLER, E.; TUCHENDLER, P.K.; MADEJ, G. Immunodeficiency caused by cirrhosis. *Clin Exp Hepatol.*, v. 4, p. 158–164, 2018.

VAN DER WAAL, S.V.; LAPPIN, D.F.; CRIELAARD, W. Does apical periodontitis have systemic consequences? The need for well-planned and carefully conducted clinical studies. *Br Dent J.*, v. 218, p. 513–516, 2015.

VAN VELZEN, E.J. et al. Multilevel data analysis of a crossover designed human nutritional intervention study. *J Proteome Res*, v. 7, p. 4483–91, 2008.

WENDELL, K.J.; STEIN, S.H. Regulation of cytokine production in human gingival fibroblasts following treatment with nicotine and lipopolysaccharide. *J Periodontol*, v. 72, p. 1038-1044, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017. Monitoring health for the SDGs. *Geneva: World Health Organization*, 2017a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. *Geneva: World Health Organization*, 2017b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on alcohol and health 2018. *Geneva: World Health Organization*, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report on the global tobacco epidemic 2021: addressing new and emerging products 2021. *Geneva: World Health Organization*, 2021.

XIA, J. et al. Metaboanalyst 3.0—making metabolomics more meaningful. *Nucleic Acids Research* 43:W251-257, 2015.

XIONG, H. et al. Effect of an estrogen-deficient state and alendronate therapy on bone loss resulting from experimental periapical lesions in rats. *J Endod*, v. 33, p. 1304–1308, 2007.

YAMAMOTO, T.; MORIWAKI, Y.; TAKAHASHI, S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta*, v. 356, p. 35–57, 2005.

YOON, V.; MAALOUF, N.M.; SAKHAEI, K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int*, v. 23, p. 2081–292, 2012.

ZHANG, A., et al. Metabolomics for biomarker discovery: moving to the clinic. *BioMed Research International*, v. 2015, p. 1–6, 2015.

ZHANG, J., et al. Can apical periodontitis affect serum levels of CRP, IL-2, and IL-6 as well as induce pathological changes in remote organs? *Clinical Oral Investigations*, v. 20, p. 1617–1624, 2016.

ZHANG, X. et al. Metabolomics insights into osteoporosis through association with bone mineral density. *J Bone Miner Res*, v. 36, p. 729-738, 2021.

ZHAO, Q. et al. Metabolomic profiles associated with bone mineral density in US Caucasian women. *Nutr Metab*, v. 15, p. 57, 2018.

ZHENG, L.W., MA, L.; CHEUNG, L.K. Changes in blood perfusion and bone healing induced by nicotine during distraction osteogenesis. *Bone* v. 43, p. 355–361, 2008.