

UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO
Faculdade de Odontologia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

**Prevalência dos complexos microbiológicos amarelo,
roxo e verde na lesão endodôntica-periodontal:
Uma revisão sistemática e metanálise**

Relatório Final

Apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo, como requisito da disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso e para graduação no curso de Odontologia da Universidade de Passo Fundo.

Aluno: Keli Adriana Silvestre Casanova

Orientadora: Profa. Dra. Micheline Sandini Trentin

Coorientador: Me. Diego José Gambin

Passo Fundo, abril de 2021.

SUMÁRIO

1. TÍTULO	4
2. EQUIPE EXECUTORA	4
2.1. Aluno	4
2.2. Orientador	4
2.3. Co-orientador	4
2.4. Colaboradores	4
3. RESUMO	5
4. PROBLEMA DE PESQUISA	6
5. JUSTIFICATIVA	7
6. OBJETIVOS	8
6.1. Objetivos gerais	8
6.2. Objetivos específicos	8
6.3 Hipótese	8
7. MATERIAIS E MÉTODOS	8
7.1 Protocolo e Registro	8
7.2 Questão de pesquisa focada	9
7.3 Critérios de eleição	9
7.3.1 Critérios de inclusão	9
7.3.2 Critérios de exclusão	9
7.4 Estratégia de pesquisa	10
7.5 Seleção de estudos	16
7.6 Extração de dados	17
7.7 Processo de coleta de dados e itens de dados	17
7.8 Avaliação do risco de viés em estudos individuais e qualidade de evidência	17
7.9 Análise estatística	18
7.9.1 Análise de subgrupos	18
8. REVISÃO DE LITERATURA	19
8.1 Lesões Endoperiodontais	19
8.2 Microbiota na lesão periodontal	27
8.3 Microbiota na lesão endodôntica	31
8.4 Complexos bacterianos na cavidade oral	34

8.5 Complexos bacterianos amarelo, roxo e verde na lesão endodôntica-periodontal	35
9. RESULTADOS	41
10. DISCUSSÃO	51
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
13. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALUNO	65
14. ANEXOS	66

RELATÓRIO FINAL

1. TÍTULO

Prevalência dos complexos microbiológicos amarelo, roxo e verde na lesão endodôntica-periodontal: Uma revisão sistemática e metanálise.

2. EQUIPE EXECUTORA

2.1. Aluno

Nome: Keli Adriana Silvestre Casanova

Matrícula: 163757

2.2. Orientador

Nome: Profa. Dra. Micheline Sandini Trentin

Matrícula: 3190

2.3. Co-orientador

Nome: Diego José Gambin

Matrícula: 133179

2.4. Colaboradores

2.4.1 Dra. Brenda Paula Figueiredo de Almeida Gomes (UNICAMP)

2.4.2. Filipe Colombo Vitali (UFSC)

2.4.3 Dr. João Paulo de Carli (UPF)

2.4.4 Dr. Ricardo Ruiz Mazzon (UFSC)

2.4.5 Dra. Thais Mageste Duque (UFSC)

3. RESUMO

Objetivo: Verificar a prevalência dos complexos microbiológicos amarelo, roxo e verde em canais radiculares (CRs) e bolsas periodontais (BPs) de dentes diagnosticados com lesão endodôntica-periodontal. **Materiais e métodos:** Esta revisão sistemática de literatura foi conduzida de acordo com o PRISMA. As bases de dados: Lilacs, Pubmed, Scopus, Web of Science, Embase, Open Gray, Proquest, Google, Cochrane, foram pesquisadas de 8/2020 até 10/2020 por meio de dois revisores independentes, usando termos MeSH e palavras-chave, definidos a partir do acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparação, Resultados, Estudos). A seleção dos artigos foi realizada através de critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos. As variáveis extraídas de cada artigo incluíram: tipo de estudo, tamanho da amostra, média de idade, parâmetros clínicos periodontais e endodônticos, metodologia e resultados da prevalência dos complexos bacterianos em amostras de CRs e BPs. O risco de viés e a qualidade de evidência foram avaliados a partir da ferramenta de Avaliação de Qualidade do NIH para Coorte Observacional e Estudos Transversais. Além disso, uma análise quantitativa por meio de metanálise de proporção foi realizada. **Resultados:** Após aplicado os critérios de inclusão e exclusão, 13 artigos foram selecionados inicialmente pelo título e resumo. Após a leitura completa, 9 artigos foram excluídos e 4 inclusos para o presente trabalho. *Streptococcus mitis* (37.53%) e *Veillonella parvula* (50%) foram as espécies mais prevalentes nas BPs. *Capnocytophaga sputigena* (42.38%) e *Veillonella parvula* (70%) nos CRs. **Conclusão:** Em dentes com lesão endodôntica-periodontal os complexos bacterianos amarelo e verde apresentaram baixa prevalência. A única espécie bacteriana encontrada em ambos os sítios e com alta prevalência foi *Veillonella parvula* pertencente ao complexo roxo.

Palavras-chave: Microbiota. Bactérias. Doenças da polpa dentária. Doenças periodontais. *Veillonella*.

4. PROBLEMA DE PESQUISA

As lesões endodôntica-periodontais, são caracterizadas pelo envolvimento patológico concomitante em tecidos pulpare e periodontais de um mesmo elemento dentário (SIMON *et al.*, 2013; ROTSTEIN, 2017). Essas lesões, quando não diagnosticadas e tratadas, podem levar a perda do elemento dentário (SIMRING & GOLDBERG, 1964; AKSEL & SERPER, 2014) além da disseminação infecciosa sistêmica. Infecções endodônticas e periodontais em um mesmo elemento dentário, continuam sendo desafiadoras quanto à sua etiologia, diagnóstico e conduta terapêutica (SIMRING & GOLDBERG, 1964; STORRER *et al.*, 2012).

Um sistema de classificação elaborado por Simon *et al.*, (1972), determinou 5 possíveis origens para o desenvolvimento das lesões endodôntica-periodontais sendo estas: Lesão endodôntica primária; Lesão periodontal primária; Lesão endodôntica primária com envolvimento periodontal secundário; Lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário; e Lesão combinada verdadeira (SIMON *et al.*, 1972; SIMON *et al.*, 2013). Embora existam outras classificações propostas para as lesões endodôntica-periodontais (TORABINEJAD & TROPE, 1996; ARMITAGE, 1999; AL-FOUZAN, 2014), a mais aceita e empregada atualmente no que se refere à etiologia, aspectos clínicos e radiográficos das lesões endodônticas-periodontais é a proposta por Simon *et al.*, (1972).

De modo geral, o relacionamento entre os tecidos periodontais e endodônticos ocorre pela existência de conexões anatômicas importantes. Elas são denominadas vias de comunicação e representadas pelo forame apical, túbulos dentinários, canais laterais, canais acessórios. Também pode existir as vias iatrogênicas representadas pelas fraturas, perfurações, trincas e reabsorções (ROTSTEIN, 2017; DAKÓ *et al.*, 2020). Apesar da compreensão sobre a existência dessas vias de comunicação entre os tecidos, o caminho para a propagação microbiana ainda é controverso (HARRINGTON *et al.*, 2002). Porém, semelhanças microbiológicas em ambos tecidos continuam sendo identificadas (KIPIOTI *et al.*, 1984; FUJII *et al.*, 2014).

Os microrganismos, desempenham papel fundamental na instalação e manutenção dos processos inflamatórios que acometem os tecidos pulpare e periodontais, podendo ocasionar uma grande destruição tecidual devido a liberação de seus subprodutos tóxicos (PRADA *et al.*, 2019). Porém, a microbiota envolvida em infecções endodônticas, possui menor diversidade e complexidade do que a microbiota periodontal (XIA & QI, 2013).

Nas doenças periodontais, as espécies foram distribuídas em 5 complexos, conforme o grau de semelhança genética entre as espécies, sendo amarelo, roxo, verde, vermelho e laranja (SOCRANSKY *et al.*, 1998).

O perfil microbiológico das lesões endodôntico-periodontais ainda não está completamente definido. Estudos microbiológicos têm demonstrado que a microbiota presente em bolsas periodontais (BPs) adjacentes à canais radiculares (CRs) de dentes com lesão endodôntica-periodontal são semelhantes (KIPIOTI *et al.*, 1984; RUPF *et al.*, 2000), com prevalência das espécies dos complexos vermelho e laranja (FUJII *et al.*, 2014; DUQUE *et al.*, 2018). Sendo assim, sugere-se que BPs podem ser uma importante fonte de infecção ao tecido pulpar (KIPIOTI *et al.*, 1984; FUJII *et al.*, 2014; GOMES *et al.*, 2015).

Desse modo, muitos trabalhos têm investigado os complexos vermelho e laranja porém, não há estudos que abordem a prevalência dos complexos bacterianos amarelo, roxo e verde em BPs e CRs de dentes diagnosticados com lesão endodôntica-periodontal.

5. JUSTIFICATIVA

Os complexos microbiológicos amarelo, roxo e verde compreendem um conjunto de espécies bacterianas aeróbias gram-positivas e anaeróbias gram-negativas, na forma de cocos e bastonetes (SOCRANSKY *et al.*, 1998). Essas espécies são colonizadoras primárias e tardias do biofilme dental, sendo responsáveis por modular o biofilme e favorece assim, um meio de agregação e nutrição para espécies estritamente anaeróbias perpetuarem nas BPs. Estas espécies são denominadas por “patógenos periodontais” (ROBERTS & DARVEAU, 2002; HAJISHENGALLIS, 2016; FINE *et al.*, 2019). Desse modo, uma análise da prevalência destes complexos poderia responder se algum destes complexos ou bactérias específicas, poderiam ou não estar contribuindo para o agravamento destas lesões ao ponto de impedir seu reparo.

Além disso, a identificação do perfil microbiológico destas lesões poderá contribuir na compreensão da patogênese e progressão da doença, bem como direcionar novas terapias para tratamento de lesões endodôntica-periodontais já que as estratégias terapêuticas dependem da susceptibilidade das espécies microbianas envolvidas na lesão (DUQUE *et al.*, 2018). Desse modo, o objetivo da presente revisão sistemática é responder a seguinte questão: “Em dentes permanentes diagnosticados com lesões endodôntico-periodontais, qual é a prevalência de complexos microbiológicos amarelo, roxo e verde em CRs e BPs?”

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivos gerais

Verificar a prevalência dos complexos bacterianos amarelo, roxo e verde na lesão endodôntica-periodontal.

6.2. Objetivos específicos

Em dentes diagnosticados com lesões endodôntica-periodontais:

1. Compreender o relacionamento entre os tecidos pulpare e periodontais,
2. Apresentar a prevalência de bactérias dos complexos amarelo, roxo e verde em CRs e BPs,
3. Entender a existência e/ou virulência destes complexos bacterianos específicos.

6.3 Hipótese

Existem semelhanças das bactérias dos complexos amarelo, roxo e verde encontradas em CRs e BPs, diante do diagnóstico de lesão endodôntica-periodontal.

7. MATERIAIS E MÉTODOS

7.1 Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática de literatura foi registrada no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número de identificação CRD42020214414, e estruturada de acordo com as recomendações da declaração de Itens Preferidos de Relatório para Revisões Sistemáticas e Meta-análise (PRISMA) (HUTTON *et al.*, 2015; MOHER *et al.*, 2015).

7.2 Questão de pesquisa focada

Nessa revisão sistemática, a seguinte pergunta foi abordada:

- Em dentes permanentes afetados por lesões endodôntico-periodontais, qual é a prevalência de complexos microbiológicos amarelo, roxo e verde em CRs e BPs?

7.3 Critérios de eleição

A estratégia de eleição foi por meio de PICOS (População – dentes permanentes humanos com lesão endodôntico-periodontal; Intervenção – ensaios microbiológicos em CRs e BPs; Comparação – nenhum ou dente permanente humano sem lesão endodôntico-periodontal; Resultado – prevalência dos complexos microbiológicos amarelo, roxo e verde no CR e BPs em dentes com lesão endodôntica-periodontal e Desenho do estudo – ensaios clínicos, estudos de caso-controle e estudos coorte).

7.3.1 Critérios de inclusão

- I. Estudos que investigaram os complexos microbiológicos amarelos, roxos e verdes em BPs e CRs de pacientes com lesões endodôntico-periodontais em dentes permanentes.
- II. Nenhuma restrição de tempo ou idioma foi aplicada.

7.3.2 Critérios de exclusão

- I. Estudos em dentes decíduos.
- II. Estudos em dentes de ápice aberto.
- III. Estudos endodôntico-periodontais em que não foram investigados complexos microbiológicos amarelo, roxo ou verde.
- IV. Revisões narrativas ou sistemáticas, metanálises, relatos de casos ou série de casos, protocolos, comunicações breves, opiniões pessoais, cartas, pôsteres, resumos de conferências, pesquisas de laboratório, estudos transversais.
- V. Estudos que não apresentam análise estatística adequada ao estudo proposto.

7.4 Estratégia de pesquisa

As bases de dados: Lilacs, Pubmed, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane e outras literaturas adicionais: Open Gray, Proquest, Google, foram pesquisadas de 11 de agosto de 2020 até 20 de outubro de 2020, por meio de dois revisores independentes (D.J.G e K.A.S.C) usando termos MeSH e outras palavras-chaves tanto no plural quanto no singular e adaptadas conforme cada base de dados (**Tabela 1**). As referências foram gerenciadas pelo software de referência (EndNote X7; Thomson Reuters, Filadélfia, PA) e remoção das duplicatas. Em seguida, as referências foram exportadas para o aplicativo *Rayyan QCRI*, específico para revisões sistemáticas. O processo de gerenciamento de referências e exportação para o aplicativo foi realizado pelo terceiro revisor (F.C.V), a fim de agilizar a seleção dos estudos e permitir a seleção duplo-cego no primeiro momento da seleção de estudos, pelos dois revisores (D.J.G e K.A.S.C). Assim, somente o terceiro revisor (F.C.V) pode verificar as discrepâncias durante a seleção dos estudos elegíveis.

Tabela 1. Termos e estratégias de busca nas bases de dados (11 agosto de 2020).

Base de dados	Palavras-chave
	(“Streptococcus mitis”[Mesh Terms] OR “Streptococcus sanguinis” OR “Streptococcus oralis”[MeSH Terms] OR “Streptococcus gordonii”[MeSH Terms] OR “Streptococcus intermedius”[MeSH Terms] OR “Veillonella parvula” OR “Actinomyces odontolyticus” OR “Aggregatibacter actinomycetemcomitans” OR “Capnocytophaga gingivalis” OR “Capnocytophaga ochracea” OR “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella corrodens”[MeSH Terms] OR “purple complex” OR “green Complex” OR “yellow Complex” OR “Bacteria”[MeSH Terms] OR “Bacterium” OR “Microbiota”[MeSH Terms] OR “microbiotas”[MeSH Terms] OR “Microbial” OR “Microorganism” OR “Microorganisms” OR “Microbiological” OR “Microbiome”[MeSH Terms] OR “Microbiomes”[MeSH Terms] OR “Microbiology”[MeSH Terms] OR
PubMed	“Microflora” OR “Microbial profile” OR “Microbial profiles” OR “Pathogens” OR “Pathogenicity” OR “Species” OR “Biofilm” OR

“Biofilms”[MeSH Terms] OR “Dental plaque”[MeSH Terms] OR
“Culture”[MeSH Terms] OR “Flora” OR “Gram-positive bacteria”[MeSH
Terms] OR “Gram-negative bacteria”[MeSH Terms] OR “Anaerobic
bacteria”[MeSH Terms]) AND (“endodontic-periodontal” OR
“endodonticperiodontal” OR “endodontic periodontal” OR “endo-
periodontal” OR “endoperiodontal” OR “endo periodontal” OR “endoperio”
OR “endo-perio” OR “endo perio” OR “endodontic-perio” OR
“endodonticperio” OR “endodontic perio” OR “periodontal-endodontics” OR
“primary endodontic lesions” OR “primary endodontic lesions with secondary
periodontic involvement” OR “primary periodontic lesions” OR “primary
periodontic lesions with secondary endodontic involvement” OR “combined
lesions” OR “primary periodontal lesions with secondary endodontic
involvement” OR “lesions endodontic and periodontal”)

(“Streptococcus mitis” OR “Streptococcus sanguinis” OR “Streptococcus
oralis” OR “Streptococcus gordonii” OR “Streptococcus intermedius” OR
“Veillonella parvula” OR “Actinomyces odontolyticus” OR “Aggregatibacter
actinomycetemcomitans” OR “Capnocytophaga gingivalis” OR
“Capnocytophaga ochracea” OR “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella
corrodens” OR “purple complex” OR “green Complex” OR “yellow
Complex” OR “Bacteria” OR “Bacterium” OR “Microbiota” OR
“Microbiotas” OR “Microbial” OR “Microorganism” OR “Microorganisms”
OR “Microbiological” OR “Microbiome” OR “Microbiomes” OR
“Microbiology” OR “Microflora” OR “Microbial profile” OR “Microbial
profiles” OR “Pathogens” OR “Pathogenicity” OR “Species” OR “Biofilm”
OR “Biofilms” OR “Dental plaque” OR “Culture” OR “Flora” OR “Gram-
positive bacteria” OR “Gram-negative bacteria” OR “anaerobic
bacteria”):ti,ab,kw AND (“endodontic-periodontal” OR
“endodonticperiodontal” OR “endodontic periodontal” OR “endo-
periodontal” OR “endoperiodontal” OR “endo periodontal” OR “endoperio”
OR “endo-perio” OR “endo perio” OR “endodontic-perio” OR
“endodonticperio” OR “endodontic perio” OR “periodontal-endodontics” OR
“primary endodontic lesions” OR “primary endodontic lesions with secondary

**Cochrane
library**

periodontic involvement” OR “primary periodontic lesions” OR “primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement” OR “combined lesions” OR “primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement” OR “lesions endodontic and periodontal”):ti,ab,kw

Scopus

TITLE-ABS-KEY(“Streptococcus mitis” OR “Streptococcus sanguinis” OR “Streptococcus oralis” OR “Streptococcus gordonii” OR “Streptococcus intermedius” OR “Veillonella parvula” OR “Actinomyces odontolyticus” OR “Aggregatibacter actinomycetemcomitans” OR “Capnocytophaga gingivalis” OR “Capnocytophaga ochracea” OR “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella corrodens” OR “purple complex” OR “green Complex” OR “yellow Complex” OR “Bacteria” OR “Bacterium” OR “Microbiota” OR “Microbiotas” OR “Microbial” OR “Microorganism” OR “Microorganisms” OR “Microbiological” OR “Microbiome” OR “Microbiomes” OR “Microbiology” OR “Microflora” OR “Microbial profile” OR “Microbial profiles” OR “Pathogens” OR “Pathogenicity” OR “Species” OR “Biofilm” OR “Biofilms” OR “Dental plaque” OR “Culture” OR “Flora” OR “Gram-positive bacteria” OR “Gram-negative bacteria” OR “anaerobic bacteria”) AND TITLE-ABS-KEY(“endodontic-periodontal” OR “endodonticperiodontal” OR “endodontic periodontal” OR “endo-periodontal” OR “endoperiodontal” OR “endo periodontal” OR “endoperio” OR “endo-perio” OR “endo perio” OR “endodontic-perio” OR “endodonticperio” OR “endodontic perio” OR “periodontal-endodontics” OR “primary endodontic lesions” OR “primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement” OR “primary periodontic lesions” OR “primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement” OR “combined lesions” OR “primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement” OR “lesions endodontic and periodontal”)

TS=(“Streptococcus mitis” OR “Streptococcus sanguinis” OR “Streptococcus oralis” OR “Streptococcus gordonii” OR “Streptococcus intermedius” OR “Veillonella parvula” OR “Actinomyces odontolyticus” OR “Aggregatibacter actinomycetemcomitans” OR “Capnocytophaga gingivalis” OR “Capnocytophaga ochracea” OR “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella

**Web of
Science**

corrodens” OR “purple complex” OR “green Complex” OR “yellow Complex” OR “Bacteria” OR “Bacterium” OR “Microbiota” OR “Microbiotas” OR “Microbial” OR “Microorganism” OR “Microorganisms” OR “Microbiological” OR “Microbiome” OR “Microbiomes” OR “Microbiology” OR “Microflora” OR “Microbial profile” OR “Microbial profiles” OR “Pathogens” OR “Pathogenicity” OR “Species” OR “Biofilm” OR “Biofilms” OR “Dental plaque” OR “Culture” OR “Flora” OR “Gram-positive bacteria” OR “Gram-negative bacteria” OR “anaerobic bacteria”) AND **TS**=(“endodontic-periodontal” OR “endodonticperiodontal” OR “endodontic periodontal” OR “endo-periodontal” OR “endoperiodontal” OR “endo periodontal” OR “endoperio” OR “endo-perio” OR “endodontic-perio” OR “endodonticperio” OR “endodontic perio” OR “periodontal-endodontics” OR “primary endodontic lesions” OR “primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement” OR “primary periodontic lesions” OR “primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement” OR “combined lesions” OR “primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement” OR “lesions endodontic and periodontal”) AND **DOCUMENT TYPES: (Article)**

tw=(“Streptococcus mitis” OR “Streptococcus sanguinis” OR “Streptococcus oralis” OR “Streptococcus gordonii” OR “Streptococcus intermedius” OR “Veillonella parvula” OR “Actinomyces odontolyticus” OR “Aggregatibacter actinomycetemcomitans” OR “Capnocytophaga gingivalis” OR “Capnocytophaga ochracea” OR “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella corrodens” OR “purple complex” OR “green Complex” OR “yellow Complex” OR “Bacteria” OR “Bacterium” OR “Microbiota” OR “Microbiotas” OR “Microbial” OR “Microorganism” OR “Microorganisms” OR “Microbiological” OR “Microbiome” OR “Microbiomes” OR “Microbiology” OR “Microflora” OR “Microbial profile” OR “Microbial profiles” OR “Pathogens” OR “Pathogenicity” OR “Species” OR “Biofilm” OR “Biofilms” OR “Dental plaque” OR “Culture” OR “Flora” OR “Gram-positive bacteria” OR “Gram-negative bacteria” OR “anaerobic bacteria” OR “Complejo morado” OR “Complejo verde” OR “Complejo Amarillo” OR

Lilacs “bacteriano” OR "microbiano" OR "microorganismo" OR "microorganismos" OR "microbiológico" OR "microbioma" OR "microbiomas" OR “microbiología” OR “perfil microbiano” OR “agentes patógenos” OR “patogenicidad” OR “especies” OR "placa dental" OR "cultivo" OR "Bacterias gram positivas" OR “complexo roxo” OR “complexo verde” OR “complexo amarelo” OR “microbiología” OR patógeno” OR “patógenos” OR “patogenicidade” OR “espécies” OR “espécies” OR “placa dentária” OR “placa microbiana” OR “biofilme dental” OR “biofilme dentário” OR “biofilme oral” OR “cultura” OR “Flora” OR “bacterias anaeróbicas”) **AND** tw=(“endodontic-periodontal” OR “endodonticperiodontal” OR “endodontic periodontal” OR “endo-periodontal” OR “endoperiodontal” OR “endo periodontal” OR “endoperio” OR “endo-perio” OR “endodontic-perio” OR “endodonticperio” OR “endodontic perio” OR “periodontal-endodontics” OR “primary endodontic lesions” OR “primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement” OR “primary periodontic lesions” OR “primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement” OR “combined lesions” OR “primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement” OR “lesions endodontic and periodontal” OR "período endodóntico" OR "perio endodóntico" OR "endodoncia periodontal" OR "lesiones endodónticas primarias" OR "lesiones endodónticas primarias con compromiso periodontal secundario" OR "lesiones periodontales primarias" OR "lesiones periodontales primarias con compromiso endodóntico secundario" OR "Lesiones combinadas" OR "lesiones periodontales primarias con afectación endodóntica secundaria" OR “lesiones endodónticas y periodontales” OR “endodôntico-periodontal” OR “endodôntico periodontal” OR “endoperiodontal” OR “ endo periodontal” OR “ endodôntico perio” OR “endoperio” OR “ endo perio” OR “periodontal endodôntico” OR “ perio endodôntico” OR “lesão endodôntica primária” OR “lesão endodôntica primária com envolvimento periodontal secundário” OR “lesão periodontal primária” OR “lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário” “lesão verdadeira combinada”)

Embase	<p>TS=('Streptococcus mitis' OR 'Streptococcus sanguinis' OR 'Streptococcus oralis' OR 'Streptococcus gordonii' OR 'Streptococcus intermedius' OR 'Veillonella parvula' OR 'Actinomyces odontolyticus' OR 'Aggregatibacter actinomycetemcomitans' OR 'Capnocytophaga gingivalis' OR 'Capnocytophaga ochracea' OR 'Capnocytophaga sputigena' OR 'Eikenella corrodens' OR " OR 'purple complex' OR 'green complex' OR 'yellow complex' OR 'bacteria' OR 'bacterial' OR 'bacterium' OR 'microbiota' OR 'microbiotas' OR 'microbial' OR 'microorganism' OR 'microorganisms' OR 'microbiological' OR 'microbiome' OR 'microbiomes' OR 'microbiology' OR 'microflora' OR 'microbial profile' OR 'microbial profiles' OR 'pathogens' OR 'pathogenicity' OR 'species' OR 'biofilm' OR 'biofilms' OR “dental plaque” OR 'culture' OR 'flora' OR ‘anaerobic bacteria’) AND TS=('endodontic-periodontal' OR 'endodonticperiodontal' OR 'endodontic periodontal' OR 'endo-periodontal' OR 'endoperiodontal' OR 'endo periodontal' OR 'endoperio' OR 'endo-perio' OR 'endo perio' OR 'endodontic-perio' OR 'endodonticperio' OR 'endodontic perio' OR 'periodontal-endodontics' OR 'primary endodontic lesions' OR 'primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement' OR 'primary periodontic lesions' OR 'primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement' OR 'combined lesions' OR 'primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement OR “lesions endodontic and periodontal’) AND DOCUMENT TYPES: (Article)</p>
Google Scholar	<p>("periodontal") AND ("endodontic") AND ("lesion")</p>
Open grey	<p>("periodontal") AND ("endodontic") AND ("lesion")</p>
Proquest	<p>ALL(“Streptococcus mitis” OR “Streptococcus sanguinis" OR "Streptococcus oralis" OR "Streptococcus gordonii" OR "Streptococcus intermedius" OR “Veillonella parvula” OR “Actinomyces odontolyticus” OR "Aggregatibacter actinomycetemcomitans" OR “Capnocytophaga gingivalis” OR “Capnocytophaga ochracea” OR “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella corrodens” OR “purple complex” OR “green Complex” OR “yellow Complex” OR “Bacteria” OR “Bacterial” OR “Bacterium” OR “microbiota”</p>

OR “microbiotas” OR “microbial” OR “microorganism” OR “microorganisms” OR “microbiological” OR “microbiome” OR “microbiomes” OR "microbiology" OR “microflora” OR “microbial profile” OR “microbial profiles” OR “pathogens” OR “pathogenicity” OR “species” OR “biofilm” OR “biofilms” OR “dental plaque” OR “culture” OR “flora” OR “anaerobic bacteria”) AND ALL (“endodontic-periodontal” OR “endodonticperiodontal” OR “endodontic periodontal” OR “endo-periodontal” OR “endoperiodontal” OR “endo periodontal” OR “endoperio” OR “endo-perio” OR “endo perio” OR “endodontic-perio” OR “endodonticperio” OR “endodontic perio” OR “periodontal-endodontics” OR “primary endodontic lesions” OR “primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement” OR “primary periodontic lesions” OR “primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement” OR “combined lesions” OR “primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement” OR “lesions endodontic and periodontal”)

7.5 Seleção de estudos

A seleção dos estudos foi realizada em dois momentos. No primeiro momento, através do uso do aplicativo *Rayyan QCRI* (https://rayyan.qcri.org/users/sign_in), os estudos identificados na pesquisa (n=1417), foram lidos pelo seu título e resumo de modo independente e através do cegamento dos dois revisores (D.J.G e K.A.S.C) a fim de identificar os estudos elegíveis para a presente revisão. Ao final da seleção individual dos artigos elegíveis pelos dois revisores, o terceiro revisor (F.C.V) demonstrou os resultados. Houve um total de 17 artigos em conflito durante a seleção e que foram resolvidos na presença do terceiro revisor (F.C.V), sendo que ao resolver os conflitos, 13 artigos foram selecionados pelo seu título e resumo. Assim, em um segundo momento, os mesmos revisores (D.J.G e K.A.S.C) fizeram a leitura completa dos 13 artigos também de modo independente e aplicando os critérios de elegibilidade e exclusão. As dúvidas ou desacordos foram resolvidos por análise de cada estudo e discussão na presença do terceiro revisor para obter consenso (F.C.V). Em ambos momentos, uma equipe de quatro especialistas (J.P.C., B.P.A.F.G., T.M.D., R.R.M) cruzaram todas as informações. Quaisquer

desacordos referentes à elegibilidade foram discutidos entre a equipe de pesquisa e a coordenadora (M.S.T).

7.6 Extração de dados

A extração de cada artigo selecionado, foi realizada pelos dois revisores independentemente (K.A.S.C e D.J.G). As variáveis extraídas de cada artigo selecionado incluíram: autor, ano de publicação, país, características dos participantes (n, idade) medidas de resultado, o resultado, e também conclusões pertinentes. Os dados foram tabulados em uma planilha do Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA), para armazenar as informações encontradas e selecionadas.

7.7 Processo de coleta de dados e itens de dados

A coleta dos dados foi realizada por dois revisores de maneira independente (K.A.S.C e D.J.G), e qualquer discordância realizada entre eles. Os dados importantes coletados de cada estudo, incluíram características dos estudos (autores, ano de publicação, país) características dos participantes (tamanho da amostra, idade, sexo), medidas de resultado, resultado e conclusões. Além disso, informações das características periodontais como: profundidade de sondagem, localização da bolsa periodontal (BP), mobilidade dental, perda óssea, perda de nível de inserção clínica, sangramento gengival; características endodônticas como: condição dental, dor a percussão/palpação, medicação intracanal, lesão periapical, necrose pulpar; e também o diagnóstico de lesão endodôntica-periodontal e detalhes da metodologia (tipo de bactéria).

7.8 Avaliação do risco de viés em estudos individuais e qualidade de evidência

Os dados extraídos foram avaliados por meio dos itens da Ferramenta de Avaliação de Qualidade do NIH para Coorte Observacional e Estudos Transversais (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>). Desse modo, foi adaptado as 14 questões estruturadas da ferramenta, referente a qualidade de evidência dos artigos selecionados. Assim, cada revisor extraiu de forma independente os dados encontrados (D.J.G e K.A.S.C). Casos de desacordo foram resolvidos por um terceiro revisor (M.S.T). Dessa

forma, foram atribuídos scores para a qualidade metodológica de acordo com critérios pré-determinados. Ao final, foi realizado um cálculo a esses escores distribuídos. Dessa maneira, os artigos dentro de cada critério, obteve um escore avaliado em alto (9-7), moderado (6-4) ou baixo (3-0), para cada estudo. Assim, o risco de viés foi categorizado como alto, quando o estudo atingiu até 49% da pontuação “sim”, viés moderado se os estudos atingiram de 50% a 69% da pontuação “sim” e baixo quando o estudo atingiu mais de 70% da pontuação “sim”.

7.9 Análise estatística

Uma análise quantitativa foi realizada, através de metanálise de proporção, a fim de analisar a taxa de sucesso, utilizando o MedCalc Statistical Software versão 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Bélgica). Para analisar o *odds ratio*, uma meta-análise será realizada com o Review Manager (RevMan versão 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014).

A heterogeneidade foi calculada por I^2 , seguindo as Diretrizes Cochrane apropriadas, sendo que um valor maior que 50% foi considerado um indicador de heterogeneidade substancial entre os estudos (HIGGINS & GREEN, 2011). Assim, aplicamos o efeito aleatório para cada análise. Quanto ao nível de significância, o mesmo foi fixado em 5%.

7.9.1 Análise de subgrupos

Classificamos em subgrupos com base na prevalência de complexos microbiológicos amarelos, roxos ou verdes presentes nos CRs e BPs de dentes diagnosticados com lesões endodôntico-periodontais.

8. REVISÃO DE LITERATURA

8.1 Lesões Endoperiodontais

A relação entre os tecidos periodontais e endodônticos foi introduzida em 1964, com a suspeita de que a liberação de subprodutos tóxicos e patogênicos da polpa estariam de alguma maneira migrando do ápice até a margem gengival do dente e ocasionando a destruição dos tecidos periodontais, denominada de “periodontite retrógrada”. Devido à análise de 25 casos clínicos, de indivíduos com doença periodontal (DP) resistentes à terapia periodontal, verificou-se que a melhora dos parâmetros clínicos periodontais e consequente, recuperação do elemento dentário somente era alcançada ao associar o tratamento endodôntico com a terapia periodontal. Perante os fatos, a doença pulpar se mostrava influenciadora na presença, perpetuação e na cura da DP (SIMRING & GOLDBERG, 1964).

No processo de odontogênese, tanto a polpa quanto o periodonto provém da diferenciação da mesma célula ectomesênquimal, que forma a papila dental e também o folículo dentário. Estes são responsáveis pela existência do complexo dentino-pulpar e das estruturas periodontais de suporte como o cemento, osso alveolar e o ligamento periodontal (LP), respectivamente (STORRER *et al.*, 2012). Esse fator embrionário inevitavelmente permite a presença de portais de entrada, que conectam anatômica e funcionalmente essas estruturas, mesmo que cada uma possua evoluções patológicas próprias (SUNITHA *et al.*, 2008).

Devido à estudos sobre variáveis morfológicas e anatômicas do dente humano, por meio de métodos de microscopia eletrônica, possibilitou-se a identificação de portais de entrada e saída entre os tecidos pulpares e periodontais. Afirma-se que existem duas principais vias para o estabelecimento de comunicações entre o tecido pulpar e o periodonto, sendo estas reconhecidas como vias anatômicas/fisiológicas e não-fisiológicas. As vias anatômicas/fisiológicas são representadas pelo forame apical, canais laterais/acessórios e túbulos dentinários expostos (NIROLA *et al.*, 2011; AKSEL & SERPER, 2014). No desenvolvimento radicular um mecanismo fisiológico por meio de quebras de continuidade da bainha epitelial de Hertwig ou pela formação de dentina ao redor de vasos sanguíneos, leva à incorporação de canais ectomesênquimais. Esses canais se ramificam e se distribuem ao longo da superfície radicular, sendo denominados canais laterais e canais acessórios.

Um estudo laboratorial, teve como objetivo verificar a frequência, localização e direção de canais laterais, secundários e acessórios em dentes superiores e inferiores. A amostra consistia em 1.140 dentes humanos extraídos que foram limpos, desinfetados, imersos em tinta de nanquim, emulsificados e em seguida, secos. Tal processo foi para descalcificação das amostras que foram colocadas em placas de Petri contendo salicilato de metila, e suas faces por meio de uma lente X3. Os resultados mostraram que, 313 dentes (27,4%) apresentaram canais laterais, secundários e acessórios, sendo que, a localização destes canais era prevalentemente na região apical (188 dentes – 16,4%), no terço médio (100 dentes – 8,8%) e menos prevalente na região cervical (3 dentes – 0,3%). Além disso, da amostra total, 118 dentes possuíam canais laterais (10,4%) e estes estavam presentes em sua maioria na região de furca (15 dentes – 1,3%), em primeiros pré-molares superiores (6 dentes – 6,0% dos casos) e segundos molares inferiores (2 dentes – 2,5%), mas que não possuíam origem da câmara pulpar. Logo, canais laterais eram direcionados na maioria para lingual, distal e região de furca. E por último, os canais secundários estavam direcionados mais frequentemente para lingual ou distal do dente. Assim, a importância do conhecimento frente às evidências da frequência e localização destes canais, auxiliam no diagnóstico e tratamento de lesões endodôntica-periodontais, uma vez que, estes canais são responsáveis por manter uma comunicação direta entre ambos tecidos, levando ao abrigo de microrganismos nos seus interiores, e assim, perpetuando as patologias em ambos os sítios (DE DEUS, 1975).

Os canais cavo inter-radiculares originam-se no assoalho da câmara pulpar e percorrem a dentina intrarradicular, alcançando a região de furca do elemento dentário. Um estudo laboratorial realizado na Faculdade de Odontologia de Araraquara (UNESP – SP), verificou a presença e a frequência de canais cavo inter-radiculares em molares utilizando a microscopia eletrônica de varredura. Foram selecionados, 61 dentes molares permanentes extraídos, que não apresentavam tratamento de canal e/ou raízes fraturadas. Cada um dos dentes foi seccionado na junção cimento-esmalte e divididos em terços apical e coronário. A polpa radicular remanescente foi removida com limas endodônticas, e em seguida, as amostras foram imersas em solução de hipoclorito de sódio à 5,25% durante 5 minutos, a fim de dissolver restos orgânicos. O processo de desidratação e metalização em ouro para microscopia eletrônica de varredura foi realizado. O estudo demonstrou que, 6 dentes (9,8%) apresentaram canais inter-radiculares (MATA *et al.*, 2004).

De outro modo, a fim de compreender a morfologia, o diâmetro e a quantificação de canais cavo-radulares, um estudo também utilizou microscopia eletrônica de varredura para analisar 35 molares permanentes sendo, 5 primeiros molares superiores, 10 segundos molares superiores, 10 primeiros molares inferiores e 10 segundos molares inferiores, todos com ausência de lesões cariosas ou restaurações extensas. As amostras foram cortadas com disco de carborundum sob irrigação, 1 mm acima da região do assoalho e 1 mm abaixo da região de furca, totalizando 35 espécimes do assoalho e 35 da região de furca. As amostras foram metalizadas e fotografadas ao microscópio eletrônico de varredura em aumentos de 10 a 1.000 vezes. Os resultados mostraram a presença de forames no assoalho e na furca respectivamente, sendo: primeiro molar superiores (20% e 60%); segundo molar superior (40% e 50%), primeiro molar inferior (30% e 50%) e segundo molar inferior (40% e 60%). Em relação ao diâmetro desses canais, os molares superiores possuíam variação de 14,56 μm a 471 μm , e em molares inferiores de 32 μm a 348 μm . Assim, este estudo demonstrou que, a frequência de foraminas na furca e no assoalho em um mesmo dente são diferentes e, que nem todas as foraminas implicam na existência de um canal cavo inter-radicular pois, somente foraminas com diâmetros maiores podem indicar a presença verdadeira deste canal (CESCONETTO *et al.*, 2016).

De tal modo, o forame apical tem sido considerado como via facilitadora para a troca de toxinas e bactérias, devido ao seu íntimo contato com o LP e com a polpa. Através dele, vasos e nervos calibrosos percorrem do meio externo para o interior do dente, a fim de fornecer nutrientes e células para manutenção pulpar e neoformação dentinária (SUNITHA *et al.*, 2008; ROTSTEIN, 2017). Além dessas vias, os túbulos dentinários também são citados, uma vez que, ao serem expostos ao meio bucal por motivos de remoção do cimento, como por exemplo, no procedimento de raspagem e alisamento radicular (RAR), ficam sem proteção e isso permite a troca de substâncias, possibilitando transições microbianas do meio externo para o meio interno do dente e vice-versa (PAROLIA *et al.*, 2013; ROTSTEIN 2017).

As vias não-fisiológicas, tais como as perfurações iatrogênicas (DAKÓ *et al.*, 2020) e as fraturas radulares verticais, sugerem ser possíveis vias de relacionamento entre microrganismos (STORRER *et al.*, 2012).

Desse modo, a fim de compreender a etiologia, facilitar o diagnóstico clínico e a elaboração de uma conduta terapêutica adequada, SIMON *et al* em 1972 elaboraram um sistema de classificação para as lesões endodôntico-periodontais sendo este, o mais empregado até os dias de hoje. Neste sistema de classificação, foram estabelecidas 5 possíveis origens para a

formação dessas lesões, sendo elas: Lesão endodôntica primária, Lesão periodontal primária, Lesão endodôntica primária com envolvimento periodontal secundário, Lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário e Lesão combinada verdadeira (SIMON *et al.*, 1972; SIMON *et al.*, 2013).

A lesão endodôntica primária se refere as agressões pulpares onde, uma necrose pulpar, pode sofrer uma exacerbação aguda com intensa atividade bacteriana (SUNITHA *et al.*, 2008; PEERAN *et al.*, 2013). Este tipo de lesão, possui fatores etiológicos como a cárie dentária, presença de restaurações extensas ou trauma dentário. A sua presença poderá se limitar ao LP ou causar uma destruição extensa a todos os tecidos de suporte (PAROLIA *et al.*, 2013). Em relação aos sinais clínicos geralmente manifestados, estes incluem edema localizado ou difuso que se estende a gengiva marginal ou também presença de drenagem purulenta na área de sulco gengival do mesmo elemento dentário ou no tecido gengival do dente adjacente (SHENOY & SHENOY, 2010). Sua imagem radiográfica é diversificada, com áreas de radiolusência dependentes do caminho de drenagem ao qual foi seguido (SIMON *et al.*, 1972; SIMON *et al.*, 2013). Assim, o trajeto da fístula poderá seguir diferentes vias para chegar até a porção coronal do dente, sendo algumas destas por meio do forame apical e percorrendo as fibras do LP até o seu trajeto final no sulco gengival. Outro meio, pela comunicação de um canal acessório com a região de bifurcação, onde a concentração de pus poderá se estabelecer na região de furca, se assemelhando a uma lesão de origem periodontal. E uma última via de drenagem poderá ser através de um canal acessório mesial ou distal na região radicular, que mostrará radiograficamente, área radiolúcida lateral ao dente (GAMBIN & CECCHIN, 2018), podendo se assemelhar radiograficamente à uma bolsa periodontal infra óssea (PEERAN *et al.*, 2013; SIMON *et al.*, 2013).

Embora os sinais clínicos da lesão endodôntica primária, pareçam indicar um processo de origem periodontal, na verdade é um trato sinusal pulpar que emergiu através do LP (AL-FOUZAN, 2014). Com isso, diante da presença de crista óssea alveolar em nível normal nas faces mesial e distal, mas com presença de radiolusência em área de bifurcação, deve-se suspeitar de etiologia pulpar (SIMON *et al.*, 2013). Para esta lesão, a execução de exames diferenciais como a sondagem periodontal nos mostrará presença de cálculo dental e formação de placa pouco significantes. E quando na presença de BP a mesma será estreita. Além disso, cones acessórios de guta percha quando inseridos na região de fístula e radiografados apontam

para a origem da lesão, além de testes térmicos quando não responsivos ou anormais evidenciam origem pulpar (SIMON *et al.*, 1972; SIMON *et al.*, 2013).

O tratamento das lesões endodônticas primárias, geralmente é alcançada por meio do tratamento endodôntico para controle da infecção (SIMON *et al.*, 1972; SIMON *et al.*, 2013; PEERAN *et al.*, 2013), sendo que, o resultado deste tratamento é influenciado pelos microrganismos presentes no sistema de CRs e por isso, uma correta limpeza e desinfecção, com o auxílio de substâncias e medicamentos intracanaís são importantes para impedir o crescimento e multiplicação dos patógenos e estimular o processo de reparo tecidual (PAROLIA *et al.*, 2013).

A Lesão periodontal primária é causada por patógenos periodontais característicos dos processos da DP, sendo o resultado da periodontite marginal que quando não tratada avança aos tecidos de suporte do dente e atinge um nível mais apical (SUNITHA *et al.*, 2008). Com isso, ao realizar a sondagem periodontal verifica-se a presença de biofilme, cálculo, BP profunda e larga, podendo haver sangramento no sítio (PEERAN *et al.*, 2013; SIMON *et al.*, 2013). Estes sinais, são compatíveis com a DP instalada e a sua progressão ocasionará a destruição dos tecidos de suporte do dente, podendo formar abscessos periodontais. Desse modo, o diagnóstico de lesão periodontal primária é confirmado quando ao realizar o teste de sensibilidade a polpa responde de forma clinicamente normal (ROTSTEIN, 2017). O tratamento indicado para essa patologia, é a terapia periodontal de suporte (TPS) (GAMBIN *et al.*, 2019) sendo o prognóstico dependente da resposta do paciente e da eficácia da terapia periodontal (PAROLIA *et al.*, 2013).

A Lesão endodôntica primária com envolvimento periodontal secundário, caracteriza-se pela patologia pulpar com presença de abscesso drenando e que quando não tratada, ocasiona um problema periodontal secundário (PEERAN *et al.*, 2013). As exsudações liberadas pela polpa necrótica, formarão depósitos de placa e cálculo na margem gengival, podendo resultar em periodontite (SIMON *et al.*, 1972; SUNITHA *et al.*, 2008; SIMON *et al.*, 2013). Além disso, perfurações iatrogênicas ocorridas no tratamento endodôntico e fraturas radiculares, poderão causar sintomatologia dolorosa, edema, exsudato purulento, formação de bolsa e mobilidade dental (PEERAN *et al.*, 2013; ROTSTEIN, 2017). A evidência radiográfica desta lesão poderá ser de uma radioluscência periapical e lateral à raiz assim como na lesão endodôntica primária pois, a mesma indicará imagem radiográfica com indícios de agressão pulpar e também periodontal associada (JIVOINOVICI *et al.*, 2017; GAMBIN & CECCHIN, 2018). O

prognóstico desta lesão, dependerá da resposta do indivíduo frente as duas terapias, a endodôntica e a periodontal (SUNITHA *et al.*, 2008; SHENOY & SHENOY, 2010; PAROLIA *et al.*, 2013;). Porém, o primeiro tratamento a ser realizado deverá ser o endodôntico, com trocas de medicação intracanal a fim de reduzir a inflamação e favorecer o reparo tecidual. Alguns meses depois, após uma cicatrização favorável dos tecidos endodônticos e periodontais, deverá ser avaliado o estado periodontal e dar início ao tratamento de suporte. Pois, o tratamento periodontal se for realizado previamente ao tratamento endodôntico, poderá afetar o reparo endodôntico (PEERAN *et al.*, 2013; PAROLIA *et al.*, 2013; ROTSTEIN, 2017).

A Lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário poderá se instalar de diferentes formas. Uma dessas maneiras é através do avanço da DP para a região apical, que ocasionará a migração de patógenos periodontais para as vias de comunicações anatômicas: forame apical, canais laterais ou acessórios e túbulos dentinários expostos, resultando em necrose pulpar (SUNITHA *et al.*, 2008; SHENOY & SHENOY, 2010; ROTSTEIN, 2017). Além disso, o tratamento periodontal de suporte, que envolve o procedimento da RAR poderá levar ao acometimento endodôntico pois, o cimento e a dentina da superfície radicular são consideravelmente removidos o que pode levar a exposição dos túbulos dentinários à novos patógenos e conseqüentemente a possíveis injúrias pulpares (SUNITHA *et al.*, 2008). Assim, o tratamento para esta lesão envolve terapia endodôntica com a finalidade de eliminar microrganismos e favorecer o restabelecimento dos tecidos periodontais e após, é necessário a terapia periodontal convencional (AL- FOUZAN, 2014).

Por outro lado, quando uma lesão endodôntica progride coronalmente e se junta com uma BP infectada que está avançando apicalmente, o diagnóstico é denominado de Lesão combinada verdadeira. As duas lesões possuem origens independentes, porém progridem e se encontram em um ponto da raiz do elemento dentário. Este tipo de comunicação possui menor frequência quando comparada às outras lesões, e radiograficamente, sua aparência se assemelha a um dente fraturado verticalmente (SUNITHA *et al.*, 2008; AL-FOUZAN, 2014; ROTSTEIN, 2017). O tratamento para essa lesão é mais complexo, sendo sua cura dependente do grau de comprometimento dos tecidos periodontais bem como da remoção da placa bacteriana no tratamento periodontal e desinfecção do sistema de CRs e também de outros fatores etiológicos envolvidos. Portanto, exigirá do profissional cuidados maiores na seleção do tratamento e conhecimento dos patógenos envolvidos, a fim de eliminá-los. E assim, meios alternativos de tratamento como, ressecção de uma das raízes em dentes molares (SHENOY & SHENOY,

2010; ROTSTEIN, 2017;) e tratamento com enxerto ósseo e regeneração tecidual guiada (RTG) poderão ser abordados (SUNITHA *et al.*, 2008; PAROLIA *et al.*, 2013; MIAO *et al.*, 2015). Contudo, o que diferencia e determina o tratamento das lesões endodôntico-periodontais é a ordem em que cada processo patológico ocorre.

Devido à complexidade diagnóstica e de tratamento as lesões endodônticas-periodontais, essas necessitam uma abordagem multidisciplinar a fim de, identificar os fatores etiológicos envolvidos, elaborar tratamentos eficazes e ordenados para a eliminação de microrganismos patogênicos relacionados à sua progressão (AL- FOUZAN, 2014).

No que se refere aos patógenos vivos encontrados em lesões endodôntico-periodontais, é evidenciada a presença de bactérias, vírus e fungos (SIMON *et al.*, 1972; SIMON *et al.*, 2013; ROTSTEIN, 2017).

Um estudo clínico microbiológico realizado na Alemanha, investigou o perfil dos patógenos periodontais presentes em doenças pulpares e na DP em um mesmo elemento dentário, utilizando o método de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para detecção desses patógenos. Os patógenos detectados no estudo através do método PCR, que estavam envolvidos tanto em amostras endodônticas quanto em BPs, foram: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythia*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Treponema denticola*. Portanto, os autores concluíram que patógenos periodontais acompanham as infecções endodônticas e que a inter-relação dessas doenças se torna uma via crítica para ambas (RUPF *et al.*, 2000).

Ao comparar os perfis microbianos de lesões endodôntica-periodontais antes e depois do preparo químico-mecânico, através da técnica de cultura e sequenciamento de nova geração (NGS), um estudo da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), incluiu 15 voluntários com DP e com doença endodôntica combinadas que procuraram tratamento endodôntico. Foi considerado uma lesão endodôntica-periodontal o dente que obteve profundidade de sondagem (PS) maior que 6 mm, necrose pulpar e evidência radiográfica de periodontite apical. Pacientes que haviam sido submetidos a tratamento periodontal antecedente a um ano, que possuíam cárie ou restauração extensa além do esmalte, que estavam em tratamento com antibióticos nos últimos 3 meses ou relataram doença sistêmica foram excluídos do estudo. A coleta periodontal foi realizada na BP mais profunda e também foi coletado a amostra do Canal Radicular (CR) próximo à essa bolsa, antes da realização do tratamento endodôntico. A coleta da BP foi realizada com três pontas de papel estéreis durante 60 segundos e em seguida, colocadas em

tubo de ensaio estéril com 1 mililitro (mL) do meio de transporte de Viability Maintaining Microbiotatic Me-dium (VGMA) e congelado a 70°C até ser processado. Após o tratamento periodontal foi realizado a segunda amostra da BP. Em relação as amostras dos CRs, previamente foi realizado o isolamento e desinfecção do campo operatório. O acesso a câmara pulpar foi realizado com brocas diamantadas estéreis com extrema antissepsia em todos os processos e em seguida, coletado a amostra endodôntica utilizando-se 3 pontas de papéis estéreis em todo comprimento do canal (lima #20 Dentsply, Maillefer) e armazenados como descrito anteriormente. Em seguida, o tratamento endodôntico foi realizado. Após a finalização dos processos de desinfecção do CR uma segunda amostra foi coleta do canal, e em seguida, alguns foram obturados ou medicados. A identificação microbiana foi realizada a partir do protocolo de sequenciamento de nova geração (NGS) e cultura. Os resultados do estudo mostraram que, as espécies bacterianas *Parvimonas micra*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus constellatus*, *Eubacterium brachy*, *Mogibacterium timidum*, *Fretibacterium fastidiosum*, *Tannerella forsythia* e *Filifactor alocis*, foram encontradas em 100% das amostras de BPs e CRs de dentes com lesões endodôntica-periodontais. Com isso, este estudo demonstrou que há semelhanças entre a microbiota periodontal e endodôntica antes e depois do preparo químico mecânico, sendo está bastante complexa e com predomino de espécies do complexo bacteriano vermelho e laranja (GOMES *et al.*, 2015).

Em outro estudo, investigou-se as bactérias *Fusobacterium nucleatum*, *Parvimonas micra*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola* em 10 indivíduos com diagnóstico dental de lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário sob uso de uma medicação intracanal à base de hidróxido de cálcio. Foram coletadas amostras da BP e do CR e em seguida, submetidas ao teste PCR. As bactérias mais prevalentes em amostras periodontais foram: *Parvimonas micra*, *Tannerella forsythia* e *Porphyromonas gingivalis* e após medicação intracanal à base de hidróxido de cálcio não houve redução significativa dessas bactérias em BPs. Logo, em amostras endodônticas, a bactéria *Prevotella intermedia* não foi encontrada, e *Fusobacterium nucleatum* foi a mais prevalente onde sua detecção foi reduzida após a medicação intracanal à base de hidróxido de cálcio. Assim, o estudo demonstrou que, a medicação à base de hidróxido de cálcio não reduziu o número de bactérias associadas à BPs, porém, apresenta efeitos positivos no prognóstico do tratamento periodontal uma vez que, reduz os níveis de lipopolissacarídeos (LPS), citocinas e metaloproteinases da matriz (MMPs) em BPs (DUQUE *et al.*, 2018).

Desse modo, diversos estudos demonstraram alta predominância de complexos bacterianos vermelho e laranja, considerados “patógenos periodontais”. Sugerindo dessa forma, que existem vias de propagação bacteriana entre estes tecidos e uma comunidade bacteriana complexa envolvida.

8.2 Microbiota na lesão periodontal

A DP é uma condição inflamatória crônica multifatorial diretamente associada ao biofilme disbiótico, que ao ser instalada leva a destruição progressiva do aparato de inserção dental (STEFFENS & MARCANTONIO, 2018). A periodontite pode ser o resultado de algumas manifestações de doenças sistêmicas. Essas doenças se associam a diferentes desordens genéticas, doenças de imunodeficiência adquirida, doenças inflamatórias e também de desordens sistêmicas como por exemplo, diabetes *mellitus*, osteoporose, estresse emocional, tabagismo e uso de medicamentos. Assim, a saúde do hospedeiro e sua susceptibilidade irão influenciar na perpetuação da inflamação gengival e conseqüentemente, na perda dos tecidos periodontais (STEFFENS & MARCANTONIO, 2018).

O biofilme dental é necessário para o estabelecimento da periodontite sendo que, as bactérias são responsáveis pela caracterização, biossíntese, regulação e contribuição do biofilme oral (MARIOTTI & HEFTI, 2015; KOO *et al.*, 2017). O biofilme dental se desenvolve preferencialmente em regiões de fissuras, áreas interproximais e em restaurações desadaptadas, podendo-se dizer então, que o biofilme dental é proveniente da interação entre fatores anatômicos que impedem uma adequada higiene oral ou devido à ausência/deficiência desta higiene oral por parte do indivíduo, frente à dieta e fatores nutricionais contido no fluido gengival e bucal que modificam tal biofilme (MARIOTTI & HEFTI, 2015). Assim, quando não removido o biofilme dental, o mesmo levará à inflamação gengival denominada gengivite sendo esta, evidente clinicamente por sinais de edema gengival, presença de sangramento, podendo ser relatado dor/desconforto e mal hálito. Dessa maneira, a reeducação do paciente quanto à sua higiene oral e a adição de agentes químicos, contribuirá na reversão do quadro de gengivite e conseqüentemente, em tecidos periodontais saudáveis. Por outro lado, se não tratada, a gengivite poderá manifestar a perpetuação do processo inflamatório, levando à um quadro de periodontite que se caracteriza por mineralização e calcificação do biofilme, levando a destruição tecidual e óssea dos elementos dentários acometidos (LANG *et al.*, 2009).

O processo de formação do biofilme dental, ocorre inicialmente devido a uma fina camada acelular, que forma a base para a adesão dos microrganismos sendo esta reconhecida por película adquirida. Essa película adquirida é composta por glicoproteínas salivares (mucinas) e anticorpos, que alteram a carga e a energia livre de superfície do dente e aumentam assim a capacidade de adesão bacteriana (FINE *et al.*, 2019).

As bactérias quando aderidas à superfície do dente, apresentam crescimento ativo e produzem novos componentes da matriz extracelular, sendo os colonizadores primários os *Streptococcus*, representando até 80 a 90% da microbiota do biofilme dental, sendo *Streptococcus sanguinis* o pioneiro dessa colonização (ZHU *et al.*, 2018). Logo, a composição da placa bacteriana que antes era aeróbia gram-positiva predominantemente, muda para um flora gram-positiva e gram-negativa facultativamente anaeróbia, contendo além de *Streptococcus*, espécies de *Actinomyces*, *Veillonella*, *Fusobacteria*, *espiroquetas*, entre outros. Desse modo, a multiplicação de colonização desses microrganismos provoca alterações de pH, na quantidade de nutrientes e de oxigênio, favorecendo a aderência de bactérias gram-negativas anaeróbias estritas. Com isso, a microflora presente na placa subgengival se torna predominantemente composta de anaeróbios gram-negativos e bactérias proteolíticas o que aumenta a patogenicidade do biofilme (FINE *et al.*, 2019)

A partir da introdução do método molecular conhecido por hibridização DNA-DNA checkerboard foi possível a identificação e quantificação de diversos microrganismos, mesmo aqueles impossíveis de serem identificados por técnicas como cultura microbiológica (SOCRANSKY, 1994).

Em 1998, o método de Hibridização de DNA-DNA checkerboard foi então testado a fim de, avaliar a composição da microbiota de biofilmes subgengivais. Um total de 185 indivíduos foram selecionados para o estudo, sendo 25 periodontalmente saudáveis e 160 com periodontite. Todos os indivíduos foram monitorados no início do estudo, porém, os pacientes com periodontite passaram por monitoramento em intervalos de 3 meses após terapia periodontal. Cada dente foi avaliado em 6 sítios, quanto aos parâmetros periodontais: presença de biofilme, sangramento à sondagem, presença ou não de supuração, PS e perda do nível de inserção. As amostras do biofilme subgengival foram coletadas da face mesio-vestibular de cada dente e durante cada visita dos indivíduos participantes. Foi realizada a contagem de 40 espécies subgengivais por meio da técnica Hibridização DNA-DNA Checkerboard. Após realização da coleta do biofilme supragengival, realizou-se a coleta das amostras do biofilme

subgingival com curetas Gracey na face mesial de cada dente. Os sinais foram avaliados visualmente pela comparação dos padrões para cada espécie, sendo assim, um total de 13.261 amostras de placa foram avaliadas por quimioluminescência. Os resultados deste estudo demonstram a associação entre espécies por análise de cluster das 13.261 amostras, onde 5 grupos foram formados com mais de 60% de similaridade e incluíram 29 dos 32 táxons avaliados. Sendo assim, 5 complexos foram identificados nas doenças periodontais, sendo estes: complexo vermelho, laranja, amarelo, verde e roxo. O complexo vermelho, consistia em *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* e *Treponema denticola*, o complexo laranja consistia de subespécies *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter showae*, *Campylobacter gracilis*, *Eubacterium nodatum* e *Streptococcus constellatus*. Em seguida, 3 espécies de *Capnocytophaga*: *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Eikenella corrodens* e *Actinobacillus actinomycetemcomitans sorotipo a* (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) formaram o complexo verde. O complexo amarelo é um aglomerado de espécies do gênero *Streptococcus*, sendo estes: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii* e *Streptococcus intermedius*. Logo, o complexo roxo é composto por *Veillonella parvula* e *Actinomyces odontolyticus*. Outras espécies como, *Actinomyces naeslundii* Genoespécie 2, *Selenomonas noxia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans sorotipo b* não se agruparam com outras espécies. Além disso, havia relação entre as comunidades microbianas, onde o complexo vermelho e laranja estavam intimamente relacionados, e espécies de *Capnocytophaga* do complexo verde, se relacionavam com *Streptococcus* (complexo amarelo), *Eikenella corrodens* (complexo verde) e *Campylobacter concisus* (do complexo laranja). Desse modo, essas espécies relacionavam-se entre si e de algum modo ao complexo laranja. Houve relação entre *Actinomyces odontolyticus* e *Veillonella parvula*. A espécie *Selenomonas noxia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans sorotipo b* e *Actinomyces naeslundii* Genoespécie 2 possuíam forte relacionamento. Com isso, este estudo sugeriu que as espécies dentro dos complexos estavam intimamente relacionadas e eram específicas entre si. Contudo, as espécies que se associaram a maiores profundidades de sondagem foram *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, assim, essas espécies foram determinadas como patógenos da DP (SOCRANSKY *et al.*, 1998).

Um estudo longitudinal, utilizou a abordagem molecular de clonagem e sequenciamento de gene 16S rRNA a fim de, examinar a estabilidade de comunidades bacterianas no sulco gengival e verificar, qual era a relação entre as mudanças na composição microbiana com alterações na saúde periodontal, tanto de espécies cultiváveis quanto não-cultiváveis. Foram selecionados 25 indivíduos que passaram por coleta da placa subgengival e parâmetros periodontais, no início do estudo e após 24 meses. O exame periodontal foi realizado nos 6 sítios de cada dente e em cada uma das visitas, e definiu-se como saúde periodontal os dentes que apresentavam profundidade de sondagem (PS) < 4 mm, e como periodontite PS > 5 mm em dois ou mais locais. As alterações que ocorressem durante os 2 anos do estudo, indicariam mudança no estado de saúde periodontal, se tivessem modificações na PS de 2 mm, em dois ou mais locais. Foi coletado amostras da placa subgengival com pontas de papel absorvente estéreis na face mesial de cada dente e colocadas em tubos de microcentrífuga de 1,5 mL para serem congeladas. Os genes de rRNA foram amplificados a partir do DNA da comunidade bacteriana, com 22 ciclos de PCR e indicadores bacterianos de amplo alcance. A estabilidade microbiana foi calculada pelo número de clones bacterianos ao longo dos 2 anos, sendo os 100 clones iniciais comparados com 100 clones do ponto de tempo de 2 anos, e os que eram idênticos em cada ponto do tempo foram calculados. Foi dividido em 3 grupos: estável/saudável, melhorando ou pior, conforme as mudanças no estado clínico periodontal dos indivíduos. No início do estudo, 10 indivíduos apresentaram saúde periodontal (grupo saudável/estável), 7 apresentaram periodontite leve à moderada e que ao final dos 2 anos melhoraram essa situação (grupo resultado positivo), 7 tiveram aumento na PS (grupo que apresentou piora) e um 1 indivíduo com periodontite que não melhorou nem piorou foi excluído da análise. Os 100 clones de cada amostra foram sequenciados para realizar comparações estatísticas, identificou-se um total de 4.800 clones e 260 espécies ou filótipos. Os resultados do estudo mostram que, maiores instabilidades bacterianas estão no grupo de indivíduos onde a saúde periodontal piorou e que, trocas elevadas de espécies (aumento ou diminuição) foram identificadas em indivíduos instáveis, ou seja, que melhoraram ou pioraram a saúde periodontal, evidenciando que, mudanças no estado periodontal alteram a comunidade bacteriana. Por outro lado, indivíduos saudáveis possuíam em média 75,5% de conservação da comunidade bacteriana, e os que pioraram o quadro periodontal, mostraram menos da metade da comunidade bacteriana que possuíam, porém, nenhum obteve substituição completa das bactérias subgengivais durante o período de 2 anos. Na identificação de espécies e filótipos

presentes, os gêneros mais numerosos foram: *Streptococcus*, *Veillonella*, *Selenomonas*, *Campylobacter* e *Peptostreptococcus*. As espécies envolvidas na DP foram observadas por níveis absolutos e diferenças na quantidade de todas as espécies, detectadas ao longo dos 2 anos. O anaeróbio gram-positivo *Filifactor alocis* representava 1,5% de todos os clones, e foi encontrado em pacientes com DP, assim como 3 filótipos do gênero *Selenomonas*: CS015, CS002 e FN3 e o *Treponema Smibert-5* e VI: G: G47 associaram-se à doença. Logo, a diminuição das cepas GBA27 do gênero *Dialister*, associaram-se a melhora no estado de saúde periodontal e os *Peptostreptococcus* não foram associados a doença no estudo. Os patógenos periodontais *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia*, foram detectadas, porém, estatisticamente insignificantes na presença da doença, representando pequena fração do total de bactérias. Das espécies mais detectadas e associadas a saúde periodontal na placa subgingival, a espécie *Veillonella* clone oral X042, representou 9,5% de todos os clones. Observou-se que, o aumento desse filótipo estava em indivíduos cuja saúde periodontal melhorou. Concluiu-se que, a etiologia da periodontite é complexa, sendo equivocado contestar que bactérias gram-positivas estão relacionadas à saúde e bactérias gram-negativas são agentes causadores da doença (KUMAR *et al.*, 2006).

8.3 Microbiota na lesão endodôntica

A infecção de origem endodôntica tem como fator etiológico o biofilme dental sendo este, um meio para agregação e crescimento de comunidades bacterianas. Em endodontia, os biofilmes são classificados como, biofilmes intracanaís, biofilmes extracelulares, biofilmes periapicais e biofilme centrado em corpo estranho. A transição da microbiota endodôntica é evidenciada conforme ocorre a progressão da lesão, sendo esta demarcada por reduções no pH, diminuição nutricional e oxigênio, criando um meio de difícil sobrevivência para alguns microrganismos e favorecendo o surgimento de espécies anaeróbias (FARBER & SELTZER, 1988; JHAJHARIA *et al.*, 2015).

Com o objetivo de verificar a prevalência das espécies *Actinomyces*, *Streptococcus* e *Enterococcus faecalis* em infecções primárias do CR, um estudo utilizou a técnica molecular de ensaio de hibridização de DNA-DNA (D-Dh) e PCR. As amostras de DNA foram coletas de 53 dentes infectados de indivíduos adultos e que apresentavam sinais de necrose pulpar, presença de cárie e perda óssea perradicular. Do total da amostra, 27 dentes foram

diagnosticados com abscesso perriradicular agudo e 26 eram assintomáticos sendo que, 9 apresentaram sensibilidade a percussão. Em seguida, as amostras foram coletadas introduzindo uma lima tipo K n° 15, 1 mm aquém do ápice do dente com movimentos leves e retirado a amostra. Posteriormente, duas pontas de papel absorvente foram colocadas durante 1 minuto dentro do canal e no mesmo comprimento a fim de absorver o fluido presente. As amostras contidas na lima e nas pontas de papel foram transferidas para tubos de ensaio com 1 mL de Dimetilsulfóxido a 5% e com Caldo Triptona soja (TSB-DMSO), e congeladas a 20°C. Em seguida, a desinfecção da mucosa oral com clorexidina a 2% foi realizada para coleta de amostras de pus, com seringas estéreis, dos dentes com abscesso perriradicular e transferiu-se para TSB-DMSO e congelado. As cepas bacterianas foram cultivadas anaerobicamente na superfície de placas de ágar sangue de 3-7 dias, e o crescimento foi colhido e colocado em tubos de microcentrífuga para preparar sondas de DNA genômico para cada uma das 13 espécies bacterianas, através da técnica de hibridização de DNA-DNA. A confirmação da presença de DNA bacteriano nas amostras clínicas foi realizada através da PCR. Os resultados do estudo pela análise de hibridização DNA-DNA dos 53 dentes, detectou que a espécie *Streptococcus* foi mais prevalente com 22,6% (12 de 53 dentes), em seguida a espécie *Actinomyces spp.* 9,4% (5 de 53 dentes) e *Enterococcus faecalis* com 7,5% (4 de 53 dentes). Das 13 espécies examinadas, as mais prevalentes nas amostras foram *Streptococcus constellatus* (13,2% dos casos), em seguida, *Streptococcus intermedius* (11,3%), *Streptococcus anginosus* (7,5%) e *Enterococcus faecalis* (7,5%). Em relação aos dentes assintomáticos, as espécies mais prevalentes foram: *Streptococcus intermedius* – 11,5% (3 casos); *Enterococcus faecalis* – 11,5% (3 casos); e *Streptococcus anginosus* – 7,7% (2 casos). Nos dentes diagnosticados com abscesso perriradicular agudo, as espécies mais prevalentes foram: *Streptococcus constellatus* 25,9% (7 casos); *Actinomyces gerenseriae* 14,8% (4 casos); *Streptococcus intermedius* 11,1% (3 casos); *Streptococcus gordonii* 11,1% (3 casos); *Streptococcus anginosus* 7,4% (2 casos); *Actinomyces israelii* 7,4% (2 casos); *Streptococcus sanguinis* 7,4% (2 casos). As espécies *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Actinomyces naeslundii* *genoespécies 1 e 2* não foram encontradas em ambas amostras. Com isso, o estudo relevou que os gram-positivos *Streptococcus constellatus* e *Actinomyces* foram associados a doença perriradicular aguda, sugerindo-os como membros importantes da microbiota endodôntica (SIQUEIRA JR *et al.*, 2002).

Um estudo realizado na cidade de Rio de Janeiro – BR, avaliou a composição microbiana de infecções endodônticas primárias de dentes com tecido pulpar exposto e não exposto à cavidade oral, através da técnica de Hibridização DNA-DNA checkerboard. Foram selecionados 60 indivíduos sistemicamente saudáveis, sem periodontite, que não tomaram antibiótico e anti-inflamatórios nos últimos 6 meses. Além disso, os indivíduos selecionados, apresentaram um dente unirradicular com polpa necrosada, lesão radiográfica, e com exposição da polpa (n=30) e outros sem exposição (n=30) ao meio bucal. Previamente à coleta, os dentes foram limpos com pedra-pomes e isolados com dique de borracha, em seguida, limpos com solução de peróxido de hidrogênio a 3% e desinfetados com solução de hipoclorito de sódio à 2,5%. Após o acesso coronal sem uso de spray com água, foi realizado uma nova desinfecção da câmara pulpar e do campo operatório. Para coleta no CR utilizou-se limas Heldstroen nº15, 1 mm aquém do forame apical e em seguida, duas pontas de papel absorvente estéreis no mesmo comprimento, durante 1 minuto afim de absorver o fluído presente no canal. As amostras foram transferidas para tubos Eppendorf, contendo TE (Tris-HCL e EDTA), e em seguida congeladas a 20° C e depois processadas. Após análise das 40 espécies presentes nas 60 amostras, determinou-se a prevalência dessas espécies em casos de tecido pulpar exposto e em casos não exposto. Nas 60 amostras, a espécie mais prevalente foi *Campylobacter gracilis* com 93,3% representando 56 casos e a menos prevalente foi *Actinomyces gerencseriae* com 16,7 % (10 casos). Nos tecidos pulpares expostos a cavidade oral, a contagem de espécies mais detectadas foram, respectivamente: *Eubacterium saburreum* (7,56); *Fusobacterium nucleatum spp. vincentii* (4,7); *Tannerella forsythia* (4,3); *Enterococcus faecalis* (1,8) *Neisseria mucosa* (1,3); *Campylobacter gracilis* (1,2) e *Prevotella nigresces* (1,1). Logo, nos casos onde o tecido pulpar não foi exposto à cavidade oral, predominaram, respectivamente: *Fusobacterium nucleatum spp. vincentii* (16,0); *Neisseria mucosa* (8,1); *Enterococcus faecalis* (6,0); *Eubacterium saburreum* (5,5); *Campylobacter gracilis* (5,2); e *Porphyromonas gingivalis* (5,1). As espécies dos gêneros, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, *Campylobacter* e *Actinomyces* foram encontrados em níveis mais elevados em casos de tecido pulpar não exposto. Pode-se concluir com o estudo que, existem diferenças na comunidade bacteriana de dentes que estão expostos ao meio bucal quando comparado à não expostos e que, a gravidade da infecção endodôntica não está relacionada apenas na presença de patógenos e sim, na quantidade de microrganismos no local infectado e a interação entre espécies tornando uma comunidade mais virulenta (SASSONE *et al.*, 2012).

8.4 Complexos bacterianos na cavidade oral

Um estudo realizado na Universidade de Oslo, Noruega – UE, teve por objetivo conhecer a diversidade bacteriana da cavidade oral humana saudável, através de técnicas moleculares independentes, incluindo filótipos ainda não cultivados e determinar o local e a especificidade da colonização bacteriana. Foram selecionados 5 participantes periodontalmente saudáveis e livres de cárie (sem mancha branca ativa), de ambos os gêneros, com idade entre 23 e 55 anos, e que não usaram antibiótico nos últimos 6 meses. Foram coletadas amostras, com escovas de algodão no dorso e laterais da língua, vestibulo anterior maxilar, palato duro e mole, epitélio oral e amígdalas. Além disso, amostras microbiológicas da placa supragengival e subgengival das superfícies dos dentes foram coletadas com curetas Gracey estéreis. A lise das amostras foi realizada para executar a amplificação de genes 16S rRNA, através da técnica PCR para detecção de cada espécie. Na amplificação, utilizou-se iniciadores e primers universais produzidos comercialmente. Em seguida, a amplificação por PCR foi examinada por eletroforese em gel de agarose a 1%, e o DNA foi corado com etídio e visto sob luz ultravioleta com comprimento de onda curto. Após a clonagem e sequenciamento de gene 16S rRNA, o estudo detectou um total de 2.589 clones e inserção de 1.500 bases não reconhecidas, que foram comparadas com as sequências de rRNA de 10.000 microrganismos e mais de 100.000 sequências no Projeto de Banco de Dados Ribossômicos e Genbank. Os resultados do estudo mostraram que, dos 2.589 clones, houve uma ampla diversidade da microflora dos 9 locais examinados, resultando em 141 táxons bacterianos diferentes, e 6 filos diferentes: *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, e o filo *TM7* que não possui representantes cultiváveis. As espécies que predominaram no epitélio bucal foram: *Streptococcus mitis*; *Streptococcus mitis biovar.2* e *Gemella haemolysans*. No vestibulo anterior maxilar: *Streptococcus mitis*; *Granulicatella elegans* e *Gemella haemolysans*. Em dorso da língua: *Streptococcus mitis*; *Streptococcus australis*; *Streptococcus salivarius*; *Streptococcus sp. clone FP015* e *clone FN051*; *Granulicatella adiacens* e *Veillonella spp.* Na lateral de língua: *Streptococcus mitis*; *Streptococcus mitis bv. 2*; *Streptococcus australis*; *Streptococcus sp. clone DP009* e *clone FN051*; *Granulicatella adiacens*; *Gemella haemolysans* e *Veillonella spp.* No palato duro: *Streptococcus infantis*; *Streptococcus mitis*; *Streptococcus mitis bv. 2*; *Streptococcus sp. clone FN051*; *Granulicatella elegans*; *Gemella haemolysans* e *Neisseria subflava*. No palato mole: *Streptococcus mitis*; *Streptococcus mitis bv. 2*;

Streptococcus australis; *Gemella haemolysans* e *Granulicatella adiacens*. Nas amígdalas: *Prevotella* e *Porphyromonas spp.* e *Firmicutes*. Na placa supragengival: *Streptococcus sp. clone EK048*; *Streptococcus sanguinis*; *Streptococcus gordonii*; *Rothia dentocariosa*; *Gemella haemolysans*; *Granulicatella adiacens*; *Actinomyces sp. clone BL008* e *Abiotrophia defectiva*. Na placa subgengival predominaram várias espécies de *Streptococcus* e *Gemella*. Das especificidades locais de cada espécie: *Streptococcus mitis* e *Granulicatella adiacens* foram presentes em quase todas as áreas orais examinadas enquanto, *Rothia dentocariosa*, *Actinomyces spp.*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus gordonii* e *Abiotrophia defectiva* colonizaram a superfície dos dentes. A espécie *Streptococcus salivarius* principalmente o dorso da língua, e *Streptococcus sanguinis* e *Streptococcus australis* colonizaram apenas tecidos moles. Na placa subgengival, *Streptococcus intermedius* foi mais prevalente do que em outros locais e a espécie *Simonsiella muelleri* foi colonizadora apenas do palato duro. Com isso, o estudo mostrou que há uma ampla diversidade microbiana nos diferentes tecidos e estruturas orais, e que o conhecimento dessa flora no estado de saúde, é essencial antes da determinação do papel de cada bactéria no processo de doença (AAS *et al.*, 2005).

8.5 Complexos bacterianos amarelo, roxo e verde na lesão endodôntica-periodontal

Os estudos aqui abordados, evidenciam que o diagnóstico de lesão endodôntica-periodontal deve ser avaliado através de parâmetros clínicos, por medidas de profundidade de sondagem, nível de inserção, comprometimento de furca, mobilidade dental, perda óssea radiográfica, diagnósticos pulpares utilizando-se testes térmicos, elétricos e/ou testes de cavidade, testes de dor a palpação/percussão e avaliação quanto a presença de lesão radiográfica envolvendo o periápice (DIDILESCU *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014; ROVAI *et al.*, 2019; DAS *et al.*, 2020).

Em um estudo clínico microbiológico realizado na cidade de Timisoara – Romania, com o objetivo de avaliar e testar possíveis associações entre 6 bactérias em lesões endodôntica-periodontais e associar a sua presença com parâmetros clínicos. Quatro espécies pertencentes ao complexo laranja (*Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum* *Campylobacter rectus*, *Eubacterium nodatum*) e duas espécies do complexo verde (*Eikenella corrodens* e *Capnocytophaga sputigena*) foram investigadas. Foram selecionados 46 indivíduos com um

dente diagnosticado com lesão endodôntica periodontal (n=46 dentes) sendo, 17 unirradiculares (9 incisivos inferiores, 3 incisivos laterais superiores e 5 primeiros pré-molares inferiores) – (37%) e 29 multirradiculares (3 primeiros pré-molares superiores, 6 primeiros molares e 6 segundos molares superiores, 8 primeiros molares e 6 segundos molares inferiores) – (63%). Do total da amostra (n=46), 34 dentes (13 unirradiculares e 21 multirradiculares) apresentaram clínica e radiograficamente necrose pulpar com periodontite apical crônica associada com BP, e 12 dentes (4 unirradiculares e 8 multirradiculares) com obturação incompleta associada a periodontite apical crônica e BP. Os pacientes foram submetidos a exame clínicos para avaliação periodontal, endodôntica e exames radiográficos. Para a coleta das amostras periodontais, a placa supragengival foi removida através de um dispositivo de ultrassom e com escova rotativa suave. Após, os locais foram secos e isolados com roletes de algodão, e em seguida, duas pontas de papel absorvente estéril ISO tamanho 40 (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Suíça), foram inseridas na BP, durante 1 minuto, sendo agrupadas e congeladas imediatamente a 80°C em um tubo criogênico contendo 1 mL de solução salina tamponada com fosfato estéril (PBS, 50 mmol L) - 1 fosfato de potássio (150 mmol L) 1 NaCl (cloreto de sódio) pH 7,2. Para a coleta endodôntica, realizou-se isolamento absoluto com dique de borracha e limpeza, seguida da descontaminação dos dentes e tecidos circundantes (1 mL de peróxido de hidrogênio a 3% para limpeza, e 1 mL de solução de hipoclorito de sódio – NaOCL, para antissepsia). O acesso ao CR foi realizado com brocas esféricas estéreis, sem jatos de água, e os dentes com obturações insatisfatórias passaram por remoção da obturação com instrumento rotatório sem solvente químico ou irrigante, somente solução salina estéril foi utilizada após remoção da obturação. Uma lima tipo K, tamanho 15 (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Suíça) foi introduzida 1 mm aquém do forame apical para o arquivamento e uma segunda amostragem do canal foi realizada com duas pontas de papel absorvente estéril 1 mm aquém do forame durante 1 minuto, afim de absorver o fluído do canal. Ambas amostras do canal foram congeladas como descrito anteriormente. A extração do DNA foi realizada através do kit QIAamp DNA (Qiagen GmbH, Hilden, Alemanha). Para avaliação quantitativa e semiquantitativa da bactéria o ensaio genético baseado em amplificação multiplex dos primers biotinilados (ensaio PCR) e o D-Dh foram realizados. Em relação ao complexo verde, os resultados do estudo mostram altas cargas bacterianas encontradas em amostras endodônticas e periodontais para a bactéria *Capnocytophaga sputigena* (>10⁶ - 63%) e *Eikenella corrodens* não obteve alta prevalência. Em relação aos valores dos parâmetros clínicos que correspondem

a carga bacteriana extremamente alta para esta bactéria, houve evidência de que, ao associar a taxa de detecção de *Capnocytophaga sputigena* em BPs e CRs de dentes diagnosticados com lesão endodôntica-periodontal, sua prevalência foi maior (55,2%) do que a taxa de *Capnocytophaga sputigena* em amostras endodônticas sem *Capnocytophaga sputigena* em amostras periodontais (23,5%). Houve correlações positivas entre *Capnocytophaga sputigena* do CR e *Capnocytophaga sputigena* da BP ($r = 0,30$, $P = 0,04$, $n = 46$); *Fusobacterium nucleatum* do canal com *Capnocytophaga sputigena* do canal ($r = 0,50$, $P = 0,0004$, $n = 46$) e *Eikenella corrodens* da BP com *Eubacterium nodatum* também da BP ($r = 0,49$, $P = 0,0006$, $n = 46$). Em relação ao estado endodôntico, *Capnocytophaga sputigena* teve maior prevalência em dentes com tratamento endodôntico presente (75%) e menor prevalência em dentes com polpa necrótica, ou seja, em infecções endodônticas primárias (32,3%) - ($odds\ ratio = 6,3$ - IC de 95%, 1,4-27,9; $P = 0,006$). Desse modo, o estudo demonstra que *Eikenella corrodens* foi pouco prevalente em lesões endodôntica-periodontais e, *Capnocytophaga sputigena* é significativamente associada à essas lesões bem como, em dentes com tratamento de CR prévio (DIDILESCU *et al.*, 2012).

Outro estudo transversal realizado na cidade de Pequim – China, investigou toda a comunidade bacteriana presente em CRs e BPs de dentes com diagnóstico de lesão endodôntica-periodontal através do método de biologia molecular PCR/DDGE e comparou a identificação e predominância da microflora dos CRs com as BPs adjacentes. Um total de 20 indivíduos de 29-60 anos, cada um com presença de um dente molar diagnosticado com lesão combinada verdadeira e com profundidade de sondagem (PS) ± 7 mm, foram selecionados obedecendo aos seguintes critérios: livres de cárie com coroa intacta, necrose pulpar e ausência de lesão periapical, ausência de histórico de trauma, sem terapia com antibióticos nos últimos 3 meses ou doença sistêmica associada e ausência de tratamentos sinusais. Após realizou-se a coleta dos CRs e da BP mais profunda adjacente ao dente envolvido utilizando-se métodos assépticos durante toda a coleta e as amostras de ambos os locais, retidas em pontas de papel absorvente estéreis e congeladas a -20°C . Após realizado o processo de extração de DNA bacteriano e o agrupamento do mesmo, a amplificação do DNA foi realizada a partir da técnica PCR 16S rDNA, e em seguida, submetidas a análise por Eletroforese em gel com gradiente de desnaturação (DGGE). Os resultados deste estudo revelaram que, dos 630 clones sequenciados e 60 gêneros encontrados, 43 espécies (71,1%) foram comuns tanto nos CRs quanto nas BPs. Dentre as 15 espécies mais prevalentes em ambos os sítios estão as espécies do complexo

amarelo *Streptococcus sanguinis* e *Streptococcus mitis*; e do complexo verde *Capnocytophaga sputigena*. A espécie *Streptococcus sanguinis* obteve 8 casos na BP (15%) e 3 casos no CR (40%). Logo, *Streptococcus mitis* 7 casos na BP (35%) e 6 casos no CR (30%), e *Capnocytophaga sputigena* do complexo verde, obteve 6 casos na BP (30%) e 4 casos no canal (20%). Os achados deste estudo indicam uma típica infecção polimicrobiana, com além de espécies anaeróbias obrigatórias, a existência de bactérias anaeróbias facultativas. A alta similaridade entre as espécies em ambos os sítios, sugere também de que, a existência de BPs parecem ser uma via de infecção ao CR através de canais laterais, acessórios e forame apical (LI *et al.*, 2014)

Em outro estudo clínico microbiológico realizado na cidade de São Paulo – Brasil, investigou-se 40 espécies bacterianas e níveis de endotoxina em lesões endodôntica-periodontais, classificadas como Lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário. Foram incluídos no estudo, 20 indivíduos que procuraram atendimento odontológico na Faculdade de Odontologia de São José dos Campos - SP. Clinicamente, os indivíduos apresentavam dentes com necrose pulpar e lesão periapical associada, além de sangramento gengival e BP \geq 6 mm em mais de um sítio. Foram excluídos do estudo, indivíduos que obtivessem algum destes critérios: câmara pulpar exposta a cavidade oral, tratamento endodôntico anterior, presença de fraturas ou fissuras coronárias, além de calcificações ou reabsorção externa. Além disso, a presença de doenças sistêmicas, tabagismo, uso de antibióticos e/ou tratamento periodontal nos últimos 6 meses se enquadraram como critério de exclusão. Desse modo, somente casos de lesão endodôntica-periodontal, com provável origem periodontal foram investigados. Anteriormente a coleta da placa subgengival, a placa supragengival foi removida em todas as faces do dente e em seguida, colocado roletes de algodão para isolamento dos dentes aonde iria ser realizado a coleta a fim de evitar contaminação pela saliva. As BPs mais profundas dos dentes acometidos foram submetidas à coleta, a partir de pontas de papel estéreis #30, sendo a primeira amostra livre de pirogênio e mantida durante 1 min na BP. Após realizou-se mais 3 coletas da BP. A primeira amostra foi colocada em um tubo Eppendorf a -20°C e aplicada a técnica Limulus amoebocyte lysate (LAL) para detecção das endotoxinas. As outras 3 amostras foram transferidas para tubos Eppendorf separadamente, contendo 1 mL de Tris-EDTA e em seguida, adicionado Hidróxido de sódio (NaOH) em cada tubo e congeladas a -20° C até serem processadas para análise de DNA-DNA-checkerboard. A coleta das amostras endodônticas foi realizada com rigorosa assepsia e

isolamento absoluto do campo operatório. Após o acesso ao CR, quatro pontas de papel estéreis #15 foram introduzidas em todo comprimento do canal, seguindo o mesmo armazenamento feito nas amostras periodontais. A contagem das 40 espécies bacterianas da amostra foi realizada pelo método molecular de Hibridização DNA-DNA checkerboard. Este estudo demonstrou como resultados que dentre as 40 espécies avaliadas, *Streptococcus gordonii* do complexo amarelo e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* do complexo verde, não foram encontradas em nenhuma das amostras endodônticas. As únicas espécies altamente prevalentes em amostras endodônticas foi *Capnocytophaga sputigena* (CR- 70%) do complexo verde, porém, a mesma não foi encontrada na BP (BP - 0%) e em seguida a mais prevalente foi *Veillonella parvula* (CR- 70%). Logo, *Streptococcus sanguinis* (complexo amarelo), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga sputigena*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga ochracea*, *Eikenella corrodens* (complexo verde) e *Actinomyces odontolyticus* (complexo roxo) não obtiveram prevalência em BPs, ao contrário de *Veillonella parvula* que apresentou prevalência significativa (BP- 50%). Sendo assim, em relação à similaridade bacteriana nas amostras de BPs e CRs de dentes com lesão endodôntica-periodontal, os complexos amarelo e verde obtiveram nenhuma ou baixa prevalência. Em contrapartida, *Veillonella parvula* do complexo roxo foi altamente prevalente em ambos os sítios (70% no CR e 50% na BP). Desse modo, este estudo evidência que *Veillonella parvula* parece exercer um papel na patogenicidade das lesões endodôntica-periodontais e que precisa ser melhor investigada (ROVAI *et al.*, 2019).

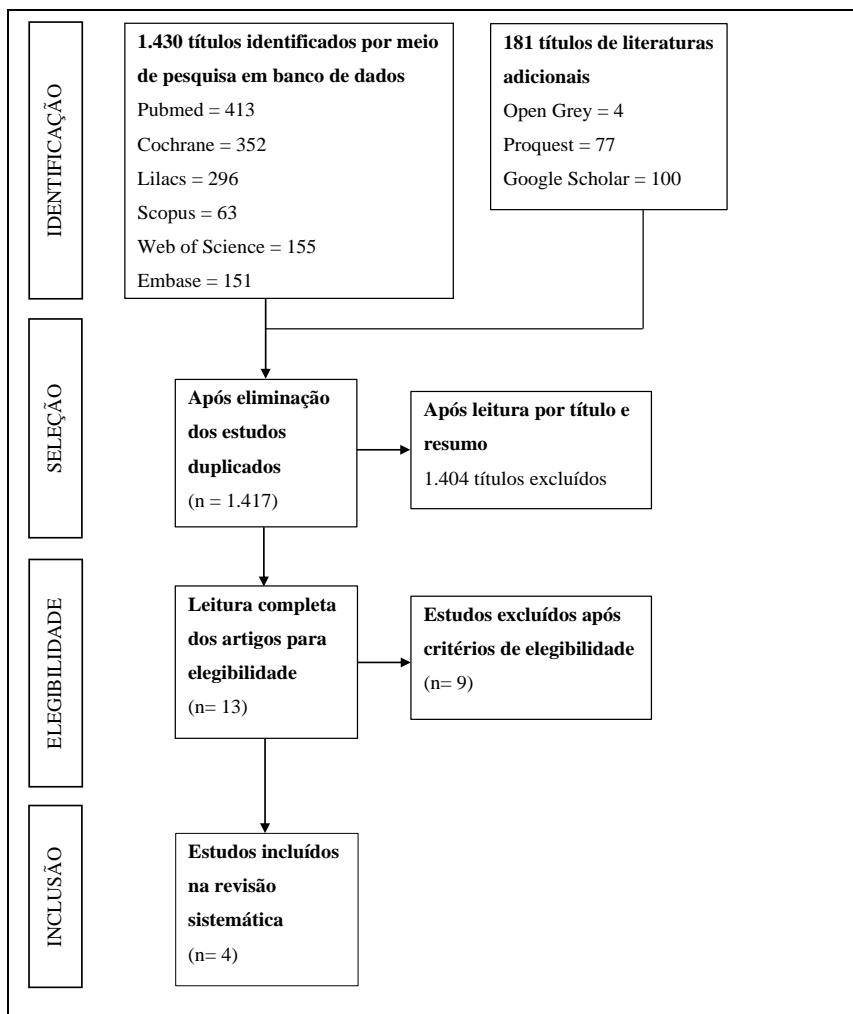
Por fim, o estudo clínico microbiológico realizado na Índia teve como objetivo correlacionar patógenos periodontais em doenças endodôntica-periodontais. Um total de 40 indivíduos de ambos os gêneros, com idade média de 20 a 50 anos, apresentavam em um mesmo dente lesão endodôntica e periodontal, com BP < 6 mm, sendo submetidos a radiografias periapicais para confirmação diagnóstica. Realizou-se a coleta do CR e da BP, onde duas a três pontas de papel absorvente foram inseridas na BP e no CR e deixadas durante 1 minuto. As amostras contidas nas pontas de papel de ambos locais, foram transferidas para criotubos com 1 mL de tampão TE (Tris-HCL e EDTA), e imediatamente congeladas a -80°C. Para realizar a extração do DNA, as amostras do canal e da bolsa foram ressuspensas e descongeladas em temperatura ambiente, utilizando-se um kit Qiamp DNA. O método PCR foi utilizado para identificação dos patógenos periodontais *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* pertencente ao complexo verde. Os resultados do

estudo mostram a prevalência de cada espécie em ambos locais da coleta, onde *Tannerella forsythia* teve uma prevalência de 94% no CR e 92% na BP, *Porphyromonas gingivalis* 71% no CR e 55% na BP e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* do complexo verde, 4% no CR e 12% na BP não havendo, portanto, diferenças significativas na quantidade de patógenos na bolsa e no canal em um mesmo elemento dentário pela quantificação absoluta por PCR. Logo, a correlação de Pearson foi estatisticamente significativa e direta entre as espécies, *Tannerella forsythia* e *Porphyromonas gingivalis* ($r = 0.412$, $P < 0.05$), *Porphyromonas gingivalis* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ($r=0.524$, $P < 0.05$) e *Tannerella forsythia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ($r = 0.427$, $P < 0.05$). O trabalho concluiu que, os patógenos alvos de doenças periodontais estão presentes significativamente em lesões endodônticas-periodontais, sugerindo uma comunicação entre as estruturas, possivelmente via túbulos dentinários. Além disso, o patógeno *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* pertencente ao complexo verde embora presente, apresentou baixa prevalência (DAS *et al.*, 2020).

9. RESULTADOS

A busca eletrônica inicial resultou em um total de 1.611 artigos com cada palavra-chave usada (**Figura 1**), sendo 413 títulos da base de dados Pubmed (**Apêndice 1**), 352 títulos da biblioteca Cochrane, 296 da base de dados Lilacs, 63 da base de dados Scopus, 155 da base de dados Web of Science, 151 da Embase, 4 da Open Gray, 77 da Proquest e 100 títulos no Google Scholar. Após a eliminação independente dos artigos duplicados (n=194), um total de 1.417 títulos foram lidos pelo seu título e resumo sendo que, 1.404 títulos foram excluídos por não abordarem o assunto e os complexos bacterianos roxo, amarelo e verde. Desse modo, 13 títulos foram considerados para possível inclusão e para leitura completa. Entre esses estudos, 9 títulos foram excluídos e 4 inclusos para a seguinte revisão (**Tabela 2 e 3**). O fluxograma da estratégia de pesquisa está representado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma da estratégia de pesquisa.



Estudos excluídos

Após a leitura completa dos 13 artigos selecionados e aplicação dos critérios de elegibilidade, 9 artigos foram excluídos pelos seguintes critérios: dois por se tratar de relato de caso (3 e 4); um estudo *in vitro* e com análise estatística inadequada (6); um estudo por não estar relacionado com lesões endodôntica-periodontais e não investigar os complexos bacterianos específicos desse estudo (7); três estudos investigaram complexos bacterianos envolvidos apenas em amostras de lesões endodônticas primárias, não se tratando portanto de lesão endodôntica-periodontal (8,10,11); um estudo por possuir análise estatística inadequada para o estudo proposto (12), e um por estar no idioma chinês e não obter acesso ao artigo completo (13). Dessa maneira, dos 13 artigos selecionados inicialmente, apenas 4 foram utilizados nesta revisão sistemática. A razões de exclusões dos artigos se encontram na **Tabela 2**.

Tabela 2. Razão de exclusão e estudos incluídos (n= 13)

Referência	Primeiro autor (Ano)	Razão para exclusão
1.	Das (2020)	Incluído
2.	Didilescu (2012)	Incluído
3.	Fujii (2014)	4
4.	Kurihara (1995)	4
5.	Li (2014)	Incluído
6.	Nielsen (2015)	4 e 7
7.	Reinhardt (2019)	3
8.	Roças (2006)	3
9.	Rovai (2019)	Incluído
10.	Sassone (2012)	3
11.	Siqueira Jr (2002)	3
12.	Xia (2013)	7
13.	Zhou (2013)	5 e 6

Legenda: (1) Estudos em dentes decíduos; (2) Estudos em dentes abertos do ápice; (3) Estudos endodôntico-periodontais em que não foram investigados complexos microbiológicos

amarelos, roxos ou verdes; (4) Revisões, relatos de casos, séries de casos, protocolos, comunicações breves, opiniões pessoais, cartas, pôsteres, resumos de conferências e pesquisas de laboratório; (5) Estudos não publicados no alfabeto latino (romano); (6) Texto completo não encontrado (7) Análise estatística inadequada para o estudo proposto.

Estudos incluídos

Para a presente revisão, somente quatro estudos atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo eles realizados, no Brasil, Romênia, China e Índia. Todos os artigos investigaram a microbiota de BPs e CRs de pacientes com doença endodôntica-periodontal. As características demográficas e metodológicas dos quatro estudos incluídos estão apresentadas na **Tabela 3**. De modo geral, os 4 estudos apresentavam design transversal e indicavam a presença de microrganismos usando unidades de medida semelhantes. Assim, uma análise quantitativa foi realizada.

Tabela 3. Características demográficas e metodológicas dos estudos incluídos.

Referência	País	Etnia	Tipo de lesão	Amostras	Método de detecção	Design de estudo	Sexo	Idade (média)
DIDILESCU <i>et al.</i> (2012)	Romania	Timisoara	NR	46	PCR; D-Dh	Transversal	NR	NR
LI <i>et al.</i> (2014)	China	Beijing	II	20	PCR; DGGE	Transversal	Masculino:14; Feminino: 6	29-60 (45,6)
ROVAI <i>et al.</i> (2019)	Brasil	São Paulo	I	10	D-Dh	Transversal	NR	NR
DAS <i>et al.</i> (2020)	Índia	Kerala	NR	40	PCR	Transversal	Masculino:18; Feminino:22	20-50 (F: 41,3; M: 42,5)

Legenda: (NR): Não reportado; 1: (PCR) Reação em cadeia da polimerase; 2: (D-Dh): Ensaio de hibridização DNA-DNA; 3 (DGGE): Eletroforese em gel com gradiente de desnaturação; I:

Lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário; II: Lesão verdadeira combinada.

Características dos participantes do estudo

Os estudos selecionados incluíram indivíduos adultos (faixa etária: entre 20 a 60 anos), com dentes diagnosticados com doença endodôntica-periodontal (lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário e lesão verdadeira combinada) sendo que, dois estudos não especificaram o tipo de lesão endodôntica-periodontal, e dois não revelaram a idade e a média de idade dos participantes. Os pacientes foram excluídos do estudo caso obtivessem pelo menos um dos seguintes critérios de exclusão: histórico de uso de antibióticos entre 3 e 6 meses antes do estudo; presença de fratura radicular vertical, inchaço, presença de tratos sinusais, dentes com câmara pulpar exposta a cavidade oral; dentes com lesões de cárie ativas; doença sistêmica associada; pacientes que foram submetidos a tratamento periodontal nos últimos 6 meses ao estudo.

Características das intervenções realizadas

Um total de 166 indivíduos apresentando pelo menos um dente diagnosticado por doença endodôntica-periodontal, foram avaliados (lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário n= 10, lesão verdadeira combinada n= 20 e outros não especificaram a classificação da lesão endodôntica-periodontal (n=86). Exames periodontais e endodônticos foram realizados para determinação do diagnóstico de lesão endodôntica-periodontal. Desse modo, todos os estudos identificaram que os dentes diagnosticados com lesão endoperiodontal continham BPs >3 mm, evidência de lesão periapical nos exames radiográficos e necrose pulpar. Os dentes eram, em sua maioria, hígidos. Além disso, os 4 estudos utilizaram métodos de detecção microbiológica baseados em D-Dh, PCR e DGGE.

As características clínicas periodontais e endodônticas dos estudos incluídos na revisão sistemática, estão descritas na **Tabela 4**.

Tabela 4. Características clínicas dos parâmetros periodontais e endodônticos dos estudos incluídos.

PARÂMETROS PERIODONTAIS								PARÂMETROS ENDODÔNTICOS					
REFERÊNCIA	Bolsa periodontal (BP)	Localização da BP	Mobilidade	Perda óssea	Perda de nível de inserção clínica	Sangramento gengival	Classificação	Condição dental	Dor a percursão/palpação	Presença de medicação intracanal	Lesão periapical	Necrose pulpar	Exame radiográfico
DIDILESCU <i>et al.</i> , 2012	>5mm	V/L	Sim	Sim	Sim	Sim	PCL	HR	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
LI <i>et al.</i> , 2014	≥ 7mm	NR	NR	NR	NR	NR	NR	H	NR	Não	Sim	Sim	Sim
ROVAI <i>et al.</i> , 2019	≥ 6mm	+ de 1 sítio	NR	NR	NR	Sim	NR	H	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
DAS <i>et al.</i> , 2020	< 6mm	NR	NR	NR	NR	NR	PA	H	NR	Não	Sim	Sim	Sim

Legenda: NR: Não reportado; V/L: vestibular e lingual; PCL: Periodontite crônica e localizada; PA: Periodontite Agressiva; H: hígido; HR: Hígido e restaurado; H: Hígido.

Risco de viés dos estudos incluídos e sua força da evidência

O risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, estão resumidos na **Tabela 5**, de acordo com a NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. Todos os 4 artigos explicitaram uma questão de pesquisa (item # 1), as características da população do estudo (Item # 2), a recrutação de mais de 50% de participantes elegíveis (Item # 3), além de definir em detalhes os critérios de elegibilidade (Item # 4), tamanho da amostra (Item # 5), a avaliação da exposição determinada no início do estudo (Item # 6), as medidas de resultado (Item # 11) e também foi conduzida análise estatística (Item #14). Não foi possível a aplicação da questão de prazo para verificação do efeito (Item # 7) e de níveis de exposição diferentes (Item # 8). Somente um estudo definiu em detalhes medidas de exposição e avaliação (Item #9). Nenhum estudo cumpriu os seguintes itens: #12 (cegamento dos avaliadores de resultado) e #13 (taxa de acompanhamento) do NIH Quality Assessment Tool.

Nenhum dos artigos incluídos atendeu a todos os itens do NIH Quality Assessment Tool. Um artigo atendeu a 9 itens e três artigos atenderam a 8 itens. Assim, todos os artigos incluídos nesta revisão atenderam a pelo menos 50% dos itens avaliados. Desse modo o risco de viés entre os estudos foi moderado, ficando entre 8 e 9. Com isso, a avaliação da certeza das conclusões e da força das evidências foi desenvolvida calculando-se o número de estudos que destacaram a presença de um determinado microrganismo.

Tabela 5 - Avaliação da qualidade dos estudos incluídos de acordo com o NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies.

Questão	Referências				TOTAL
	DIDILESCU <i>et al.</i> (2012)	LI <i>et al.</i> (2014)	ROVAI <i>et al.</i> (2019)	DAS <i>et al.</i> (2020)	
1. Pergunta de pesquisa	Sim	Sim	Sim	Sim	4
2. População do estudo	Sim	Sim	Sim	Sim	4
3. Taxa de participação de pessoas elegíveis	Sim	Sim	Sim	Sim	4

4. Critérios de elegibilidade	Sim	Sim	Sim	Sim	4
5. Tamanho da amostra	Sim	Sim	Sim	Sim	4
6. Avaliação da exposição	Sim	Sim	Sim	Sim	4
7. Prazo	NA	NA	NA	NA	0
8. Níveis de exposição	NA	NA	NA	NA	0
9. Medidas de exposição	Sim	CD	CD	CD	1
10. Avaliação de exposição repetida	CD	CD	CD	CD	0
11. Medidas de resultado	Sim	Sim	Sim	Sim	4
12. Cegamento dos avaliadores	Não	Não	Não	Não	0
13. Taxa de acompanhamento	Não	Não	Não	Não	0
14. Análise estatística	Sim	Sim	Sim	Sim	4
TOTAL	9	8	8	8	

Legenda: CD: não foi possível determinar; NA: não aplicável.

Características das medidas de resultado

Todos os artigos relataram a composição da microbiota do CR e das BPs por meio de medidas como: níveis ou prevalência ou proporção ou abundância para cada microrganismo encontrado nos indivíduos. Com isso, uma análise quantitativa das espécies rastreadas foi realizada (**Tabela 6 e 7**).

Tabela 6 – Estudos de prevalência de bactérias dos complexos roxo, amarelo e verde em amostras da BP.

Meta-análise (número de estudos incluídos)	Casos	Total	Prevalência (95% CI)	I ² (95% CI)	Intervalo de previsão
Complexo Amarelo					
▪ <i>S. mitis</i> (n=2)	11	30	37.53% (22.69 - 55.16%)	0% (NE)	NE
▪ <i>S. gordonii</i> (n=1) *	2	10	20% (NR)	NR	NR
▪ <i>S. intermedius</i> (n=1) *	1	10	10% (NR)	NR	NR
▪ <i>S. sanguinis</i> (n=2)	8	30	20.45% (2.05 - 75.98%)	68% (0 - 93%)	NR
▪ <i>S. oralis</i> (n=0) *	NR	NR	NR	NR	NR
Complexo Verde					
▪ <i>A. actinomycetemcomitans</i> (n=2)	5	50	12.21% (5.58- 24.68%)	0% (NE)	NE
▪ <i>C. gingivalis</i> (n=1) *	0	10	0% (NR)	NR	NR
▪ <i>C. ochracea</i> (n= 1) *	0	10	0% (NR)	NR	NR
▪ <i>C. sputigena</i> (n=3)	35	76	33.47% (8.59 – 72.94%)	81% (39- 94%)	0.00- 100.00%
▪ <i>E. corrodens</i> (n=2)	24	56	23.89 (1.54- 86.33%)	78% (3- 95%)	NR
Complexo Roxo					
▪ <i>A. odontolyticus</i> (n=1) *	0	10	0% (NR)	NR	NR
▪ <i>V. parvula</i> (n= 1) *	5	10	50% (NR)	NR	NR

Legenda: (NR): não reportado; (NE): não estimado; (*): apenas um estudo investigou a espécie.

Características microbiológicas

A **Tabela 6** demonstra a prevalência dos complexos microbiológicos amarelos, roxos e verdes na BP de dentes diagnosticados com lesões endodôntica-periodontal. As bactérias do complexo amarelo e suas respectivas prevalências são: *Streptococcus mitis* (37.53%), *Streptococcus gordonii* (20%), *Streptococcus intermedius* (10%), *Streptococcus sanguinis* (20.45%). Em relação ao complexo verde, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (12,21%), *Capnocytophaga sputigena* (33.47%) *Eikenella corrodens* (23.89%). Não houve prevalência para *Capnocytophaga gingivalis* (0%) e *Capnocytophaga ochracea* (0%). Logo, para o complexo roxo, não houve prevalência de *Actinomyces odontolyticus* (0%) e somente *Veillonella parvula* foi significativamente prevalente (50%). No geral, em amostras de BPs, as bactérias dos complexos amarelo e verde obtiveram prevalência menor que 50%, sendo que não houve estudos (n=0) para o *Streptococcus oralis* do complexo verde. Para *Capnocytophaga gingivalis* e *Capnocytophaga ochracea* não houve prevalência (0%). Assim, somente *Veillonella parvula* do complexo roxo foi estatisticamente significativa (50%) em BPs.

Em seguida, a **Tabela 7** evidencia a prevalência dos mesmos complexos microbiológicos no CR, sendo para o complexo amarelo – *Streptococcus mitis* (28,31%) *Streptococcus gordonii* (0%) *Streptococcus intermedius* (30%), *Streptococcus sanguinis* (26.86%). Para o complexo verde – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (5,80%), *Capnocytophaga gingivalis* (30%), *Capnocytophaga ochracea* (30%), *Capnocytophaga sputigena* (42.38%) e *Eikenella corrodens* (31.18%). E para o complexo roxo – *Actinomyces odontolyticus* (20%), *Veillonella parvula* (70%). Desse modo, em amostras de CRs, os complexos bacterianos amarelos e verde obtiveram também prevalência abaixo de 50%. A única bactéria altamente prevalente em CRs foi *Veillonella parvula* (70%) do complexo roxo.

Assim, ao comparar a microbiota de BPs e CRs de dentes com lesão endodôntica-periodontal, a única bactéria com alta prevalência foi *Veillonella parvula* (50% e 70%). É importante destacar que, em relação a bactéria *Streptococcus oralis* não houve estudos que a identificassem para que pudéssemos estimar sua prevalência. Portanto, em dentes com lesões endodôntica-periodontais o único complexo associado fortemente com lesões endodôntica-periodontais é o complexo roxo, mais especificamente, a bactéria *Veillonella parvula*.

Tabela 7: Prevalência das bactérias de cada complexo em amostras do CR.

Meta-análise (número de estudos incluídos)	Casos	Total	Prevalência (95% CI)	I ² (95% CI)	Intervalo de previsão
Complexo Amarelo					
▪ <i>S. mitis</i> (n=2)	8	30	28.31% (15.41-46.12%)	0% (NE)	NE
▪ <i>S. gordonii</i> (n=1) *	0	10	0% (NR)	NR	NR
▪ <i>S. intermedius</i> (n=1) *	3	10	30% (NR)	NR	NR
▪ <i>S. sanguinis</i> (n=2)	7	30	26.86% (9.81-55.34%)	53% (0-88%)	NE
▪ <i>S. oralis</i> (n=0)	NR	NR	NR	NR	NR
Complexo Verde					
▪ <i>A. actinomycetemcomitans</i> (n=2)	2	50	5.80% (1.88-16.51%)	0% (NE)	NE
▪ <i>C. gingivalis</i> (n=1) *	3	10	30% (NR)	NR	NR
▪ <i>C. ochracea</i> (n= 1) *	3	10	30% (NR)	NR	NR
▪ <i>C. sputigena</i> (n=3)	31	76	42.38% (20.58-67.62%)	68% (0-91%)	0.00-100.00%
▪ <i>E. corrodens</i> (n=2)	17	56	31.18% (20.57-44.22%)	0% (NE)	NE
Complexo Roxo					
▪ <i>A. odontolyticus</i> (n=1) *	2	10	20% (NR)	NR	NR
▪ <i>V. parvula</i> (n= 1) *	7	10	70% (NR)	NR	NR

Legenda: (NR): não reportado; (NE): não estimado; (*): apenas um estudo investigou a espécie.

10. DISCUSSÃO

As lesões endodôntica-periodontais continuam sendo desafiadoras quanto ao diagnóstico e conduta terapêutica a ser empregada, o que reflete em um prognóstico desfavorável para os elementos dentários acometidos (STORRER *et al.*, 2012). Estudos sobre as variáveis morfológicas e anatômicas do dente humano por meio de métodos como a microscopia eletrônica de varredura, possibilitaram a identificação de portais de entrada e saída entre os tecidos pulpare e periodontais (DE DEUS, 1975; MATA *et al.*, 2004; CESCINETTO *et al.*, 2016). Essa íntima relação entre os tecidos, possuindo origem embriológica permite que, comunicações anatômicas e funcionais permaneçam ao longo da formação do elemento dentário (SUNITHA *et al.*, 2008). Duas são as principais vias de comunicações reconhecidas: vias anatômicas/fisiológicas e vias não-fisiológicas (SIMON *et al.*, 2013). As vias anatômicas/fisiológicas são representadas pelo forame apical, canais laterais/acessórios e túbulos dentinários (NIROLA *et al.*, 2011; AKSEL & SERPER, 2014).

Lesões endodôntica-periodontais possuem como fator etiológico o biofilme dental, sendo este modulado por microrganismos dentre eles, bactérias (ROTSTEIN, 2017). Estudos têm demonstrando que a microbiota de tecidos pulpare e periodontais com lesão endodôntica-periodontal são semelhantes (RUPF *et al.*, 2000). Relacionando BPs como fonte de infecção ao CR, devido a alta predominância de bactérias dos complexos vermelho e laranja, consideradas “patógenos” periodontais (GOMES *et al.*, 2015; DUQUE *et al.*, 2018). Perante ao fato, não há estudos que investiguem a prevalência dos complexos microbiológicos amarelo, verde e roxo em BPs e CRs de dentes diagnosticados com lesão endodôntica-periodontal, o que justifica o presente estudo.

Os estudos que abordam a prevalência destes complexos em lesões endodôntica-periodontais ainda são escassos. De tal modo, está revisão sistemática da literatura selecionou apenas 4 estudos após passar por alguns critérios de exclusão e inclusão (DIDILESCU *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014; ROVAI *et al.*, 2019; DAS *et al.*, 2020). Ao analisar os resultados obtidos é possível confirmar a hipótese deste estudo de que, existem semelhanças das bactérias destes complexos em CRs e BPs, diante do diagnóstico de lesão endodôntica-periodontal. Embora esta similaridade tenha sido pouco prevalente para algumas espécies e altamente prevalente para uma única, ela sugere que BPs podem

ser uma via importante para infecções pulpares (DIDILESCU *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014; ROVAI *et al.*, 2019; DAS *et al.*, 2020).

As lesões endodônticas-periodontais são classificadas conforme a ordem em que os processos patológicos se originam e evoluem em ambos os tecidos. Na presente revisão sistemática, utilizamos a classificação de Simon *et al.*, (1972), que se baseia na origem das lesões (SIMON *et al.*, 2013). Dos 4 estudos incluídos na presente revisão (DIDILESCU *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014; ROVAI *et al.*, 2019; DAS *et al.*, 2020), dois estudos diagnosticaram a Lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário e a Lesão combinada verdadeira (LI *et al.*, 2014; ROVAI *et al.*, 2019) e dois estudos classificaram a lesão endodôntica-periodontal de modo geral, sem especificar a classificação (DIDILESCU *et al.*, 2012; DAS *et al.*, 2020). Não há estudos publicados até a presente data desta revisão que tenha utilizado a nova classificação das doenças periodontais (CATON *et al.*, 2018).

Em relação a metodologia empregada entre os estudos na identificação bacteriana, os 4 estudos utilizaram técnicas de biologia molecular, sendo estas: PCR, PCR/DGGE, PCR/D-Dh ou somente D-Dh (DIDILESCU *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2014; ROVAI *et al.*, 2019; DAS *et al.*, 2020). A definição de espécies em determinado sítio, pode sofrer variações conforme o método escolhido para análise do material genético. Técnicas de biologia molecular têm sido amplamente utilizadas na identificação de microrganismos orais uma vez que, métodos de cultura microbiológica apresentam como limitações a dificuldade ou inviabilidade de cultivo de algumas espécies, maior exigência de meios culturais e condições laboratoriais, necessidade de controle da reprodução microbiana e transporte adequado das amostras (SOCRANSKY *et al.*, 2004). Sendo assim, meios de cultura microbiológica podem deixar de detectar espécies patogênicas envolvidas na doença avaliada (SIQUEIRA JR *et al.*, 2000).

De mesmo modo, a utilização do método molecular D-Dh constitui de uma técnica rápida e sensível, que permite a identificação de espécies bacterianas cultiváveis e não-cultiváveis, por meio da utilização de sondas contendo DNA genômico da espécie a ser investigada. Essa técnica têm sido cada vez mais utilizada na identificação da microbiota endodôntica e periodontal, associando-se a técnica PCR para confirmação do DNA da espécie detectada (SOCRANSKY *et al.*, 2004; SASSONE *et al.*, 2012). Porém, a impossibilidade de detectar espécies na ausência de sondas preparadas e na presença de microrganismos abaixo dos limites de detecção do método (10^3 a 10^4) são alguma das

suas principais limitações. Além disso, o método de cultura microbiológica poderia detectar a presença de novos patógenos no local (SOCRANSKY *et al.*, 2004). Na periodontia, a técnica de D-Dh permitiu o reconhecimento de diversas espécies bacterianas presentes na microbiota subgengival, identificando espécies associadas aos sítios saudáveis e com DP, além do estabelecimento de complexos conforme as mesmas eram geneticamente semelhantes (SOCRANSKY *et al.*, 1998).

Nesta revisão sistemática, o estudo que abordou PCR/D-Dh foi responsável pela maior detecção das espécies dos complexos bacterianos amarelo, verde e roxo (ROVAI *et al.*, 2019), e a que utilizou somente D-Dh foi responsável pela detecção de *Veillonella parvula*, a mais prevalente em BPs e CRs (DIDILESCU *et al.*, 2012).

No geral, as espécies mais prevalentes dos complexos amarelo, verde e roxo em amostras da BP foram – *Streptococcus mitis* (37.53%), *Capnocytophaga sputigena* (33.47%) e *Veillonella parvula* (50%). No CR foram identificados – *Streptococcus intermedius* (30%), *Capnocytophaga sputigena* (42.38%) e *Veillonella parvula* (70%).

A colonização inicial do biofilme dental é dominada por espécies comensais de *Streptococcus*, consideradas não periodontopatogênicas (ZHU *et al.*, 2018). Elas são consideradas em sua maioria anaeróbias facultativas, sendo suscetíveis à inibição de crescimento por oxigênio (AAS *et al.*, 2005). As bactérias pertencentes a esse grupo possuem adesinas responsáveis pela ligação inicial às superfícies dentárias, interagindo com substratos da película salivar adquirida como a albumina, glicoproteínas e mucinas. O acúmulo de *Streptococcus* é guiada por interações entre adesina-receptor, e regulada pelos sinais ambientais como a presença de outras espécies microbianas. Uma estratégia empregada por esses microrganismos para alcançar vantagem competitiva frente à outros patógenos orais é a geração de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), que inibe o crescimento de *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, dentre outros. Os comensais peroxigênicos conhecidos incluem *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis* e *Streptococcus gordonii* (ABRANCHES *et al.*, 2018).

Streptococcus mitis é um coco gram-positivo anaeróbio facultativo, considerado abundante no microbiota oral humana saudável, sendo sua diminuição ou eliminação influenciadora no estado de saúde periodontal (AAS *et al.*, 2005). Um estudo demonstrou que a presença do patógeno periodontal – *Porphyromonas gingivalis* do complexo bacteriano vermelho, induz a morte celular de *Streptococcus mitis* (PINEDO *et al.*, 2014). Com isso, é compreensível de que a baixa prevalência do complexo amarelo em BPs,

sugere que espécies de *Streptococcus* não possui mecanismos de resistência significantes frente à colonizadores tardios como *Porphyromonas gingivalis*.

Capnocytophaga sputigena, é um bacilo fusiforme, capnofílico gram-negativo pertencente a família *Flavobacteriaceae*, encontrado na flora normal da garganta (SOCRANSKY *et al.*, 1979). Sua detecção foi encontrada em espécimes de escarro de pacientes que desenvolveram pneumonia (GOSSE *et al.*, 2019). No biofilme dental, a *Capnocytophaga sputigena* é considerada benéfica (SOCRANSKY *et al.*, 1998) e em infecções endodônticas pouco frequente, porém identificada em casos de tecido pulpar não exposto (SASSONE *et al.*, 2012). Embora não considerada agressiva, há suspeitas de que o maior crescimento desta bactéria possa estar envolvido em formas de DP destrutiva. Portanto, a presença desta bactéria na patogênese de lesões endodôntica-periodontais deve ser melhor investigada.

Ao analisar o resultado dos estudos incluídos e publicados até a presente data desta revisão sistemática, pode-se perceber que, o complexo microbiológico roxo se demonstrou resistente e perpetuante em lesões endodôntica-periodontais, quando comparado aos complexos amarelo e verde. A bactéria *Veillonella parvula*, pertencente ao complexo roxo, obteve prevalência de 50% em BP e 70% em CR. Esse resultado foi encontrado e confirmado em um único estudo (ROVAI *et al.*, 2019).

Veillonella parvula é um coco anaeróbio gram-negativo (ROÇAS & SIQUEIRA JR, 2006). De modo geral, espécies de *Veillonella* são caracterizadas como incapazes de fermentar sacarose e carboidratos, dependendo da excreção de ácidos orgânicos por outras espécies para obtenção de sua energia. Desse modo, espécies de *Streptococcus* liberam ácidos provenientes de sua capacidade de fermentação como o ácido lactato, que é metabolizado e usado como fonte energética pela espécie *Veillonella*. De forma isolada, é considerada também uma bactéria benéfica do biofilme oral (MASHIMA & NAKAZAWA, 2014), pois quando presente na placa subgingival contribui na melhora do quadro clínico periodontal (KUMAR *et al.*, 2006). No processo de cárie dentária, é considerada benéfica, pois ao metabolizar o ácido lactato liberado por espécies de *Streptococcus*, como o *Streptococcus mutans*, transforma-o em um ácido fraco como o ácido propiônico e o ácido acético. Essa reversibilidade de ácidos por *Veillonella parvula*, auxilia na redução da capacidade de solubilização do esmalte dentário (LIU *et al.*, 2020).

No presente estudo, a prevalência de *Veillonella parvula* sugere que a mesma possui um importante papel na patogenia destas lesões, porém, ainda não identificada.

Sabe-se que ela é frequentemente presente em infecções primárias do CR, chegando a obter prevalência de 33% em casos de periodontite apical crônica, 10% em periodontite apical aguda e 21% em casos de abscessos apicais agudos, representando um percentual de 24% em infecções endodônticas primárias (ROÇAS & SIQUEIRA JR, 2006). Outro estudo, também detectou maior frequência e distribuição de *Veillonella parvula* em infecções endodônticas primárias, sendo esta detectada em 38 de 184 amostras, representando percentual de 20,6% em infecções endodônticas primárias, e encontrada em pouca prevalência (2%) em infecções endodônticas secundárias (POURHAJIBAGHER *et al.*, 2017). Desse modo, embora o papel desta bactéria na patogênese de infecções endodônticas não esteja elucidado, pode-se dizer que a mesma possui papel ecológico significativo na comunidade endodôntica e que precisa ser melhor investigada.

Por outro lado, o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) é um bacilo capnofílico anaeróbico gram-negativo facultativo, reconhecido como patógeno periodontal (SOCRANSKY *et al.*, 1998). O principal fator de virulência está direcionado à sua leucotoxina formadora de poros, altamente destrutiva ao sistema imunológico do hospedeiro e conseqüentemente aos tecidos, afetando células como: monócitos, macrófagos, eritrócitos, linfócitos e polimorfonucleares (PMNs). Além disso, a presença de uma toxina denominada toxina de distensão citoletal (CDT) é responsável por modular a resposta imune e conservar a infecção (GHOLIZADEH *et al.*, 2017).

Apesar de *Aa* ser um patógeno periodontal, foi detectado em baixa prevalência em lesões endodôntica-periodontais com 12,21% e 5,80% em BPs e CRs, respectivamente. Um estudo em primatas demonstrou que, *Aa* sofre limitações de crescimento quando na presença de usuários de ácido lactato. Dessa forma, há um maior crescimento de *Aa* quando a espécie *Veillonella* utiliza menores níveis de lactato. O contrário também é observado, pois quando a espécie *Veillonella* utiliza altos níveis de lactato, há diminuição da quantidade de lactato para consumo do *Aa*, interferindo em seu crescimento (FINE *et al.*, 2019). Desse modo, *Aa* e *Veillonella* parecem competir pelo mesmo nutriente, onde o favorecimento da nutrição pode influenciar na existência da outra.

Em relação à avaliação do risco de viés, os quatro estudos foram considerados com risco de viés “moderado”. Porém, questões como o “cegamento dos participantes” e a “taxa de acompanhamento” não se aplicavam a metodologia do presente estudo.

Referente às limitações metodológicas desta revisão sistemática, podemos citar o baixo número de artigos inclusos, por ainda serem escassos os estudos que investigam estes complexos bacterianos específicos. Além disso, diferentes associações metodológicas empregadas para detecção de microrganismos resultaram na quantificação de espécies bacterianas de maneira desigual. Dessa maneira, há uma necessidade de padronização de dados metodológicos, métodos microbiológicos e estatística em novos estudos.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos e das limitações encontradas no presente estudo, podemos concluir que as microbiotas presentes nas lesões endodôntica-periodontais são semelhantes, com maior prevalência do complexo microbiológico roxo. Assim, BPs podem ser sugeridas como uma via de infecção importante do CR. A espécie *Veillonella parvula* foi fortemente correlacionada nas amostras de lesão endodôntica-periodontal, sendo presente em 50% e 70% das BPs e CRs respectivamente. Desta forma, sugere-se que a mesma pode exercer um papel ecológico significativo na patogênese dessas lesões.

A definição do perfil microbiológico em lesões endodôntica-periodontais poderá auxiliar na compreensão da patogênese da doença bem como, relacioná-la a diferentes condições clínicas existentes. Desse modo, contribuindo no direcionamento de condutas terapêuticas para o controle da patologia.

12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRANCHES, J.; ZENG, L.; KAJFASZ, J. L.; PALMER, S. R.; CHAKRABORTY, B.; WEN, Z. T.; RICHARDS, V. P.; BRADY, L. J.; LEMOS, J. A. Biology of oral streptococci. *Microbiol Spectr*, v. 6, n. 5, p. 1-18, 2018.

AL-FOUZAN, K. S. A new classification of endodontic-periodontal lesions. *Int J Dent*, v. 2014, n. [sn], p. 1-5, 2014.

ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, v. 4, n. 1, p. 1-6, 1999.

AKSEL, H.; SERPER, A. A case series associated with different kinds of endo-perio lesions. *J Clin Exp Dent*, v. 6, n. 1, p. 91-95, 2014.

AAS, J. A.; PASTER, B.J.; STOKES L. N.; OLSEN, I.; DEWHIRST, F. E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*, v. 43, n. 11, p. 5721-5732, 2005.

CATON, J. G.; ARMITAGE, G.; BERGLUNDH, T.; CHAPPLE, I. L. C.; JEPSEN, S.; KORNMAN, K. S.; MEALEY, B. L.; PAPAPANOU, P. N.; SANZ, M.; TONETTI M. S. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*, v. 45, n. 20, p. S1-S8, 2018.

CESCONETTO, L. D. A.; AZEREDO, R. A.; SIQUEIRA, C. A.; BISSÓLI, N. C. Avaliação da presença do canal cavo inter-radicular em molares pelo método da microscopia eletrônica de varredura. *Rev. odontol. UNESP*, v. 45, n. 3, p. 165-170, 2016.

CORGEL, J. O.; PUCHER, J. J.; RETHMAN, M. P.; REYNOLDS, M. A. State of the science: chronic periodontitis and systemic health. *J Evid Base Dent Pract*, v. 12, n. 3, p. 20-28, 2012.

CUGINI, C.; SHANMUGAM, M.; LANDGE, N.; RAMASUBBU, N. The role of exopolysaccharides in oral biofilms. *J Dent Res*, v. 98, n. 7, p. 739-745, 2019.

DAHLEN, G.; BASIC, A.; BYLUND, J. Importance of virulence factors for the persistence of oral bacteria in the inflamed gingival crevice and in the pathogenesis of periodontal disease. *J Clin Med*, v. 8, n. 9, p. 1339-1341, 2019.

DAKÓ, T.; LAZAR, A. P.; BICA, C. I.; LAZAR, L. Endo-perio lesions: diagnosis and interdisciplinary treatment options. *ASMJ*, v. 3, n. 1, p. 257-261, 2020.

DAS, A. C.; SAHOO, S. K.; PARIHAR, A. S.; BHARDWAJ, S.S.; BABAJI, P.; VARGHESE, J. G. Evaluation of role of periodontal pathogens in endodontic periodontal diseases. *J Family Med Prim Care.*, v. 9, n.1, p. 239-242, 2020.

DE DEUS Q. D. Frequency, location, and direction of the lateral, secondary, and accessory canals. *J Endod*, v. 1, n. 11, p. 361-366, 1975.

DIDILESCU, A. C.; RUSU, D.; ANGHEL, A.; NICA, L.; LLIESCU, A.; GREABU, M; BANCESCU, G.; STRATUL, S. I. Investigation of six selected bacterial species in endo-periodontal lesions. *Int Endod J*, v. 45, n. 3, p. 282-293, 2012.

DUQUE, T. M.; PRADO, M.; HERRERA, D. R.; GOMES, B. P. F. A. Periodontal and endodontic infectious/inflammatory profile in primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement after a calcium hydroxide-based intracanal medication. *Clin Oral Investig*, v. 23, n. 1, p. 53-63, 2018.

FARBER, P. A.; SELTZER, S. Endodontic microbiology. I. Etiology. *J Endod*, v. 14, n.1, p. 363- 371, 1988.

FINE, D. H.; PATIL, A. G.; VELUSAMY, S. K. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa)* Under the Radar: Myths and Misunderstandings of Aa and Its Role in Aggressive Periodontitis. *Front Immunol*, v. 10, n. 728, p. 1-12, 2019.

FUJII, R.; MURAMATSU, T.; YAMAGUCHI, Y.; ASAI, T.; AIDA, N.; SUEHARA, M.; MORINAGA, K.; FURUSAWA, M. An Endodontic-periodontal Lesion with Primary Periodontal Disease: A Case Report on Its Bacterial Profile. *Bull Tokyo Dent Coll*, v. 55, n. 1, p. 33-37, 2014.

GAMBIN, D. J.; CECCHIN, D. Aspectos clínicos e radiográficos das lesões endo-periodontais: uma revisão de literatura. *Braz J Periodontol*, v. 28, n. 3, p. 53-58, 2018.

GAMBIN, D. J.; CECCHIN, D. Estratégias de tratamento das lesões endo-periodontais – uma revisão de literatura. *Braz J Periodontol*, v. 29, n. 1, p. 30-36, 2019.

GOMES, B. P. F. A.; BERBER, V. B.; KOKARAS, A. S.; CHEN, T; PASTER, B. J. Microbiomes of endodontic-periodontal lesions before and after chemomechanical preparation. *J Endod.*, v. 41, n. 12, p. 1975-1984, 2015.

GOSSE, L.; AMRANE, S.; MAILHE, M.; DUBOURG, G.; LAGIER, J. C. *Capnocytophaga sputigena*: An unusual cause of community-acquired pneumonia. *IDCases*, v. 17, n. 00572, p. 1-3, 2019.

GHOLIZADHED, P.; PORMOHAMMAD, A.; ESLAMI, H.; SHOKOUHI, B. FAKHRZADEH, V.; KAFIL, H. S. Oral pathogenesis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Microb Pathog*, v. 133, n. [sn], p. 303-311, 2017.

HARRINGTON, G. W.; STEINER, D. R; AMMONS, W. F. The periodontal-endodontic controversy. *Periodontol 2000*, v. 30, n. [sn], p. 123-130, 2002.

HAJISHENGALLIS, G.; LAMONT, R. J. The polymicrobial synergy and dysbiosis model of periodontal disease pathogenesis. *The Human Microbiota and Chronic Disease*, p. 227–242, 2016.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011]. *The Cochrane Collaboration*, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

HUTTON, B.; SALANTI, G.; CALDWELL, D. M.; CHAIMANI, A.; SCHMID, C. H.; CAMERON, C.; IOANNIDIS, J. P.; STRAUS, S.; THORLUND, K.; JANSEN, J. P.; MULROW, C.; CATALÁ-LÓPEZ, F.; GØTZSCHE, P. C.; DICKERSIN, K.; BOUTRON, I.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*, v. 162, n. 11, p. 777-784, 2015.

JHAJHARIA, K.; PAROLIA, A.; SHETTY, K. V.; MEHTA, L. K. Biofilm in endodontics: A review. *J Int Soc Prev Community Dent*, v. 5, n.1, p. 1-12, 2015.

JIVOINOVICI, R.; SUCIU, I.; GHEORGHIU, I.; SUCIU, I. Clinical radiological aspects of primary endodontic lesions with secondary periodontal involvement. *J Med Life*, v. 10, n. 1, p. 70-75. 2017.

KARUNAKAR, P.; PRASSANA, J. S.; JAYADEV, M.; SHRAVANI, G. S. Platelet-rich fibrina, “a faster healing aid” in the treatment of combined lesions: A report of two cases. *J Indian Soc Periodontol.*, v. 15, n. 5, p. 651-655, 2014.

KIPIOTI, A.; NAKOU, M.; LEGAKIS, N.; MITSIS, F.; Microbiological findings of infected root canals and adjacent periodontal pockets in teeth with advanced periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v. 58, n. 2, p. 213-220, 1984.

KOO, H.; ALLANB, R. N.; HOWLIND, R. P.; HALL-STOODLEYE, L.; STOODLEYF, P. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat Rev Microbiol*, v. 15, n. 12, p. 740-755, 2017.

KUMAR, P. S.; LEYS, E. J.; BRYK, J. M.; MARTINEZ, F. J.; MOESCHBERGER, M. L.; GRIFFEN, A. L. Changes in Periodontal Health Status Are Associated with Bacterial Community Shifts as Assessed by Quantitative 16S Cloning and Sequencing. *J Clin Microbiol*, v. 44, n. 10, p. 3665–3673, 2006.

KURIHARA H.; KOBAYASHI, Y.; FRANCISCO I. A.; ISOSHIMA, O.; NAGAI, A.; MURAYAMA, Y. A microbiological and immunological study of endodontic-periodontic lesions. *J Endod*, v. 21, n. 12, p. 617-621, 1995.

LACEVIC, A.; VRANIC, E.; ZULIC, I. Etiological findings in endodontic-periodontal infections. *Bosn J Basic Med Sci*, v. 4, n. 1, p. 57-61, 2004.

LANG, N. P.; SCHÄTZLE, M. A.; LÖE H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol*, v. 36, n. 10, p. 3-8, 2009.

LI, H.; GUAN, R.; SUN, J. HOU, B. Bacteria Community Study of Combined Periodontal-Endodontic Lesions Using Denaturing Gradient Gel Electrophoresis and Sequencing Analysis. *J Periodontol*, v. 85, n. 10, p. 1442-1449, 2014.

LIU S.; CHEN, M.; WANG, Y.; ZHOU, X; PENG, X.; REN, B.; LI, M.; CHENG, L. Effect of Veillonella parvula on the physiological activity of Streptococcus mutans. *Arch Oral Biol*, v. 109, n.104578, p. 2-5, 2020.

MARIOTTI, A.; HEFTI, A. F. Defining periodontal health. *BMC Oral Health*, v. 15, n. 1, p. 1-18, 2015.

MASHIMA, I.; NAKAZAWA, F. The influence of oral Veillonella species on biofilms formed by Streptococcus species. *Anaerobe*, v. 28, n. [sn], p. 54-61, 2014.

MATA, A. C.; SAMPAIO, J. E. C.; TOLEDO, B. E. C.; THEODORO, L. H. Prevalência de canais cavo inter-radiculares em molares permanentes. Análise através de microscopia de varredura. *Robrac*, v. 13, n. 35, p. 42-45, 2004.

MIAO, H.; CHEN, M.; OTGONBAYAR, T.; ZHANG, S. S.; HOU, M.H.; WU, Z.; WANG, Y. L.; WU, L. G. Papillary reconstruction and guided tissue regeneration for combined periodontal-endodontic lesions caused by palatogingival groove and additional root: a case report. *Clin Case Rep*, v. 3 n. 12, p. 1042-1049, 2015.

MOHER, D.; SHAMSEER, L.; CLARKE, M.; GHERSI, D.; LIBERATI, A.; PETTICREW, M.; SHEKELLE, P.; STEWARTE, L. A. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Ver*, v. 4, n. 1, p. 1-9, 2015.

NARANG, S.; NARANG, A.; GUPTA, R. A sequential approach in treatment of perio-endo lesion. *J Indian Soc Periodontol*, v. 15, n. 2, p.177-180, 2011.

NIELSEN, H. K.; GARCIA, J.; VAETH, M.; SCHLAFER, S. Comparison of riboflavin and toluidine blue o as photosensitizers for photoactivated disinfection on endodontic and periodontal pathogens In Vitro. *PLoS ONE*, v.10, n. 10, p.1-11, 2015.

NIROLA, A.; GROVER, S.; SHARMA, A.; KAUR, D. Pulpal perio relations: Interdisciplinary diagnostic approach - I. *J Indian Soc Periodontol*, v. 15, n. 1, p. 80-82, 2011.

OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*, v. 5, n. 1, pag. 1-10, 2016.

OZMERIC, N.; BISSADA, N.; SILVA, A. P. B. The association between inflammatory bowel disease and periodontal conditions: Is there a common bacterial etiology. *J Int Acad Periodontol*, v. 20, n. 2, p. 40-51, 2018.

PAROLIA, A.; GAIT, T. C.; PORTO, I. C.; MALA, K. Endo-perio lesion: A dilemma from 19th until 21st century. *J Interdiscip Dentistry*, v. 3, n. 1, p. 2-11, 2013.

PEERAN, S. W.; THIRUNEERVANNAN, M.; ABDALA, K. A.; MUGRABI, M. H. Endo-Perio Lesions. *JSTR*, v. 2, n. 5, p. 268-274, 2013.

PINEDO DURAN, A. E.; BAKER, V. D, LOPEZ- FRIAS, J. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* induces expression of transposases and cell death of *Streptococcus mitis* in a biofilm model. *Infection and Immunity*, v. 82, n. 8, p. 3374-3382, 2014.

POURHAJIBAGHER, M.; GHORBANZADEH, R.; BAHADOR, A. Culture-dependent approaches to explore the prevalence of root canal pathogens from endodontic infections. *Braz Oral Res*, v. 31, n. 108, p. 1-7, 2017.

PRADA, I.; MICÓ-MUNÓZ, P.; GINER-LLUESMA, T.; MICÓ-MARTÍNEZ, P.; COLLADO-CASTELLANO, N.; MANZANO-SAIZ, A. Influence of microbiology on endodontic failure. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, v. 24, n. 3, p. 364-372, 2019.

REINHARDT, B.; KLOCKE, A.; NEERING, S. H.; SELBACH, S.; PETERS, U.; FLEMMIG, T. F.; BEIKLER, T. Microbiological dynamics of red complex bacteria following full-mouth air polishing in periodontally healthy subjects – a randomized clinical pilot study. *Clin Oral Invest*, v. 23, n. [sn], p. 3905-3914, 2019.

- RÔÇAS, I. N.; SIQUEIRA JR, J. F. Culture-independent detection of *Eikenella corrodens* and *Veillonella parvula* in primary endodontic infections. *J Endod*, v.32, n. 6, p. 509-512, 2006.
- ROBERTS, F. A.; DARVEAU, R. P. Beneficial bacteria of the periodontium. *Periodontol 2000*, v. 30, n. [sn], p. 40-50, 2002.
- ROTSTEIN, I. Interaction between endodontics and periodontics. *Periodontol 2000*, v. 74, n. [sn], p. 11-39, 2017.
- ROVAL, E. S.; MATOS, F. S.; KERBAUY, W. D.; CARDOSO, F. G. R.; MARTINHO, F. C.; OLIVEIRA, L. D.; VALERA, M. C.; CARVALHO, C. A. T. Microbial Profile and Endotoxin Levels in Primary Periodontal Lesions with Secondary Endodontic Involvement. *Braz Dent J*, v. 30, n. 4, p. 356- 362, 2019.
- RUPF, S.; KANNENGIEBER, S.; MERTE, K.; PFISTER, W.; SIGUSH B.; ESCHRICH, K. Comparison of profiles of key periodontal pathogens in periodontium and endodontium. *Dental Traumatology*, v. 16, n. 6, p. 269–275, 2000.
- SASSONE, L. M.; FIDEL, R. A.; FAVERI, M.; FIQUEIREDO, L.; FIDEL, S. R.; FERES, M. A Microbiological Profile of Unexposed and Exposed Pulp Space of Primary Endodontic Infections by Checkerboard DNA-DNA Hybridization. *JOE*, v. 38, n. 7, p. 889-893, 2012.
- SIMRING, M.; GOLDBERG, M. The pulpal pocket Approach: retrograde periodontitis. *J periodontal*, v. 35, n. 1, p. 22-48, 1964.
- SIMON, J. H. S.; GLICK, D. H.; FRANK, A. L. The relationship of endodontic-periodontic lesions. *J periodontal*, v. 43, n. 4, p. 202-208, 1972.
- SIMON, J. H.; GLICK, D. H.; FRANK, A. L. The relationship of endodontic-periodontic lesions. *J Endod*, v. 39, n. 5, p. 41-46, 2013.
- SIQUEIRA JR, J. F.; RÔÇAS I. N.; SOUTO, R; DE UZEDA, M.; COLOMBO, A. P. Actinomyces species, streptococci, and Enterococcus faecalis in primary root canal infections. *J Endod*, v. 28, n. 3, p. 168-172, 2002.

SIQUEIRA JR, J. F.; RÔÇAS I. N.; SOUTO, R. DE UZEDA, M.; COLOMBO, A. P.; Checkerboard DNA-DNA hybridization analysis of endodontic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v. 89, n. 6, p. 744 -748, 2000.

SHENOY, N.; SHENOY, A. Endo-perio lesions: Diagnosis and clinical considerations. *Indian J Dent Res*, v. 21, n. 4, p. 579-585, 2010.

SOCRANSKY, S. S.; HOLT, S. C.; LEADBETTER, E. R.; TANNER, A. C.; SAVITT, E.; HAMMOND, B. F. Capnocytophaga: new genus of gram-negative gliding bacteria. III. Physiological characterization. *Arch Microbiol*, v. 122, n. 1, p. 29-33, 1979.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.; CUGINI, M. A.; SMITH, C.; KENT JR, R. L. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, v. 25, n. 2, p. 134- 144, 1998.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D.; SMITH, C.; MARTIN, L.; HAFFAJEE, J. A.; UZEL, N. G.; GOODSON, J. M. Use of checkerboard DNA–DNA hybridization to study complex microbial ecosystems. *Oral Microbiol and Immunol*, v. 19, n. [sn], p. 352-362, 2004.

STORRER, C. M.; BORDIN, G. M.; PEREIRA, T. T. How to diagnose and treat periodontal-endodontic lesions?. *RSBO*, v. 9, n. 4, p. 427-433, 2012.

STEFFENS, J. P.; MARCANTONIO, R. A. C. Classificação das Doenças e Condições Periodontais Peri-implantares: guia Prático e Pontos-Chave. *Rev odontol UNESP*, v. 47, n. 4, p. 189-197, 2018.

SUNITHA, V. R.; EMMADI, P.; NAMASIVAYAM, A.; THYEGARAJAN, R.; RAJARAMAN, V. The periodontal – endodontic continuum: A review. *J Conserv Dent*, v. 11, n. 2, p. 54-62, 2008.

XIA, M.; QI, Q. Bacterial analysis of combined periodontal-endodontic lesions by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *J Oral Sci*, v. 55, n. 4, p. 287-291, 2013.

ZHOU, K.; JI, P. H.; YU, L. Y.; CHEN, Q.; XU, Q. L. Detection of anaerobes and drug sensitivity from the periodontal pockets of patients with combined periodontal-endodontic lesions. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, v. 22, n.1 p. 72-76, 2013.

ZHU, B.; MACLEOD, L. C.; KITTEN, T.; XU, P. Streptococcus sanguinis biofilm formation & interaction with oral pathogens. *Future Microbiol*, v. 13, n. 8, p. 915-932, 2018.

13. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO ALUNO

NOTA: 10,0

A aluna Keli Adriana Silvestre Casanova desempenhou seu Trabalho de Conclusão de Curso com muito esmero e dedicação. Realizar uma Revisão Sistemática de um determinado assunto requer muito tempo, empenho e esforço por parte do aluno. Esse trabalho foi um grande desafio para a aluna, e também para a equipe que a auxiliou na seleção e leitura dos artigos e a revisão final do TCC. A aluna está de parabéns pela condução e realização desse trabalho.



Orientadora

Profa Dra. Micheline Sandini Trentin

14. ANEXOS

Apêndice 1 – Estratégia de busca e número de estudos encontrados na base de dados Pubmed.

Termos usados	Número de estudos
(“endodontic-periodontal” OR “endodonticperiodontal” OR “endodontic periodontal” OR “endo-periodontal” OR “endoperiodontal” OR “endo periodontal” OR “endoperio” OR “endo-perio” OR “endo perio” OR “endodontic-perio” OR “endodonticperio” OR “endodontic perio” OR “periodontal-endodontics” OR “primary endodontic lesions” OR “primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement” OR “primary periodontic lesions” OR “primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement” OR “combined lesions” OR “primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement” OR “lesions endodontic and periodontal”)	2.751
(“Streptococcus mitis” OR “Streptococcus sanguinis” OR “Streptococcus oralis” OR “Streptococcus gordonii” OR “Streptococcus intermedius” OR “Veillonella parvula” OR “Actinomyces odontolyticus” OR “Aggregatibacter actinomycetemcomitans” OR “Capnocytophaga gingivalis” OR “Capnocytophaga ochracea” OR AND “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella corrodens” OR “purple complex” OR “green Complex” OR “yellow Complex” OR “Bacteria” OR “Bacterium” OR “Microbiota” OR “microbiotas” OR “Microbial” OR “Microorganism” OR “Microorganisms” OR “Microbiological” OR “Microbiome” OR “Microbiomes” OR “Microbiology” OR “Microflora” OR “Microbial profile” OR “Microbial profiles” OR “Pathogens” OR “Pathogenicity” OR “Species” OR “Biofilm” OR “Biofilms” OR “Dental plaque” OR “Culture” OR “Flora” OR “Gram-positive bacteria” OR “Gram-negative bacteria” OR “anaerobic bacteria”)	3.027,961
AND # 1 AND #2	413

Apêndice 2 - Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO).

Prevalence of yellow, purple and green microbiologic complexes in endodontic-periodontal lesion: a systematic review

Diego José Gambin, Filipe Colombo Vitali, Keli Adriana Silvestre Casanova, João Paulo De Carli, Ricardo Ruiz Mazzon, Brenda Paula Figueiredo de Almeida Gomes, Micheline Sandini Trentin, Thais Mageste Duque

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.

Citation

Diego José Gambin, Filipe Colombo Vitali, Keli Adriana Silvestre Casanova, João Paulo De Carli, Ricardo Ruiz Mazzon, Brenda Paula Figueiredo de Almeida Gomes, Micheline Sandini Trentin, Thais Mageste Duque. Prevalence of yellow, purple and green microbiologic complexes in endodontic-periodontal lesion: a systematic review. PROSPERO 2020 CRD42020214414 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020214414

Review question

In permanent teeth affect by endodontic-periodontal lesions, what is the prevalence of yellow, purple and green microbiological complexes in root canals and periodontal pockets?

Searches

PubMed, EMBASE, LILACS, Web of Science, Scopus, Cochrane Do not use Cochrane for observational studies,

Additional Literature: Google Scholar web search, OpenGrey, Hand searches of bibliographies from included studies, Experts, Proquest (Dissertation and Theses).

1. We will include studies that have investigated of yellow, purple and green microbiological complexes in periodontal pockets and root canals of patients with endodontic-periodontal lesions in permanent teeth.
2. No time or language restriction will be applied.

Search strategy

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/214414_STRATEGY_20201014.pdf

Apêndice 3 – Protocolo da Revisão sistemática.

UNIVERSITY OF PASSO FUNDO
FEDERAL UNIVERSITY OF SANTA CATARINA

Systematic Review Protocol

Title:

Prevalence of yellow, purple and green microbiologic complexes in endodontic-periodontal lesion: a systematic review.

Keywords: Identify at least three keywords for your article. If possible use MeSH terms.

Bacteria. Biofilms. Endodontics. Microbiology. Microorganisms. Periodontal Diseases. Periodontics. Systematic Review.

Actual start date/ Anticipated completion date/Search:

From: August, 2020

To: September, 2020

Search: Up to May, 2021

Support: Indicate sources of financial or other support for the review.

None.

Sponsor: Provide name for the review funder and/or sponsor if applicable.

Not applicable.

Conflict of interest: Can the conclusions of this systematic review reasonably be perceived as producing a potential conflict of interest among authors?

Authors have no conflicts of interest to declare.

Authors: Provide name, institutional affiliation, and e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author.

Authors	Affiliations	E-mail	Contributions (use the legend in the foot note)
1. Diego José Gambin	University of Passo Fundo (UPF)	diegojgambin@gmail.com	1R
2. Keli Adriana Silvestre Casanova	University of Passo Fundo (UPF)	keliicasanova@gmail.com	2R
3. Filipe Colombo Vitali	Federal University of Santa Catarina (UFSC)	filipevitali@hotmail.com	3R
4. Joao Paulo de Carli	University of Passo Fundo (UPF)	joaodecarli@upf.br	E
5. Ricardo Ruiz Mazzon	Federal University of Santa Catarina (UFSC)	ricardo.mazzon@ufsc.br	E
6. Brenda Paula Figueiredo de Almeida Gomes	State University of Campinas (Unicamp)	bpfagomes@hotmail.com	E
7. Thais Mageste Duque	Federal University of Santa Catarina (UFSC)	thaismadu@hotmail.com	E
8. Micheline Sandini Trentin	University of Passo Fundo (UPF)	tmicheline@upf.br	C

1R=First reviewer (Study conceptualization and design/ Search and selection/ Data collection/ Data analysis/ Manuscript preparation).

2R=Second Reviewer (Search and selection/ Data collection/ Data analysis/ Manuscript preparation).

3R=Third Reviewer (Data analysis).

E=Expert (Study conceptualization and design/ Data analysis).

C=Coordinator (Study conceptualization and design/ Data analysis).

All authors: Review of the manuscript.

Corresponding author

Address/email

Dr. Thais Mageste Duque

Organizational affiliation of the review
Federal University of Santa Catarina (UFSC)

R. Delfino Conti, s/n - Trindade,
Florianópolis - SC, Brazil.
CEP: 88040-900
thais.mageste@ufsc.br

METHODS

Question: If applicable use the PICO acronym as a guide

In permanent teeth affected by endodontic-periodontal lesions, what is the prevalence of yellow, purple and green microbiological complexes in root canals and periodontal pockets?

PICO s	
Participants	Human permanent teeth with endodontic-periodontal lesion.
Intervention or exposition	Microbiological assays in root canal and periodontal pockets.
Comparison or control	None or human permanent teeth without endodontic-periodontal lesion.
Primary Outcome	Prevalence of yellow, purple and green microbiological complexes in root canal and periodontal pockets in teeth with endodontic-periodontal lesion.
Types of Studies included	Clinical trials, case-control, and cohort studies.

Condition or domain being studied. Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes

The pulp and periodontal tissues are closely related. There are important communication pathways known as dentinal tubules, lateral and accessory canals, and the apical foramen, allowing the transmission of pathological irritants between them. Endoperiodontal lesions have been characterized by the involvement of endodontic and periodontal diseases in the same tooth. Despite that, the pathways for the spread of bacteria between these tissues are still a subject of controversy. Microorganisms and their products were the main etiological agents in the development and perpetuation of both endodontic and periodontal diseases. However, the root canal microbiota are in lower concentration, is less complex and diverse than periodontal pocket profile. The translocation of bacteria in one tissue to other could occur, leading to microbiota similarity between root canals and periodontal pockets. Microbiological studies have demonstrated that the microbiota present in the periodontal pockets adjacent to root canals of teeth with endoperiodontal lesion are similar, with a higher prevalence of species presents in specific complexes, suggesting that the periodontal pockets may be an important source of root canal infection. In the endoperiodontal lesions, the occurrence of the same bacterial profile in root canals and periodontal pockets support this theory. Therefore, it is suggesting that the pulp and periodontal pocket create a communication between them. The knowledge of the microbiological profile in endoperiodontal lesions would be helpful and important in supporting the clinical diagnosis and treatment of these pathology.

Eligibility criteria

Inclusion criteria Specify the study characteristics (e.g., PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review

1. We will include studies that have investigated of yellow, purple and green microbiological complexes in periodontal pockets and root canals of patients with endodontic-periodontal lesions in permanent teeth.
2. No time or language restriction will be applied.

Exclusion criteria:

1. Studies in primary teeth;
2. Studies in open apex teeth;
3. Endodontic-periodontal studies where yellow, purple or green microbiological complexes have not been investigated;
4. Reviews, case-reports, protocols, short communications, personal opinions, letters, posters, conference abstracts, laboratory research, transversal studies.

Information sources: Describe all intended information sources (e.g., electronic databases, contact with study authors, trial registers, or other grey

literature sources) with planned dates of coverage

Databases:

1. PubMed
2. EMBASE
3. LILACS
4. Web of Science
5. Science Direct
6. Scopus
7. Cochrane Do not use Cochrane for observational studies
8. PsycINFO
9. Livivo
10. Other _____

Additional Literature:

1. Google Scholar web search
2. OpenGrey
3. Hand searches of bibliographies from included studies
3. Experts
4. Proquest (Dissertation and Theses)

Search strategy: Present draft of search strategy to be used for PubMed.

#3	Search #1 AND #2	413
#2	Search "endodontic-periodontal" OR "endodonticperiodontal" OR "endodontic periodontal" OR "endo-periodontal" OR "endoperiodontal" OR "endo periodontal" OR "endoperio" OR "endo-perio" OR "endo perio" OR "endodontic-perio" OR "endodonticperio" OR "endodontic perio" OR "periodontal-endodontics" OR "primary endodontic lesions" OR "primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement" OR "primary periodontic lesions" OR "primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement" OR "combined lesions" OR "primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement" OR "lesions endodontic and periodontal"	2,741
#1	Search "Streptococcus mitis"[Mesh Terms] OR "Streptococcus sanguinis" OR "Streptococcus oralis"[MeSH Terms] OR "Streptococcus gordonii"[MeSH Terms] OR "Streptococcus intermedius"[MeSH Terms] OR "Veillonella parvula" OR "Actinomyces odontolyticus" OR "Aggregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens"[MeSH Terms] OR "purple complex" OR "green Complex" OR "yellow Complex" OR "Bacteria"[MeSH Terms] OR "Bacterium" OR "Microbiota"[MeSH Terms] OR "microbiotas"[MeSH Terms] OR "Microbial" OR "Microorganism" OR "Microorganisms" OR "Microbiological" OR "Microbiome"[MeSH Terms] OR "Microbiomes"[MeSH Terms] OR "Microbiology"[MeSH Terms] OR "Microflora" OR "Microbial profile" OR "Microbial profiles" OR "Pathogens" OR "Pathogenicity" OR "Species" OR "Biofilm" OR "Biofilms"[MeSH Terms] OR "Dental plaque"[MeSH Terms] OR "Culture"[MeSH Terms] OR "Flora" OR "Gram-positive bacteria"[MeSH Terms] OR "Gram-negative bacteria"[MeSH Terms] OR "anaerobic bacteria"	3,027,961

Data management: Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review

1. Endnote X7 (Thompson Reuters, Philadelphia, PA)
2. Refworks
3. Procite
3. Mendeley

Selection process: State the process that will be used for selecting studies (e.g., two independent reviewers) through each phase of the review (i.e., screening, eligibility, and inclusion in meta-analysis)

The included articles will be selected by two independent reviewers (1R and 2R). At first, the titles and abstracts will be screened; secondly, the reviewers will read the full-text versions and select articles by eligibility and exclusion criteria; then, they will crosscheck all the information found. If disagreements arise a third reviewer (3R) will participate to make a final decision. If important data for the review are missing or unclear, an attempt will be made to contact the study corresponding author to resolve or clarify the problem.

Data collection process: Describe planned method of extracting data from reports (e.g., piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators

Two independent reviewers (1R and 2R) will collect data from the selected articles. Subsequently, the retrieved information will be crosschecked. Any disagreement will be discussed between them and the third reviewer (3R). The following data will be extracted and double recorded by two reviewers (1R e 2R) for each included study: author; year of publication; country; characteristics of the participants (n, age); outcome measure(s); the pertinent result(s) and conclusion(s).

Risk of bias assessment: Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis. If more than one study type will be included then more than one risk of bias assessment tool may be required

The Meta-Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MAStARD) specific will evaluate the methodology of selected studies for the cohort or descriptive studies. The risk of bias will be categorized as "high" when the study reaches up to 49% score "yes", "moderate" when the study reached 50% to 69% score "yes"; and "low" when the study reached more than 70% score "yes". The methodological quality of the included Randomized Clinical Trials (RCTs) will be evaluated by the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias (Higgins and Green, 2011). Briefly, the randomization and allocation methods will be classified as "adequate", "inadequate", or "unclear", whereas the completeness of the follow-up period, blinding of examiners, selective reporting and other forms of bias will be coded as "yes/no" responses. Non-RCTs will be assessed by Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I tool).

Confidence in cumulative evidence Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

GRADE online summary of findings table.

Data Synthesis: Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesized. If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods for data handling and combination, including any planned exploration of consistency (e.g., I^2). Describe any proposed additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression). If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned.

If a quantitative synthesis is appropriate, a method of proportion meta-analysis will be performed to analyze success rate with the aid of MedCalc Statistical Software version 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Belgium). To analyze odds ratio, a meta-analysis will be performed with Review Manager (RevMan Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). Heterogeneity will be calculated by I^2 , following the appropriate Cochrane Guidelines and a value greater than 50% will be considered an indicator of substantial heterogeneity among studies and the random effect might be used (Higgins & Green 2011). We will apply the random effect for each analysis. The significance level will be set at 5%. Study type will also be considered in a synthesis analysis, if applicable.

Analysis of subgroups or subsets: Describe any planned quantitative exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned

If applicable, we will classify them into subgroups based on the prevalence of yellow, purple or green microbiological complexes present in the root canals and periodontal pockets in teeth affect by endodontic-periodontal lesions.

Type of review:

1. Diagnostic
2. Epidemiologic
3. Intervention
4. Methodology
5. Pre-clinical review
6. Prevention
7. Prognostic
8. Other

Previous systematic reviews about the same subject: yes no

Why perform another one?

Suggest 3 journals in which this research could be published and present the impact factor:

1. Periodontology 2000 – A1 – Impact factor: 7.861
2. International Endodontic Journal – A1 – Impact factor: 3.015
3. Clinical Oral Investigations – A1 – Impact factor: 2.812

Cite 5 studies that you read (about this topic) before prepare this protocol:

1. Rovai ES, Matos FS, Kerbaui WD, Cardoso FGR, Martinho FC, Oliveira LD, Valera MC, Carvalho CAT. Microbial profile and endotoxin levels in primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement. Braz Dent J 2019;30(4):356-62.
2. Duque TM, Prado M, Herrera. DR, Gomes BPFA. Periodontal and endodontic infectious/inflammatory profile in primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement after a calcium hydroxide-based intracanal medication. Clin Oral Investig 2019;23(1):53-63.
3. Rotstein I. Interaction between endodontics and periodontics. Periodontol 2000, 2017;74(1):11-39.
4. Gomes BPFA, Berber VB, Kokaras AS, Chen T, Paster BJ. Microbiomes of endodontic-periodontal lesions before and after chemical-mechanical preparation. J Endod 2015;41(12):1975-84.
5. Das AC, Sahoo SK, Parihar AS, Bhaedwaj SS, Badaji P, Varghese JG. Evaluation of role periodontal pathogens in endodontic periodontal diseases. J Family Med Prim Care 2020;9(1):239-242.

**PREVALÊNCIA DOS COMPLEXOS MICROBIOLÓGICOS AMARELO, ROXO E VERDE NA LESÃO
ENDODÔNTICA-PERIODONTAL:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Keli Adriana Silvestre Casanova¹, Diego José Gambin², Filipe Colombo Vitali³, João Paulo De Carli⁴, Ricardo Ruiz Mazzon⁵, Brenda P. F. A. Gomes⁶, Thais Mageste Duque⁷, Micheline Sandini Trentin⁸

¹Programa de Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil, ORCID: 0000-0001-9176-4011

²Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, Brasil ORCID: 0000-0002-7720-7646

³Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, ORCID: 0000-0001-6189-9169

⁴Departamentos de Medicina Oral e Prótese Dentária da Faculdade de Odontologia da Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil, ORCID: 0000-0002-4705-6226

⁵Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, ORCID: 0000-0002-8034-6284

⁶Departamento de Odontologia Restauradora, Divisão de Endodontia, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP, ORCID: 0000-0002-8449-0646

⁷Departamento de Odontologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, ORCID: 0000-0003-2265-8690

⁸Departamento de Periodontia, Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, Brasil. ORCID: 0000-0001-5040-3578

Autor correspondente:

Thais Mageste Duque

E-mail address: thaismadu@hotmail.com

Telephone: +55 48 996059255

Contribuições do autor:

Primeiro revisor (Conceituação e desenho do estudo / Pesquisa e seleção / Coleta de dados / Análise de dados / Preparação do manuscrito): Keli Adriana Silvestre Casanova; Segundo Revisor (Pesquisa e seleção / Coleta de dados / Análise de dados / Preparação do manuscrito): Diego Jose Gambin; 3R = Terceiro Revisor (análise de dados): Filipe Colombo Vitali; Peritos (Concepção e desenho do estudo / Análise de dados): João Paulo de Carli, Ricardo Ruiz Mazzon, Brenda Paula Figueiredo de Almeida Gomes, Thais Mageste Duque; Coordenador (Concepção e desenho do estudo / Análise de dados): Micheline Sandini Trentin.

Objetivo: Verificar a prevalência dos complexos microbiológicos amarelo, roxo e verde em canais radiculares (CRs) e bolsas periodontais (BPs) de dentes com diagnóstico de lesão endodôntica-periodontal. **Materiais e métodos:** Esta revisão sistemática da literatura foi conduzida de acordo com o PRISMA. As bases de dados: Lilacs, Pubmed, Scopus, Web of Science, Embase, Open Gray, Proquest, Google, Cochrane foram pesquisadas até outubro de 2020 utilizando termos MeSH e palavras-chaves definidas a partir do acrônimo PICOS. A seleção dos artigos foi realizada por meio do cegamento dos dois revisores e com base nos critérios de elegibilidade predefinidos. A qualidade de evidência dos estudos foi avaliada pela ferramenta de avaliação de qualidade do NIH para estudos observacionais de coorte e transversais, e o risco de viés através da Lista de verificação de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute. **Resultados:** De 1.417 artigos encontrados em cada base de dados, somente 4 artigos foram elegíveis e inclusos na presente revisão. As espécies *Streptococcus mitis* (37.53%) e *Veillonella parvula* (50%) foram as mais prevalentes nas BPs, e *Capnocytophaga sputigena* (42.38%) e *Veillonella parvula* (70%) nos CRs. **Conclusão:** Em dentes com lesão endodôntica-periodontal, os complexos microbiológicos amarelo e verde apresentaram baixa prevalência. A única espécie encontrada em ambos os sítios e com alta prevalência foi *Veillonella parvula* do complexo roxo. **Relevância clínica:** A definição do perfil microbiológico envolvido nas lesões endodônticas-periodontais, auxilia na compreensão da patogênese da doença e permite correlacioná-la às condições clínicas existentes, de modo a contribuir com condutas terapêuticas para controle da patologia.

Palavras-chaves: Microbiota. Bactérias. Doenças da polpa dentária. Doenças periodontais. *Veillonella*.

Introdução

As lesões endodôntica-periodontais, são caracterizadas pelo envolvimento patológico independente ou concomitante de tecidos pulpare e periodontais em um mesmo elemento dentário [1,2]. Essas lesões, quando não diagnosticadas e tratadas, podem levar a perda do elemento dentário [3] além da disseminação infecciosa sistêmica. Infecções endodônticas e periodontais em um mesmo elemento dentário, continuam sendo desafiadoras quanto à sua etiologia, diagnóstico e conduta terapêutica [4].

Simon, em 1972 [5], determinou 5 possíveis origens para o desenvolvimento das lesões endodôntica-periodontais sendo estas: Lesão endodôntica primária; Lesão periodontal primária; Lesão endodôntica primária com envolvimento periodontal secundário; Lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário; e Lesão combinada verdadeira [5,1]. Embora existam outras classificações propostas para as lesões endodôntica-periodontais [6,7,8], a mais aceita e empregada atualmente no que se refere à etiologia, aspectos clínicos e radiográficos das lesões endodônticas-periodontais é a proposta por Simon *et al.*, (1972) [5].

De modo geral, o relacionamento entre os tecidos periodontais e endodônticos ocorre pela existência de conexões anatômicas importantes. Elas são denominadas vias de comunicação e representadas pelo forame apical, túbulos dentinários, canais laterais, canais acessórios. Também pode existir as vias iatrogênicas representadas pelas fraturas, perfurações, trincas e reabsorções [2,9]. Apesar da compreensão sobre a existência dessas vias de comunicação entre os tecidos, o caminho para a propagação microbiana ainda é controverso [10]. Porém, semelhanças microbiológicas em ambos tecidos continuam sendo identificadas [11, 12].

Os microrganismos, desempenham papel fundamental na instalação e manutenção dos processos inflamatórios que acometem os tecidos pulpare e periodontais, podendo ocasionar uma grande destruição tecidual devido a liberação de seus subprodutos tóxicos [13]. Porém, a microbiota envolvida em infecções endodônticas, possui menor diversidade e complexidade do que a microbiota periodontal [14].

Nas doenças periodontais, as espécies foram distribuídas em 5 complexos, conforme o grau de semelhança genética entre as espécies, sendo amarelo, roxo, verde, vermelho e laranja [15].

O perfil microbiológico das lesões endodôntico-periodontais ainda não está completamente definido. Estudos microbiológicos têm demonstrado que a microbiota presente em bolsas periodontais (BPs) adjacentes à canais radiculares (CRs) de dentes com lesão endodôntica-periodontal são semelhantes [11, 16], com prevalência das espécies dos complexos vermelho e laranja [12,17]. Sendo assim, sugere-se que BPs podem ser uma importante fonte de infecção ao tecido pulpar [11,18].

Os complexos microbiológicos amarelo, roxo e verde compreendem um conjunto de espécies bacterianas aeróbias gram-positivas e anaeróbias gram-negativas, na forma de cocos e bastonetes [15]. Essas espécies são colonizadoras primárias e tardias do biofilme dental, sendo responsáveis por modular o biofilme e favorece assim, um meio de agregação e nutrição para espécies estritamente anaeróbias perpetuarem nas BPs. Estas espécies são denominadas por “patógenos periodontais” [19-20]. Desse modo, uma análise da prevalência destes complexos deveria responder se algum destes complexos ou bactérias específicas, poderiam ou não estar contribuindo para o agravamento destas lesões ao ponto de impedir seu reparo.

Além disso, a identificação do perfil microbiológico destas lesões poderá contribuir na compreensão da patogênese e progressão da doença, bem como direcionar novas terapias para tratamento de lesões endodôntica-periodontais já que as estratégias terapêuticas dependem da susceptibilidade das espécies microbianas envolvidas na lesão [17].

Desse modo, o objetivo da presente revisão sistemática é responder a seguinte questão focada: “Em dentes permanentes diagnosticados com lesões endodôntico-periodontais, qual é a prevalência de complexos microbiológicos amarelos, roxos e verdes em CRs e BPs? A hipótese nula é de que exista semelhanças das bactérias dos complexos amarelo, roxo e verde encontradas em CRs e BPs, diante do diagnóstico de lesão endodôntica-periodontal.

Materiais e métodos

Protocolo e registro

Esta revisão sistemática de literatura foi registrada no Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número de identificação CRD42020214414, e estruturada de acordo com as recomendações da declaração de Itens Preferidos de Relatório para Revisões Sistemáticas e Meta-análise (PRISMA) [21,22].

Critérios de elegibilidade

A estratégia de eleição foi por meio de PICOS: (P) População – dentes permanentes humanos com lesão endodôntico-periodontal; (I) Intervenção – ensaios microbiológicos em CRs e BPs; Comparação (C) nenhum ou dente permanente humano sem lesão endodôntico-periodontal; (O) Resultado – prevalência dos complexos microbiológicos amarelos, roxos e verdes no CR e BPs em dentes com lesão endodôntica-periodontal e (S) Desenho do estudo – ensaios clínicos, estudos de caso-controle e estudos coorte).

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: estudos em ápice aberto ou dentes decíduos, estudos endodônticos-periodontais em que não foram investigados complexos microbiológicos amarelos, roxos ou verdes, revisões narrativas ou sistemáticas, metanálises, relatos de casos ou série de casos, protocolos, comunicações breves, opiniões pessoais, cartas, pôsteres, resumos de conferências, pesquisas de laboratório e estudos que não apresentaram análise estatística adequada ao estudo proposto. Não foram aplicadas restrições de tempo de publicação ou idioma.

Fontes de informação e estratégia de pesquisa

As bases de dados: Lilacs, Pubmed, Scopus, Web of Science, Embase, Cochrane e outras e literaturas adicionais: Open Gray, Proquest, Google, foram pesquisadas de 11 de agosto de 2020 até 20 de outubro de 2020, por meio de dois revisores independentes (D.J.G e K.A.S.C) usando termos MeSH e outras palavras-chaves tanto no plural quanto no singular e adaptadas conforme cada base de dados (**Tabela 1**). As referências foram gerenciadas pelo software de referência (EndNote X7; Thomson Reuters, Filadélfia, PA) e remoção das duplicatas. Em seguida, as referências foram exportadas para o aplicativo *Rayyan QCRI*, específico para revisões sistemáticas. O processo de gerenciamento de referências e exportação para o aplicativo foi realizado pelo terceiro revisor (F.C.V), a fim de agilizar a seleção dos estudos e permitir a seleção duplo-cego no primeiro momento da seleção de estudos, pelos dois revisores (D.J.G e K.A.S.C). Assim, somente o terceiro revisor (F.C.V) pode verificar as discrepâncias durante a seleção dos estudos elegíveis.

Tabela 1. Estratégia de busca nas bases de dados.

Base de dados	Palavras-chave
PubMed	("Streptococcus mitis"[Mesh Terms] OR "Streptococcus sanguinis" OR "Streptococcus oralis"[MeSH Terms] OR "Streptococcus gordonii"[MeSH Terms] OR "Streptococcus intermedius"[MeSH Terms] OR "Veillonella parvula" OR "Actinomyces odontolyticus" OR "Aggregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens"[MeSH Terms] OR "purple complex" OR "green Complex" OR "yellow Complex" OR "Bacteria"[MeSH Terms] OR "Bacterium" OR "Microbiota"[MeSH Terms] OR "microbiotas"[MeSH Terms] OR "Microbial" OR "Microorganism" OR "Microorganisms" OR "Microbiological" OR "Microbiome"[MeSH Terms] OR "Microbiomes"[MeSH Terms] OR "Microbiology"[MeSH Terms] OR "Microflora" OR "Microbial profile" OR "Microbial profiles" OR "Pathogens" OR "Pathogenicity" OR "Species" OR "Biofilm" OR "Biofilms"[MeSH Terms] OR "Dental plaque"[MeSH Terms] OR "Culture"[MeSH Terms] OR "Flora" OR "Gram-positive bacteria"[MeSH Terms] OR "Gram-negative bacteria"[MeSH Terms] OR "Anaerobic bacteria"[MeSH Terms]) AND("endodontic-periodontal" OR "endodonticperiodontal" OR "endodontic periodontal" OR "endo-periodontal" OR "endoperiodontal" OR "endo periodontal" OR "endoperio" OR "endo-perio" OR "endo perio" OR "endodontic-perio" OR "endodonticperio" OR "endodontic perio" OR "periodontal-endodontics" OR "primary endodontic lesions" OR "primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement" OR "primary periodontic lesions" OR "primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement" OR "combined lesions" OR "primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement" OR "lesions endodontic and periodontal")
	("Streptococcus mitis" OR "Streptococcus sanguinis" OR "Streptococcus oralis" OR "Streptococcus gordonii" OR "Streptococcus intermedius" OR "Veillonella parvula" OR "Actinomyces odontolyticus" OR "Aggregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "purple complex" OR "green Complex" OR "yellow Complex" OR "Bacteria" OR "Bacterium" OR "Microbiota" OR "Microbiotas" OR

Cochrane library	<p>“Microbial” OR “Microorganism” OR “Microorganisms” OR “Microbiological” OR “Microbiome” OR “Microbiomes” OR "Microbiology" OR “Microflora” OR “Microbial profile” OR “Microbial profiles” OR “Pathogens” OR “Pathogenicity” OR “Species” OR “Biofilm” OR “Biofilms” OR “Dental plaque” OR “Culture” OR “Flora” OR “Gram-positive bacteria” OR “Gram-negative bacteria” OR “anaerobic bacteria”):ti,ab,kw AND (“endodontic-periodontal” OR “endodonticperiodontal” OR “endodontic periodontal” OR “endo-periodontal” OR “endoperiodontal” OR “endo periodontal” OR “endoperio” OR “endo-perio” OR “endo perio” OR “endodontic-perio” OR “endodonticperio” OR “endodontic perio” OR “periodontal-endodontics” OR “primary endodontic lesions” OR “primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement” OR “primary periodontic lesions” OR “primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement” OR “combined lesions” OR “primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement” OR “lesions endodontic and periodontal”):ti,ab,kw</p>
Scopus	<p>TITLE-ABS-KEY(“Streptococcus mitis” OR “Streptococcus sanguinis” OR “Streptococcus oralis” OR “Streptococcus gordonii” OR “Streptococcus intermedius” OR “Veillonella parvula” OR “Actinomyces odontolyticus” OR “Aggregatibacter actinomycetemcomitans” OR “Capnocytophaga gingivalis” OR “Capnocytophaga ochracea” OR “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella corrodens” OR “purple complex” OR “green Complex” OR “yellow Complex” OR “Bacteria” OR “Bacterium” OR “Microbiota” OR “Microbiotas” OR “Microbial” OR “Microorganism” OR “Microorganisms” OR “Microbiological” OR “Microbiome” OR “Microbiomes” OR "Microbiology" OR “Microflora” OR “Microbial profile” OR “Microbial profiles” OR “Pathogens” OR “Pathogenicity” OR “Species” OR “Biofilm” OR “Biofilms” OR “Dental plaque” OR “Culture” OR “Flora” OR “Gram-positive bacteria” OR “Gram-negative bacteria” OR “anaerobic bacteria”) AND TITLE-ABS-KEY(“endodontic-periodontal” OR “endodonticperiodontal” OR “endodontic periodontal” OR “endo-periodontal” OR “endoperiodontal” OR “endo periodontal” OR “endoperio” OR “endo-perio” OR “endo perio” OR “endodontic-perio” OR “endodonticperio” OR “endodontic perio” OR “periodontal-endodontics” OR “primary endodontic lesions” OR “primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement” OR “primary periodontic lesions” OR “primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement” OR “combined lesions” OR “primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement” OR “lesions endodontic and periodontal”)</p>
Web of Science	<p>TS=(“Streptococcus mitis” OR “Streptococcus sanguinis” OR “Streptococcus oralis” OR “Streptococcus gordonii” OR “Streptococcus intermedius” OR “Veillonella parvula” OR “Actinomyces odontolyticus” OR “Aggregatibacter actinomycetemcomitans” OR “Capnocytophaga gingivalis” OR “Capnocytophaga ochracea” OR “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella corrodens” OR “purple complex” OR “green Complex” OR “yellow Complex” OR “Bacteria” OR “Bacterium” OR “Microbiota” OR “Microbiotas” OR “Microbial” OR “Microorganism” OR “Microorganisms” OR “Microbiological” OR “Microbiome” OR “Microbiomes” OR "Microbiology" OR “Microflora” OR “Microbial</p>

profile” OR “Microbial profiles” OR “Pathogens” OR “Pathogenicity” OR “Species” OR “Biofilm” OR “Biofilms” OR “Dental plaque” OR “Culture” OR “Flora” OR “Gram-positive bacteria” OR “Gram-negative bacteria” OR “anaerobic bacteria”) AND **TS**=(“endodontic-periodontal” OR “endodonticperiodontal” OR “endodontic periodontal” OR “endo-periodontal” OR “endoperiodontal” OR “endo periodontal” OR “endoperio” OR “endo-perio” OR “endodontic-perio” OR “endodonticperio” OR “endodontic perio” OR “periodontal-endodontics” OR “primary endodontic lesions” OR “primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement” OR “primary periodontic lesions” OR “primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement” OR “combined lesions” OR “primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement” OR “lesions endodontic and periodontal”) **AND DOCUMENT TYPES: (Article)**

tw=(“Streptococcus mitis” OR “Streptococcus sanguinis” OR “Streptococcus oralis” OR “Streptococcus gordonii” OR “Streptococcus intermedius” OR “Veillonella parvula” OR “Actinomyces odontolyticus” OR “Aggregatibacter actinomycetemcomitans” OR “Capnocytophaga gingivalis” OR “Capnocytophaga ochracea” OR “Capnocytophaga sputigena” OR “Eikenella corrodens” OR “purple complex” OR “green Complex” OR “yellow Complex” OR “Bacteria” OR “Bacterium” OR “Microbiota” OR “Microbiotas” OR “Microbial” OR “Microorganism” OR “Microorganisms” OR “Microbiological” OR “Microbiome” OR “Microbiomes” OR “Microbiology” OR “Microflora” OR “Microbial profile” OR “Microbial profiles” OR “Pathogens” OR “Pathogenicity” OR “Species” OR “Biofilm” OR “Biofilms” OR “Dental plaque” OR “Culture” OR “Flora” OR “Gram-positive bacteria” OR “Gram-negative bacteria” OR “anaerobic bacteria” OR “Complejo morado” OR “Complejo verde” OR “Complejo Amarillo” OR “bacteriano” OR “microbiano” OR “microorganismo” OR “microorganismos” OR “microbiológico” OR “microbioma” OR “microbiomas” OR “microbiología” OR “perfil microbiano” OR “agentes patógenos” OR “patogenicidad” OR “especies” OR “placa dental” OR “cultivo” OR “Bacterias gram positivas” OR “complexo roxo” OR “complexo verde” OR “complexo amarelo” OR “microbiología” OR patógeno” OR “patógenos” OR “patogenicidade” OR “espécies” OR “espécies” OR “placa dentária” OR “placa microbiana” OR “biofilme dental” OR “biofilme dentário” OR “biofilme oral” OR “cultura” OR “Flora” OR “bacterias anaeróbicas”) **AND tw**=(“endodontic-periodontal” OR “endodonticperiodontal” OR “endodontic periodontal” OR “endo-periodontal” OR “endoperiodontal” OR “endo periodontal” OR “endoperio” OR “endo-perio” OR “endodontic-perio” OR “endodonticperio” OR “endodontic perio” OR “periodontal-endodontics” OR “primary endodontic lesions” OR “primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement” OR “primary periodontic lesions” OR “primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement” OR “combined lesions” OR “primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement” OR “lesions endodontic and periodontal” OR “período endodóntico” OR “perio endodóntico” OR “endodoncia periodontal” OR “lesiones endodónticas primarias” OR “lesiones endodónticas primarias con compromiso periodontal secundario” OR “lesiones periodontales primarias” OR “lesiones periodontales primarias con compromiso endodóntico secundario” OR

Lilacs

"Lesiones combinadas" OR "lesiones periodontales primarias con afectación endodóntica secundaria" OR "lesiones endodónticas y periodontales" OR "endodóntico-periodontal" OR "endodóntico periodontal" OR "endoperiodontal" OR "endo periodontal" OR "endodóntico perio" "endoperio" OR "endo perio" OR "periodontal endodóntico" OR "perio endodóntico" OR "lesão endodôntica primária" OR "lesão endodôntica primária com envolvimento periodontal secundário" OR "lesão periodontal primária" OR "lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário" "lesão verdadeira combinada")

Embase

TS=('Streptococcus mitis' OR 'Streptococcus sanguinis' OR 'Streptococcus oralis' OR 'Streptococcus gordonii' OR 'Streptococcus intermedius' OR 'Veillonella parvula' OR 'Actinomyces odontolyticus' OR 'Aggregatibacter actinomycetemcomitans' OR 'Capnocytophaga gingivalis' OR 'Capnocytophaga ochracea' OR 'Capnocytophaga sputigena' OR 'Eikenella corrodens' OR " OR 'purple complex' OR 'green complex' OR 'yellow complex' OR 'bacteria' OR 'bacterial' OR 'bacterium' OR 'microbiota' OR 'microbiotas' OR 'microbial' OR 'microorganism' OR 'microorganisms' OR 'microbiological' OR 'microbiome' OR 'microbiomes' OR 'microbiology' OR 'microflora' OR 'microbial profile' OR 'microbial profiles' OR 'pathogens' OR 'pathogenicity' OR 'species' OR 'biofilm' OR 'biofilms' OR "dental plaque" OR 'culture' OR 'flora' OR 'anaerobic bacteria') AND TS=('endodontic-periodontal' OR 'endodonticperiodontal' OR 'endodontic periodontal' OR 'endo-periodontal' OR 'endoperiodontal' OR 'endo periodontal' OR 'endoperio' OR 'endo-perio' OR 'endo perio' OR 'endodontic-perio' OR 'endodonticperio' OR 'endodontic perio' OR 'periodontal-endodontics' OR 'primary endodontic lesions' OR 'primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement' OR 'primary periodontic lesions' OR 'primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement' OR 'combined lesions' OR 'primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement OR "lesions endodontic and periodontal") AND DOCUMENT TYPES: (Article)

Google Scholar

("periodontal") AND ("endodontic") AND ("lesion")

Open grey

("periodontal") AND ("endodontic") AND ("lesion")

Proquest

ALL("Streptococcus mitis" OR "Streptococcus sanguinis" OR "Streptococcus oralis" OR "Streptococcus gordonii" OR "Streptococcus intermedius" OR "Veillonella parvula" OR "Actinomyces odontolyticus" OR "Aggregatibacter actinomycetemcomitans" OR "Capnocytophaga gingivalis" OR "Capnocytophaga ochracea" OR "Capnocytophaga sputigena" OR "Eikenella corrodens" OR "purple complex" OR "green Complex" OR "yellow Complex" OR "Bacteria" OR "Bacterial" OR "Bacterium" OR "microbiota" OR "microbiotas" OR "microbial" OR "microorganism" OR "microorganisms" OR "microbiological" OR "microbiome" OR "microbiomes" OR "microbiology" OR "microflora" OR "microbial profile" OR "microbial profiles" OR "pathogens" OR "pathogenicity" OR "species" OR "biofilm" OR "biofilms" OR "dental plaque" OR "culture" OR "flora" OR "anaerobic bacteria") AND ALL ("endodontic-periodontal" OR "endodonticperiodontal" OR "endodontic periodontal" OR "endo-periodontal" OR "endoperiodontal" OR "endo periodontal" OR "endoperio" OR "endo-perio" OR "endo perio" OR "endodontic-perio" OR "endodonticperio" OR "endodontic perio" OR

“periodontal-endodontics” OR “primary endodontic lesions” OR “primary endodontic lesions with secondary periodontic involvement” OR “primary periodontic lesions” OR “primary periodontic lesions with secondary endodontic involvement” OR “combined lesions” OR “primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement” OR “lesions endodontic and periodontal”)

Seleção de estudos

A seleção dos estudos foi realizada em dois momentos. No primeiro momento, através do uso do aplicativo *Rayyan QCRI* (https://rayyan.qcri.org/users/sign_in), os estudos identificados na pesquisa (n=1417), foram lidos pelo seu título e resumo de modo independente e através do cegamento dos dois revisores (D.J.G e K.A.S.C) a fim de identificar os estudos elegíveis para a presente revisão. Ao final da seleção individual dos artigos elegíveis pelos dois revisores, o terceiro revisor (F.C.V) demonstrou os resultados. Houve um total de 17 artigos em conflito durante a seleção e que foram resolvidos na presença do terceiro revisor (F.C.V), sendo que ao resolver os conflitos, 13 artigos foram selecionados pelo seu título e resumo. Assim, em um segundo momento, os mesmos revisores (D.J.G e K.A.S.C) fizeram a leitura completa dos 13 artigos também de modo independente e aplicando os critérios de elegibilidade e exclusão. As dúvidas ou desacordos foram resolvidos por análise de cada estudo e discussão na presença do terceiro revisor para obter consenso (F.C.V). Em ambos momentos, uma equipe de quatro especialistas (J.P.C., B.P.A.F.G., T.M.D., R.R.M) cruzaram todas as informações. Quaisquer desacordos referentes à elegibilidade foram discutidos entre a equipe de pesquisa e a coordenadora (M.S.T).

Processo de coleta de dados e itens de dados

A coleta dos dados foi realizada por dois revisores de maneira independente (K.A.S.C e D.J.G), e qualquer discordância realizada entre eles. As variáveis extraídas de cada artigo selecionado incluíram: autor, ano de publicação, país, características dos participantes, medidas de resultado, resultado, e também conclusões pertinentes. Os dados foram tabulados em uma planilha do Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA), para armazenar as informações encontradas e selecionadas.

Além disso, informações das características periodontais como: profundidade de sondagem, localização da bolsa periodontal (BP), mobilidade dental, perda óssea, perda de nível de inserção clínica, sangramento gengival; características endodônticas como: condição dental, dor a percussão/palpação, medicação intracanal, lesão periapical, necrose pulpar; e também o diagnóstico de lesão endodôntica-periodontal e detalhes da metodologia (tipo de bactéria) foram coletadas.

Meta-análise

Uma análise quantitativa foi realizada, através de metanálise de proporção, a fim de analisar a taxa de sucesso, utilizando o MedCalc Statistical Software versão 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Bélgica). Para analisar o odds ratio, uma meta-análise foi realizada com o Review Manager (RevMan versão 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014). A heterogeneidade foi calculada por I^2 , seguindo as Diretrizes Cochrane apropriadas, sendo que um valor maior que 50% foi considerado um indicador de heterogeneidade substancial entre os estudos [23]. Assim, aplicamos o efeito aleatório para cada análise. Quanto ao nível de significância, o mesmo foi fixado em 5%.

Risco de viés em estudos individuais

O risco de viés (RoB) de estudos individuais foi avaliado usando o Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist para Quasi-Experimental (não randomizado), Coorte e RCTs. A avaliação do RoB dos artigos incluídos foi

realizada de forma independente por dois revisores (D. J. G. e J. P. C.) e as informações foram cruzadas em uma reunião de consenso. Em caso de desacordo, um terceiro revisor foi consultado para tomar a decisão final (F.C.V.). Seguindo as diretrizes de Joanna Briggs, as decisões sobre o sistema de pontuação e os pontos de corte foram acordadas por todos os revisores antes da avaliação. Estudos que alcançaram até 49% foram pontuados “sim” foram classificados como “alto RoB”; de 50% a 69% como “RoB moderado”; e mais de 70% como “baixo RoB”.

Avaliação da qualidade de evidência

Os dados extraídos foram avaliados por meio dos itens da Ferramenta de Avaliação de Qualidade do NIH para Coorte Observacional e Estudos Transversais (<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>). Desse modo, foi adaptado as 14 questões estruturadas da ferramenta, referente a qualidade de evidência dos artigos selecionados. Assim, cada revisor extraiu de forma independente os dados encontrados (D.J.G e K.A.S.C). Casos de desacordo foram resolvidos por um terceiro revisor (M.S.T). Dessa forma, foram atribuídos scores para a qualidade metodológica de acordo com critérios pré-determinados. Ao final, foi realizado um cálculo a esses escores distribuídos. Dessa maneira, os artigos dentro de cada critério, obteve um escore avaliado em alto (9-7), moderado (6-4) ou baixo (3-0), para cada estudo.

Análise de subgrupos

Classificamos em subgrupos com base na prevalência de complexos microbiológicos amarelos, roxos ou verdes presentes nos CRs e BPs de dentes diagnosticados com lesões endodôntico-periodontais.

Resultados

Seleção de estudos e características

A busca eletrônica inicial resultou em um total de 1.611 artigos com cada palavra-chave usada (**Figura 1**). Após a eliminação independente dos artigos duplicados (n=194), um total de 1.417 títulos foram lidos pelo seu título e resumo sendo que, 1.404 títulos foram excluídos por não abordarem o assunto e os complexos bacterianos roxo, amarelo e verde. Desse modo, 13 títulos foram considerados para possível inclusão e para leitura completa. Entre esses estudos, 9 títulos foram excluídos e 4 inclusos para a seguinte revisão (**Tabela 2 e 3**). O fluxograma da estratégia de pesquisa está representado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma da estratégia de pesquisa.

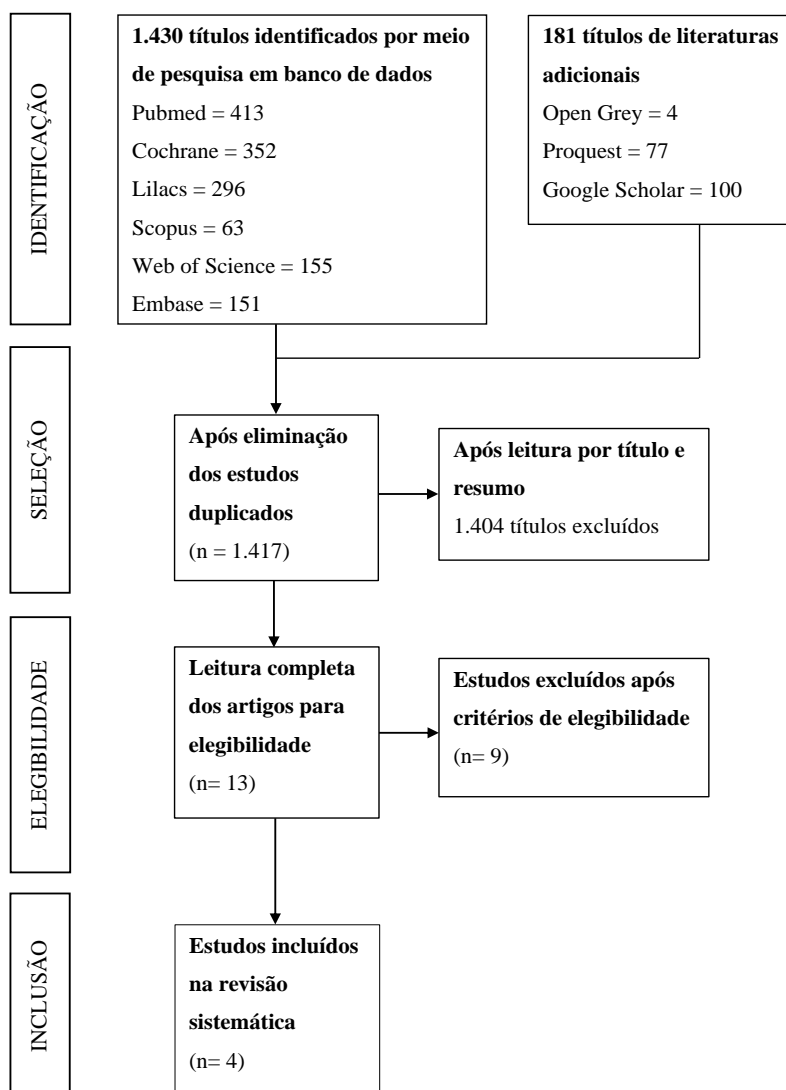


Tabela 2: Razão de exclusão e estudos incluídos.

Referência	Primeiro autor (Ano)	Razão para exclusão
1.	Das (2020) [24]	Incluído
1.	Didilescu (2012) [25]	Incluído
2.	Fujii (2014) [12]	4
3.	Kurihara (1995) [26]	4
4.	Li (2014) [27]	Incluído
5.	Nielsen (2015) [28]	4 e 7
6.	Reinhardt (2019) [29]	3
7.	Roças (2006) [30]	3
8.	Rovai (2019) [31]	Incluído
9.	Sassone (2012) [32]	3
10.	Siqueira Jr (2002) [33]	3
11.	Xia (2013) [14]	7

Razão para exclusão: (1) Estudos em dentes decíduos; (2) Estudos em dentes abertos do ápice; (3) Estudos endodôntico-periodontais em que não foram investigados complexos microbiológicos amarelos, roxos ou verdes; (4) Revisões, relatos de casos, séries de casos, protocolos, comunicações breves, opiniões pessoais, cartas, resumos de conferências e pesquisas de laboratório; (5) Estudos não publicados no alfabeto latino (romano); (6) Texto completo não encontrado (7) Análise estatística inadequada para o estudo proposto.

Estudos incluídos

Para a presente revisão, somente quatro estudos atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo eles realizados, no Brasil, Romênia, China e Índia. Todos os artigos investigaram a microbiota de BPs e CRs de pacientes com doença endodôntica-periodontal. As características demográficas e metodológicas dos quatro estudos incluídos estão apresentadas na **Tabela 3**. De modo geral, os 4 estudos apresentavam design transversal e indicavam a presença de microrganismos usando unidades de medida semelhantes. Assim, uma análise quantitativa foi realizada.

Tabela 3. Características demográficas e metodológicas dos estudos incluídos.

Referência	País	Etnia	Tipo de lesão	Amostras	Método de detecção	Design de estudo	Sexo	Idade (média)
Didilescu <i>et al.</i> (2012)	Romania	Timisoara	NR	46	PCR; D-Dh	Transversal	NR	NR
Li <i>et al.</i> (2014)	China	Beijing	II	20	PCR; DGGE	Transversal	Masculino:14; Feminino: 6	29-60 (45,6)
Rovai <i>et al.</i> (2019)	Brasil	São Paulo	I	10	D-Dh	Transversal	NR	NR
Das <i>et al.</i> (2020)	Índia	Kerala	NR	40	PCR	Transversal	Masculino:18; Feminino:22	20-50 (F: 41,3; M: 42,5)

Legenda: (NR): Não reportado; 1: (PCR) Reação em cadeia da polimerase; 2: (D-Dh): Ensaio de hibridização DNA-DNA; 3 (DGGE): Eletroforese em gel com gradiente de desnaturação; I: Lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário; II: Lesão verdadeira combinada.

Características dos participantes

Os estudos selecionados incluíram indivíduos adultos (faixa etária: entre 20 a 60 anos), com dentes diagnosticados com doença endodôntica-periodontal (lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário e lesão verdadeira combinada). Os pacientes foram excluídos do estudo caso obtivessem pelo menos um dos seguintes critérios de exclusão: histórico de uso de antibióticos entre 3 e 6 meses antes do estudo; presença de fratura radicular vertical, inchaço, presença de tratos sinusais, dentes com câmara pulpar exposta a cavidade oral; dentes cáries ativas; doença sistêmica associada; pacientes submetidos a tratamento periodontal nos últimos 6 meses ao estudo.

Características das intervenções

Um total de 166 indivíduos apresentando pelo menos um dente diagnosticado por doença endodôntica-periodontal, foram avaliados (lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário n= 10, lesão verdadeira combinada n= 20 e outros não especificaram a classificação da lesão endodôntica-periodontal (n=86). Todos os estudos identificaram que os dentes diagnosticados com lesão endoperiodontal continham BPs >6 mm, evidência de lesão periapical nos exames radiográficos e necrose pulpar. Os dentes eram, em sua maioria, hígidos. Além disso, os 4 estudos utilizaram métodos de detecção microbiológica baseados em D-Dh, PCR e DGGE.

Características clínicas do estudos incluídos

As características clínicas periodontais e endodônticas dos estudos incluídos na revisão sistemática, estão descritas na **Tabela 4**.

Tabela 4. Características clínicas dos parâmetros periodontais e endodônticos dos estudos incluídos.

PARÂMETROS PERIODONTAIS								PARÂMETROS ENDODÔNTICOS					
REFERÊNCIA	Bolsa periodontal (BP)	Localização da BP	Mobilidade	Perda óssea	Perda de nível de inserção	Sangramento gengival	Classificação	Condição dental	Dor a percussão/palpação	Presença de medicação intracanal	Lesão periapical	Necrose pulpar	Exame radiográfico
Didilescu <i>et al.</i> (2012)	>5mm	V/L	Sim	Sim	Sim	Sim	PCL	HR	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Li <i>et al.</i> (2014)	≥ 7mm	NR	NR	NR	NR	NR	NR	H	NR	Não	Sim	Sim	Sim
Rovai <i>et al.</i> (2019)	≥ 6mm	+ de 1 sítio	NR	NR	NR	Sim	NR	H	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Das <i>et al.</i> (2020)	< 6mm	NR	NR	NR	NR	NR	PA	H	NR	Não	Sim	Sim	Sim

Legenda: NR: Não reportado; V/L: vestibular e lingual; PCL: Periodontite crônica e localizada; PA: Periodontite Agressiva; H: hígido; HR: Hígido e restaurado; H: Hígido.

Risco de viés nos estudos incluídos e força da evidência

O risco de viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, estão resumidos na **Tabela 5**, de acordo com a NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. Todos os 4 artigos explicitaram uma questão de pesquisa (item # 1), as características da população do estudo (Item # 2), a recrutação de mais de 50% de participantes elegíveis (Item # 3), definir em detalhes os critérios de elegibilidade (Item # 4), tamanho da amostra (Item # 5), avaliação da exposição determinada no início do estudo (Item # 6), as medidas de resultado (Item # 11) análise estatística (Item #14). Não foi possível a aplicação da questão de prazo para verificação do efeito (Item # 7) e de níveis de exposição diferentes (Item # 8). Somente um estudo definiu em detalhes medidas de exposição e avaliação (Item #9). Nenhum estudo cumpriu os seguintes itens: #12 (cegamento dos avaliadores de resultado) e #13 (taxa de acompanhamento) do NIH Quality Assessment Tool.

Nenhum dos artigos incluídos atendeu a todos os itens do NIH Quality Assessment Tool. Um artigo atendeu a 9 itens e três artigos atenderam a 8 itens. Assim, todos os artigos incluídos nesta revisão atenderam a pelo menos 50% dos itens avaliados. Desse modo o risco de viés entre os estudos foi moderado, ficando entre 8 e 9.

Tabela 5. Avaliação da qualidade dos estudos incluídos de acordo com o NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies.

Questão	Referências				TOTAL
	DIDILESCU <i>et al.</i> (2012)	LI <i>et al.</i> (2014)	ROVAI <i>et al.</i> (2019)	DAS <i>et al.</i> (2020)	
1. Pergunta de pesquisa	Sim	Sim	Sim	Sim	4
2. População do estudo	Sim	Sim	Sim	Sim	4
3. Taxa de participação de pessoas elegíveis	Sim	Sim	Sim	Sim	4
4. Critérios de elegibilidade	Sim	Sim	Sim	Sim	4
5. Tamanho da amostra	Sim	Sim	Sim	Sim	4
6. Avaliação da exposição	Sim	Sim	Sim	Sim	4
7. Prazo	NA	NA	NA	NA	0
8. Níveis de exposição	NA	NA	NA	NA	0
9. Medidas de exposição	Sim	CD	CD	CD	1
10. Avaliação de exposição repetida	CD	CD	CD	CD	0
11. Medidas de resultado	Sim	Sim	Sim	Sim	4
12. Cegamento dos avaliadores	Não	Não	Não	Não	0
13. Taxa de acompanhamento	Não	Não	Não	Não	0
14. Análise estatística	Sim	Sim	Sim	Sim	4

TOTAL	9	8	8	8	
--------------	---	---	---	---	--

Legenda: (CD) não foi possível determinar; (NA) Não aplicável.

Características das medidas de resultado

Todos os estudos relataram a composição da microbiota de CRs e BPs por meio de medidas como: níveis ou prevalência ou proporção ou abundância para cada microrganismo encontrado. Com isso, uma análise quantitativa das espécies rastreadas foi realizada (**Tabela 6 e 7**).

Tabela 6. Prevalência de bactérias dos complexos roxo, amarelo e verde em amostras da BP e metanálise.

Meta-análise (número de estudos incluídos)	Casos	Total	Prevalência (95% CI)	I ² (95% CI)	Intervalo de previsão
Complexo Amarelo					
▪ <i>S. mitis</i> (n=2)	11	30	37.53% (22.69 -55.16%)	0% (NE)	NE
▪ <i>S. gordonii</i> (n=1) *	2	10	20% (NR)	NR	NR
▪ <i>S. intermedius</i> (n=1) *	1	10	10% (NR)	NR	NR
▪ <i>S. sanguinis</i> (n=2)	8	30	20.45% (2.05 -75.98%)	68% (0 -93%)	NR
▪ <i>S. oralis</i> (n=0) *	NR	NR	NR	NR	NR
Complexo Verde					
▪ <i>A. actinomycetemcomitans</i> (n=2)	5	50	12.21% (5.58-24.68%)	0% (NE)	NE
▪ <i>C. gingivalis</i> (n=1) *	0	10	0% (NR)	NR	NR
▪ <i>C. ochracea</i> (n= 1) *	0	10	0% (NR)	NR	NR
▪ <i>C. sputigena</i> (n=3)	35	76	33.47% (8.59 – 72.94%)	81% (39-94%)	0.00-100.00%
▪ <i>E. corrodens</i> (n=2)	24	56	23.89 (1.54-86.33%)	78% (3-95%)	NR
Complexo Roxo					
▪ <i>A. odontolyticus</i> (n=1) *	0	10	0% (NR)	NR	NR
▪ <i>V. parvula</i> (n= 1) *	5	10	50% (NR)	NR	NR

Legenda: (NE) não estimado. (NR) não reportado. (*) Apenas em um estudo encontrada.

Características da microbiota

A **Tabela 6** demonstra a prevalência dos complexos microbiológicos amarelos, roxos e verdes na BP de dentes diagnosticados com lesões endodôntica-periodontal. As bactérias do complexo amarelo e suas respectivas prevalências são: *S. mitis* (37.53%), *S. gordonii* (20%), *S. intermedius* (10%), *S. sanguinis* (20.45%). Em relação ao complexo verde, *A. actinomycetemcomitans* (12,21%), *C. sputigena* (33.47%) *E. corrodens* (23.89%). Não houve prevalência para *C. gingivalis* (0%) e *C. ochracea* (0%). Logo, para o complexo roxo, não houve prevalência de *A. odontolyticus* (0%) e somente *Veillonella parvula* foi significativamente prevalente (50%). Não houve estudos (n=0) para o *S. oralis* do complexo verde. Assim, somente *V. parvula* do complexo roxo foi estatisticamente significativa (50%) em BPs.

Em seguida, a **Tabela 7** evidencia a prevalência dos mesmos complexos microbiológicos no CR, sendo para o complexo amarelo – *S. mitis* (28,31%) *S. gordonii* (0%) *S. intermedius* (30%), *S. sanguinis* (26.86%). Para o complexo verde – *A. actinomycetemcomitans* (5,80%), *C. gingivalis* (30%), *C. ochracea* (30%), *C. sputigena* (42.38%) e *E. corrodens* (31.18%). E para o complexo roxo – *A. odontolyticus* (20%), *V. parvula* (70%). Desse modo, em amostras de CRs, os complexos bacterianos amarelos e verde obtiveram também prevalência abaixo de 50%. A única bactéria altamente prevalente em CRs foi *V. parvula* (70%) do complexo roxo.

Assim, ao comparar a microbiota de BPs e CRs de dentes com lesão endodôntica-periodontal, a única bactéria com alta prevalência foi *V. parvula* (50% e 70%). É importante destacar que, em relação a bactéria *S. oralis* não houve estudos que a identificassem para que pudéssemos estimar sua prevalência. Portanto, em dentes com lesões endodôntica-periodontais o único complexo associado fortemente com lesões endodôntica-periodontais é o complexo roxo, mais especificamente, a bactéria *V. parvula*.

Tabela 7. Prevalência de bactérias dos complexos roxo, amarelo e verde em amostras de CRs e metanálise.

Meta-análise (número de estudos incluídos)	Casos	Total	Prevalência (95% CI)	I ² (95% CI)	Intervalo de previsão
Complexo Amarelo					
▪ <i>S. mitis</i> (n=2)	8	30	28.31% (15.41-46.12%)	0% (NE)	NE
▪ <i>S. gordonii</i> (n=1) *	0	10	0% (NR)	NR	NR
▪ <i>S. intermedius</i> (n=1) *	3	10	30% (NR)	NR	NR
▪ <i>S. sanguinis</i> (n=2)	7	30	26.86% (9.81- 55.34%)	53% (0- 88%)	NE
▪ <i>S. oralis</i> (n=0)	NR	NR	NR	NR	NR
Complexo Verde					
▪ <i>A. actinomycetemcomitans</i> (n=2)	2	50	5.80% (1.88-16.51%)	0% (NE)	NE
▪ <i>C. gingivalis</i> (n=1) *	3	10	30% (NR)	NR	NR
▪ <i>C. ochracea</i> (n= 1) *	3	10	30% (NR)	NR	NR
▪ <i>C. sputigena</i> (n=3)	31	76	42.38% (20.58-67.62%)	68% (0-91%)	0.00-100.00%
▪ <i>E. corrodens</i> (n=2)	17	56	31.18% (20.57-44.22%)	0% (NE)	NE
Complexo Roxo					
▪ <i>A. odontolyticus</i> (n=1) *	2	10	20% (NR)	NR	NR
▪ <i>V. parvula</i> (n= 1) *	7	10	70% (NR)	NR	NR

Legenda: (NE) Não estimado. (NR) Não reportado. (*) Apenas em um estudo encontrada.

DISCUSSÃO

As lesões endodôntica-periodontais continuam sendo desafiadoras quanto ao diagnóstico e conduta terapêutica a ser empregada, o que reflete em um prognóstico desfavorável para os elementos dentários acometidos [4]. Estudos sobre as variáveis morfológicas e anatômicas do dente humano por meio de métodos como a microscopia eletrônica de varredura, possibilitaram a identificação de portais de entrada e saída entre os tecidos pulpare e periodontais [35,36]. Essa íntima relação entre os tecidos, possuindo a mesma origem embriológica, permite que, as comunicações anatômicas e funcionais permaneçam ao longo da formação do elemento dentário [37]. Duas são as principais vias de comunicações reconhecidas: vias anatômicas/fisiológicas e vias não-fisiológicas [1]. As vias anatômicas/fisiológicas são representadas pelo forame apical, canais laterais/acessórios e túbulos dentinários [3,38].

Lesões endodôntica-periodontais possuem como fator etiológico o biofilme dental, sendo este modulado por microrganismos dentre eles, bactérias [2]. Estudos têm demonstrando que a microbiota de tecidos pulpare e periodontais com lesão endodôntica-periodontal são semelhantes [16]. Relacionando BPs como fonte de infecção ao CR, devido a alta predominância de bactérias dos complexos vermelho e laranja, consideradas “patógenos” periodontais [17,18]. Perante ao fato, não há estudos que investiguem a prevalência dos complexos microbiológicos amarelo, verde e roxo em BPs e CRs de dentes diagnosticados com lesão endodôntica-periodontal, o que justifica o presente estudo.

Os estudos que abordam a prevalência destes complexos em lesões endodôntica-periodontais ainda são escassos. De tal modo, esta revisão sistemática da literatura selecionou apenas 4 estudos após passar por alguns critérios de exclusão e inclusão [24,25,27,31]. Ao analisar os resultados obtidos a hipótese deste estudo de que, existem semelhanças das bactérias destes complexos em CRs e BPs, diante do diagnóstico de lesão endodôntica-periodontal foi rejeitada. Embora esta similaridade tenha sido prevalente para uma única espécie do complexo roxo [31].

As lesões endodônticas-periodontais são classificadas conforme a ordem em que os processos patológicos se originam e evoluem em ambos os tecidos. Na presente revisão sistemática, utilizamos a classificação de Simon *et al.*, (1972) [5], que se baseia na origem das lesões [1]. Dos 4 estudos incluídos na presente revisão [24,25,27,31], dois estudos diagnosticaram a Lesão periodontal primária com envolvimento endodôntico secundário e a Lesão combinada verdadeira [27,31] e dois estudos classificaram a lesão endodôntica-periodontal de modo geral, sem especificar a classificação [24,25], o que pode ser uma limitação desses estudos. Não há estudos publicados até a presente data desta revisão que tenha utilizado a nova classificação das doenças periodontais [8].

Em relação a metodologia empregada entre os estudos na identificação bacteriana, os 4 estudos utilizaram técnicas de biologia molecular, sendo estas: PCR, PCR/DGGE, PCR/D-Dh ou somente D-Dh [24,25,27,31]. A definição de espécies em determinado sítio, pode sofrer variações conforme o método escolhido para análise do material genético. Técnicas de biologia molecular têm sido amplamente utilizadas na identificação de microrganismos orais uma vez que, métodos de cultura microbiológica apresentam como limitações a dificuldade ou inviabilidade de cultivo de algumas espécies, maior exigência de meios culturais e condições laboratoriais, necessidade de controle da reprodução microbiana e transporte

adequado das amostras [39]. Sendo assim, meios de cultura microbiológica podem deixar de detectar espécies patogênicas envolvidas na doença avaliada [40].

Do mesmo modo, a utilização do método molecular D-Dh constitui de uma técnica rápida e sensível, que permite a identificação de espécies bacterianas cultiváveis e não-cultiváveis, por meio da utilização de sondas contendo DNA genômico da espécie a ser investigada. Essa técnica tem sido cada vez mais utilizada na identificação da microbiota endodôntica e periodontal, associando-se a técnica PCR para confirmação do DNA da espécie detectada [32,39]. Porém, a impossibilidade de detectar espécies na ausência de sondas preparadas e na presença de microrganismos abaixo dos limites de detecção do método (10^3 a 10^4) são algumas das suas principais limitações. Além disso, o método de cultura microbiológica poderia detectar a presença de novos patógenos no local [39]. Na periodontia, a técnica de D-Dh permitiu o reconhecimento de diversas espécies bacterianas presentes na microbiota subgingival, identificando espécies associadas aos sítios saudáveis e com DP, além do estabelecimento de complexos conforme as mesmas eram geneticamente semelhantes [15].

Nesta revisão sistemática, o estudo que abordou PCR/D-Dh foi responsável pela maior detecção das espécies dos complexos bacterianos amarelo e verde [25], e a que utilizou somente D-Dh foi responsável pela detecção de *Veillonella parvula*, a mais prevalente em BPs e CRs [31].

No geral, as espécies mais prevalentes dos complexos amarelo, verde e roxo em amostras da BP foram – *S.* (37.53%), *C. sputigena* (33.47%) e *V. parvula* (50%). No CR foram identificados – *S. intermedius* (30%), *C. sputigena* (42.38%) e *V. parvula* (70%).

A colonização inicial do biofilme dental é dominada por espécies comensais de *Streptococcus*, consideradas não periodontopatogênicas [41]. Elas são consideradas em sua maioria anaeróbias facultativas, sendo suscetíveis à inibição de crescimento por oxigênio [42]. As bactérias pertencentes a esse grupo possuem adesinas responsáveis pela ligação inicial às superfícies dentárias, interagindo com substratos da película salivar adquirida como a albumina, glicoproteínas e mucinas. O acúmulo de *Streptococcus* é guiada por interações entre adesina-receptor, e regulada pelos sinais ambientais como a presença de outras espécies microbianas. Uma estratégia empregada por esses microrganismos para alcançar vantagem competitiva frente à outros patógenos orais é a geração de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que inibe o crescimento de *S. mutans*, *P. gingivalis*, dentre outros [43]. Os comensais peroxigênicos conhecidos incluem *S. oralis*, *S. mitis*, *S. sanguinis* e *S. gordonii* [43].

S. mitis é um coco gram-positivo anaeróbio facultativo, considerado abundante no microbiota oral humana saudável, sendo sua diminuição ou eliminação influenciadora no estado de saúde periodontal [42]. Um estudo demonstrou que a presença do patógeno periodontal – *P. gingivalis* do complexo bacteriano vermelho, induz a morte celular de *S. mitis* [44]. Com isso, é compreensível de que a baixa prevalência do complexo amarelo em BPs, sugere que espécies de *Streptococcus* não possui mecanismos de resistência significativa frente à colonizadores tardios como *P. gingivalis*.

C. sputigena, é um bacilo fusiforme, capnofílico gram-negativo pertencente a família *Flavobacteriaceae*, encontrado na flora normal da garganta [45]. Sua detecção foi encontrada em espécimes de escarro de pacientes que desenvolveram pneumonia [46]. No biofilme dental, a *C. sputigena* é considerada benéfica [15] e em infecções endodônticas pouco frequente, porém identificada em casos de

tecido pulpar não exposto [32]. Embora não considerada agressiva, há suspeitas de que o maior crescimento desta bactéria possa estar envolvido em formas de Doença periodontal destrutiva. Portanto, a presença desta bactéria na patogênese de lesões endodôntica-periodontais deve ser melhor investigada.

Ao analisar o resultado dos estudos incluídos e publicados até a presente data desta revisão sistemática, pode-se perceber que, o complexo microbiológico roxo se demonstrou resistente e perpetuante em lesões endodôntica-periodontais, quando comparado aos complexos amarelo e verde. A bactéria *V. parvula*, pertencente ao complexo roxo, obteve prevalência de 50% em BP e 70% em CR. Esse resultado foi encontrado e confirmado em um único estudo [31].

V. parvula é um coco anaeróbio gram-negativo [30]. De modo geral, espécies de *Veillonella* são caracterizadas como incapazes de fermentar sacarose e carboidratos, dependendo da excreção de ácidos orgânicos por outras espécies para obtenção de sua energia. Desse modo, espécies de *Streptococcus* liberam ácidos provenientes de sua capacidade de fermentação como o ácido lactato, que é metabolizado e usado como fonte energética pela espécie *Veillonella*. De forma isolada, é considerada também uma bactéria benéfica do biofilme oral [47], pois quando presente na placa subgingival contribui na melhora do quadro clínico periodontal [48]. No processo de cárie dentária, é considerada benéfica, pois ao metabolizar o ácido lactato liberado por espécies de *Streptococcus*, como o *S. mutans*, transforma-o em um ácido fraco como o ácido propiônico e o ácido acético. Essa reversibilidade de ácidos por *V. parvula*, auxilia na redução da capacidade de solubilização do esmalte dentário [49].

No presente estudo, a prevalência de *V. parvula* sugere que a mesma possui um importante papel na patogênese destas lesões, porém, ainda não identificada. Sabe-se que ela é frequentemente presente em infecções primárias do CR, chegando a obter prevalência de 33% em casos de periodontite apical crônica, 10% em periodontite apical aguda e 21% em casos de abscessos apicais agudos [30]. Outro estudo, detectou maior frequência e distribuição de *V. parvula* em infecções endodônticas primárias, sendo esta detectada em 38 de 184 amostras, representando percentual de 20,6% em infecções endodônticas primárias, e encontrada em pouca prevalência (2%) em infecções endodônticas secundárias [50]. Desse modo, embora o papel desta bactéria na patogênese de infecções endodônticas não esteja elucidado, pode-se dizer que a mesma possui papel ecológico significativo na comunidade endodôntica e que precisa ser melhor investigada.

Por outro lado, o *A. actinomycetemcomitans* (*Aa*) é um bacilo capnofílico anaeróbio gram-negativo facultativo, reconhecido como patógeno periodontal [15]. O principal fator de virulência está direcionado à sua leucotoxina formadora de poros, altamente destrutiva ao sistema imunológico do hospedeiro e conseqüentemente aos tecidos, afetando células como: monócitos, macrófagos, eritrócitos, linfócitos e polimorfonucleares (PMNs). Além disso, a presença de uma toxina denominada toxina de distensão citotetal (CDT) é responsável por modular a resposta imune e conservar a infecção [51].

Apesar de *Aa* ser um patógeno periodontal, foi detectado em baixa prevalência em lesões endodôntica-periodontais com 12,21% e 5,80% em BPs e CRs, respectivamente. Um estudo em primatas demonstrou que, *Aa* sofre limitações de crescimento quando na presença de usuários de ácido lactato. Dessa forma, há um maior crescimento de *Aa* quando a espécie *Veillonella* utiliza menores níveis de lactato. O contrário também é observado, pois quando a espécie *Veillonella* utiliza altos níveis de lactato, há

diminuição da quantidade de lactato para consumo do *Aa*, interferindo em seu crescimento [20]. Desse modo, *Aa* e *Veillonella* parecem competir pelo mesmo nutriente, onde o favorecimento da nutrição pode influenciar na existência da outra.

Em relação à avaliação do risco de viés, os quatro estudos foram considerados com risco de viés “moderado”. Porém, questões como o “cegamento dos participantes” e a “taxa de acompanhamento” não se aplicavam a metodologia do presente estudo.

Referente às limitações metodológicas desta revisão sistemática, podemos citar o baixo número de artigos inclusos, por ainda serem escassos os estudos que investigam estes complexos bacterianos específicos. Além disso, diferentes associações metodológicas empregadas para detecção de microrganismos resultaram na quantificação de espécies bacterianas de maneira desigual. Dessa maneira, há uma necessidade de padronização de dados metodológicos, métodos microbiológicos e estatística em novos estudos.

Conclusão

A partir dos resultados obtidos e das limitações encontradas no presente estudo, podemos concluir que as microbiotas de CRs e BPs para estes complexos não foram similares. Porém, houve uma maior prevalência de uma única espécie do complexo microbiológico roxo, *V. parvula*, sendo esta presente em 50% das amostras de BPs e 70% em CRs. Desta forma, sugere-se que a mesma possa exercer um papel ecológico significativo na patogênese das lesões endodônticas-periodontais e que necessita ser melhor investigada.

Referências

1. Simon JHS, Glick DH, Frank AL (2013) *In* Remembrance of James H.S. Simon The Relationship of Endodontic–Periodontic Lesions. *J Endod*, 39(5):41-46. doi: 10.1016/j.joen.2013.02.006.
2. Rotstein I (2017) Interaction between endodontics and periodontics. *Periodontol 2000*, 74(1):11-39. doi: 10.1111/prd.12188.
3. Aksel H, Serper A. (2014) A case series associated with different kinds o fendo-perio lesions. *J Clin Exp Dent*, 6(1) :91-95. doi:10.4317/jced.51219.
4. Storrer CM, Bordin GM, Pereira TT (2012) How to diagnose and treat periodontal-endodontic lesions?. *RSBO*, 9(4):427-433.
5. Simon, JHS, Glick DH, Frank, AL (1972) The relationship of endodontic-periodontic lesions. *J periodontal*, 43(4):202-208. doi:10.1902/jop.1972.43.4.202.
6. Armitage GC (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4(1):1-6. doi: 10.1902/annals.1999.4.1.1.
7. Al-Fouzan KS (2014) A new classification of endodontic-periodontal lesions. *Int J Dent*, 2014 [sn]: 1-5. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/919173>.
8. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papananou PN, Sanz M, Tonetti MS (2018) A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*, 45(20):S1-S8. doi: 10.1111/jcpe.12935.
9. Dakó T, Lazar AP, Bica CI, Lazar L (2020). Endo-perio lesions: diagnosis and interdisciplinary treatment options. *ASMJ*, 3(1): 257-261. doi: <https://doi.org/10.2478/asmj-2020-0002>.
10. Harrington GW, Steiner DR, Ammons WF (2002). The periodontal-endodontic controversy. *Periodontol 2000*, 30[sn]:123-130. doi:<https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2002.03012.x>.
11. Kipioti A, Nakou M, Legakis N, Mitsis F (1984). Microbiological findings of infected root canals and adjacent periodontal pockets in teeth with advanced periodontitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 58(2):213-220. doi: 10.1016/0030-4220(84)90139-7.
12. Fujii R, Muramatsu T, Yamaguchi Y, Asai T, Aida N, Suehara M, Morinaga K, Furusawa M (2014) An Endodontic-periodontal Lesion with Primary Periodontal Disease: A Case Reporto on Its Bacterial Profile. *Bull Tokyo Dent Coll*, 55(1) :33-37. doi: 10.2209/tdcpublication.55.33.

13. Prada I, Micó-Muñoz P, Giner-Lluesma T, Micó-Martínez P, Collado-Castellano N, Manzano-Saiz A (2019) Influence of microbiology on endodontic failure. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 24(3):364-e372. doi: 10.4317/medoral.22907.
14. Xia M, Qi Q (2013) Bacterial analysis of combined periodontal-endodontic lesions by polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis. *J Oral Sci*, 55(4):287-291. doi:10.2334/josnusd.55.287.
15. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr (1998) Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 25(2):134-44. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x.
16. Rupf S, Kannengießer S, Merte K, Pfister W, Sigush B, Eschrich K (2000) Comparison of profiles of key periodontal pathogens in periodontium and endodontium. *Dental Traumatology*, 16(6):269–275. doi: 10.1034/j.1600-9657.2000.016006269.x.
17. Duque TM, Prado M, Herrera DR, Gomes BPEA (2019) Periodontal and endodontic infectious/inflammatory profile in primary periodontal lesions with secondary endodontic involvement after a calcium hydroxide-based intracanal medication. *Clin Oral Investig*, 23(1):53-63. doi: <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2401-6>.
18. Gomes BPF, Berber VB, Kokaras AS, Chen T, Paster BJ (2015) Microbiomes of Endodontic-Periodontal Lesions before and after Chemomechanical Preparation. *J Endod*, 41(12):1975-1984. doi: 10.1016/j.joen.2015.08.022.
19. Hajishengallis G, Lamont RJ (2016). The polymicrobial synergy and dysbiosis model of periodontal disease pathogenesis. *The Human Microbiota and Chronic Disease*, 227–242.
20. Fine DH, Patil AG, Velusamy SK (2019) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) Under the Radar: Myths and Misunderstandings of Aa and Its Role in Aggressive Periodontitis. *Front Immunol*, 10(728):1-12. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00728>.
21. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, Ioannidis JP, Straus S, Thorlund K, Jansen JP, Mulrow C, Catalá-López F, Gøtzsche PC, Dickersin K, Boutron I, Altman DG, Moher D (2015) The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*, 162(11):777-84. doi: 10.7326/M14-2385.
22. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA (2015) Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews* 4 (1):1 -9. doi:10.1186/2046-4053-4-1.

23. Higgins JPT, Green S (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
24. Das AC, Sahoo SK, Parihar AS, Bhardwaj SS, Babaji P, Varghese JG (2020) Evaluation of role of periodontal pathogens in endodontic periodontal diseases. *J Family Med Prim Care*, 9(1):239-242. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe_725_19.
25. Didilescu AC, Rusu D, Anghel A, Nica L, Iliescu A, Greabu M, Bancescu G, Stratul SI (2012) Investigation of six selected bacterial species in endo-periodontal lesions. *Int Endod J*, 45(3):282-293. doi:10.1111/j.1365-2591.2011.01974.x.
26. Kurihara H, Kobayashi Y, Francisco IA, Isoshima O, Nagai A, Murayama Y (1995) A microbiological and immunological study of endodontic-periodontic lesions. *J Endod*, 21(12):617-621. doi:10.1016/S0099-2399(06)81115-5.
27. Li H, Guan R, Sun J, Hou B (2014) Bacteria community study of combined periodontal-endodontic lesions using denaturing gradient gel electrophoresis and sequencing analysis. *J Periodontol*, 85(10):1442-1449. doi:10.1902/jop.2014.130572.
28. Nielsen HK, Garcia J, Vaeth M, Schlafer S (2015) Comparison of riboflavin and toluidine blue o as photosensitizers for photoactivated disinfection on endodontic and periodontal pathogens In Vitro. *PLoS ONE*, 10(10):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0140720.
29. Reinhardt B, Klocke A, Neering SH, Selbach S, Peters U, Flemmig TF, Beikler T (2019) Microbiological dynamics of red complex bacteria following full-mouth air polishing in periodontally healthy subjects-a randomized clinical pilot study. *Clin Oral Investig*, 23(10):3905-3914. doi: 10.1007/s00784-019-02821-3.
30. Rôças IN, Siqueira JR JF (2006) Culture-independent detection of *Eikenella corrodens* and *Veillonella parvula* in primary endodontic infections. *J Endod*, 32(6):509-512. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2005.07.004>.
31. Rovai EDS, Matos FS, Kerbauy WD, Cardoso FGR, Martinho FC, Oliveira LD, Valera MC, Carvalho AT (2019) Microbial Profile and Endotoxin Levels in Primary Periodontal Lesions with Secondary Endodontic Involvement. *Braz Dent J*, 30(4):356-362. doi:10.1590/0103-6440201902471
32. Sassone LM, Fidel RA, Faveri M, Figueiredo L, Fidel SR, Feres M (2012) A microbiological profile of unexposed and exposed pulp space of primary endodontic infections by checkerboard DNA-DNA hybridization. *J Endod*, 38(7):889-893. doi:10.1016/j.joen.2012.03.021.

33. Siqueira JF Jr, Rôças IN, Souto R, De Uzeda M, Colombo AP (2002) Actinomyces species, streptococci, and Enterococcus faecalis in primary root canal infections. *J Endod*, 28(3):168-172. doi: <https://doi.org/10.1097/00004770-200203000-00006>.
34. Zhou K, Ji PH, Yu LY, Chen Q, Xu QL (2013) Detection of anaerobes and drug sensitivity from the periodontal pockets of patients with combined periodontal-endodontic lesions. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 22(1):72-76.
35. De Deus QD (1975) Frequency, location, and direction of the lateral, secondary, and accessory canals. *J Endod*, 1(11):361-366. doi: [https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(75\)80211-1](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(75)80211-1).
36. Cesconetto LDA, Azeredo RA, Siqueira, CA, Bissóli NC (2016) Avaliação da presença do canal cavo inter-radicular em molares pelo método da microscopia eletrônica de varredura. *Rev. odontol. UNESP*, 45(3):165-170. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1807-2577.22715>.
37. Sunitha VR, Emmadi P, Namasivayam A.; Thyegarajan R, Rajaraman V (2008) The periodontal – endodontic continuum: A review. *J Conserv Dent*, 11(2):54-62. doi:10.4103/0972-0707.44046.
38. Nirola A, Grover S, Sharma A, Kaur D (2011) Pulpal perio relations: Interdisciplinary diagnostic approach - I. *J Indian Soc Periodontol*, 15(1):80-82. doi:10.4103/0972-124X.82257.
39. Socransky SS, Haffajee, AD, Smith, C, Martin L, Haffajee JA, Uzel NG, Goodson JM (2004) Use of checkerboard DNA–DNA hybridization to study complex microbial ecosystems. *Oral Microbiol and Immunol*, 19:352-362. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-302x.2004.00168.x>.
40. Siqueira JF Jr, Rôças IN, Souto R, De Uzeda M, Colombo AP (2000) Checkerboard DNA-DNA hybridization analysis of endodontic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 89(6):744-748. doi:10.1067/moe.2000.106576.
41. Zhu B, Macleod LC, Kitten T, Xu P (2018) Streptococcus sanguinis biofilm formation & interaction with oral pathogens. *Future Microbiol*,13(8):915-932. doi:10.2217/fmb-2018-0043.
42. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. (2005) Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*, 43(11): 5721-5732. doi:10.1128/JCM.43.11.5721–5732.2005.
43. Abranches J, Zeng L, Kajfasz, JK, Palmer, SR., Chakraborty B, Wen ZT, Richards VP, Brady LJ, Lemos, J. A. (2018) Biology of Oral Streptococci. *Microbiology Spectrum*, 6(5):1-18. doi:10.1128/microbiolspec.gpp3-0042-2018.
44. Duran-Pinedo AE, Baker VD, Lopez-Frias J (2014) The periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis induces expression of transposases and cell death of Streptococcus mitis in a biofilm model. *Infection and Immunity*, 82(8):3374-3382. doi: 10.1128/IAI.01976-14.

45. Socransky SS, Holt SC, Leadbetter ER, Tanner AC, Savitt E, Hammond BF (1979) *Capnocytophaga*: new genus of gram-negative gliding bacteria. III. Physiological characterization. *Arch Microbiol*, 122(1): 29-33. doi: 10.1007/BF00408042.
46. Gosse L, Amrane S, Mailhe M, Dubourg G, Lagier JC (2019) *Capnocytophaga sputigena*: An unusual cause of community-acquired pneumonia. *IDCases*, 17(00572):1-3. doi:10.1016/j.idcr.2019.e00572.
47. Mashima I, Nakazawa F (2014) The influence of oral *Veillonella* species on biofilms formed by *Streptococcus* species. *Anaerobe*, 28:54-61. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.05.003.
48. Kumar PS, Leys EJ, Bryk JM, Martinez FJ, Moeschberger ML, Griffen AL (2006) Changes in Periodontal Health Status Are Associated with Bacterial Community Shifts as Assessed by Quantitative 16S Cloning and Sequencing. *J Clin Microbiol*, 44(10):3665–3673. doi: 10.1128/JCM.00317-06.
49. Liu S, Chen M, Wang Y, Zhou X, Peng X, Ren B, Li M, Cheng L (2020) Effect of *Veillonella parvula* on the physiological activity of *Streptococcus mutans*. *Arch Oral Biol*, 109(104578):2-5. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104578.
50. Pourhajibagher M, Ghorbanzadeh R, Bahador A (2017) Culture-dependent approaches to explore the prevalence of root canal pathogens from endodontic infections. *Braz Oral Res*, 31(108):1-7. doi:<https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0108>.
51. Gholizadhed P, Pormohammad A, Eslami H, Shokouhi B, Fakhrzadeh V, Kafil HS (2017) Oral pathogenesis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. *Microb Pathog*, 133:303-311. doi:10.1016/j.micpath.2017.11.001.