

INFLUÊNCIA DOS DISTÚRBIOS HEREDITÁRIOS DE COAGULAÇÃO NO REPARO DE LESÕES PERIRRADICULARES

INFLUENCE OF HEREDITARY COAGULATION DISORDERS ON THE REPAIR OF PERIRRADICULAR INJURIES

Thaís Martins de Souza ¹
Eduardo Fernandes Marques ²
Sabrina de Castro Brasil ³
Flávio Rodrigues Ferreira Alves ⁴

RESUMO

Lesão perirradicular é uma doença de etiologia microbiana, cuja evolução possui forte relação com a resposta imunológica do hospedeiro, que ocorre no intuito de conter essa infecção. O tratamento endodôntico nesses casos tem como objetivo biológico final a desinfecção do sistema de canais radiculares para possibilitar o reparo da região periapical. Esse reparo é um processo complexo que consiste em hemostasia, inflamação, proliferação celular, maturação e remodelação. Diversos estudos vêm sendo realizados no intuito de relacionar fatores sistêmicos ou hábitos adquiridos com o desenvolvimento, diagnóstico, severidade e cura das lesões perirradiculares. Essas condições são referidas como modificadores da doença e podem esclarecer o surgimento de sintomatologia dolorosa em casos assintomáticos, a cura tardia de algumas lesões, e explicar o porquê alguns canais adequadamente tratados resultam em fracasso. As doenças hereditárias de coagulação causam alterações na hemostasia dos portadores, gerando propensão para sangramento abundante e modificações importantes na cicatrização de feridas. Essa revisão bibliográfica identificou as associações existentes entre os transtornos hereditários de coagulação mais comuns (hemofilias A e B e doença de von Willebrand) e o reparo de lesões endodônticas e concluiu que tal condição clínica pode afetar as respostas imunes, interferindo no reparo perirradicular.

Palavras-chave: Cicatrização. Doença de von Willebrand. Hemofilia. Periodontite Periapical. Transtornos Hereditários da Coagulação.

ABSTRACT

Periradicular injury is a disease of microbial etiology, whose evolution has a strong relationship with the host's immune response, which occurs in order to contain this infection. The endodontic treatment in these cases has the ultimate biological objective of disinfecting the root canal system to enable repair of the periapical region. This repair is a complex process consisting of hemostasis, inflammation, cell proliferation, maturation and remodeling. Several studies have been carried out in order to relate systemic factors or acquired habits with the development, diagnosis, severity and cure of periradicular lesions. These conditions are referred to as disease modifiers and can clarify the onset of painful symptoms in asymptomatic cases, delayed healing of some lesions, and explain why some properly treated channels result in failure. Hereditary coagulation diseases cause changes in patients' hemostasis, generating a propensity for heavy bleeding and important changes in wound healing. This bibliographic review sought to identify the associations between the most common hereditary coagulation disorders (Hemophilia A and B and von Willebrand's disease) and the repair of endodontic lesions and concluded that such a clinical condition can affect immune responses, interfering with periradicular repair.

Keywords: Apical Periodontitis. Blood Coagulation Disorders. Hemophilia. von Willebrand Disease. Wound healing.

- 1- Mestranda do programa de Pós-graduação em Odontologia, Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), Duque de Caxias, RJ, Brasil.
- 2- Pós doutorando do programa de Pós-graduação em Odontologia, Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO), Duque de Caxias, RJ, Brasil.
- 3- Professora dos Programas de Pós Graduação - Mestrado e Doutorado em Odontologia e Biomedicina Translacional, Universidade do Grande (UNIGRANRIO), Duque de Caxias, RJ, Brasil.
- 4- Professora dos Programas de Pós Graduação - Mestrado e Doutorado em Odontologia e Biomedicina Translacional, Universidade do Grande (UNIGRANRIO), Duque de Caxias, RJ, Brasil.

1 - INTRODUÇÃO

Lesão perirradicular ou periodontite apical é uma doença oral com alta prevalência, de natureza inflamatória crônica, progressiva e osteolítica. Resulta de uma resposta imune inflamatória do sistema de defesa do hospedeiro frente aos irritantes gerados pelas bactérias, bem como seus subprodutos (Nair, 1997) e leva à destruição do ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar (Alvarez et al., 2019). O tratamento endodôntico é a terapia indicada para dentes com periodontite apical e seu objetivo biológico final é a desinfecção do sistema de canais radiculares, buscando o reparo dos tecidos perirradiculares (Segura-Egea et al., 2015).

O processo fisiológico de cura depende da estrutura tecidual e da substituição funcional da região afetada por fatores intrínsecos e extrínsecos, podendo envolver reparo ou regeneração. O processo de reparo ocorre em tecido conjuntivo através da formação de tecido de granulação (Reinke et al., 2012) e é inerente à capacidade regenerativa das células afetadas, à extensão da área acometida e à atividade proliferativa da matriz tecidual, culminando na formação de um novo tecido no local da lesão com infiltrado de fibroblastos (Holland et al., 2017). A cicatrização é um processo complexo que consiste em hemostasia, inflamação, proliferação celular, maturação e remodelação (McDonald et al., 2008).

Recentes publicações de estudos conduzidos entre as comunidades científicas médica e odontológica vêm analisando a relação entre infecções endodônticas e saúde sistêmica (Segura-Egea et al. 2015; Khalighinejad et al., 2016; Aminoshariae et al., 2017; Cintra et al. 2018). Desta forma, observamos que periodontite apical não é apenas um fenômeno local, mas pode estar associada a doenças sistêmicas (Segura-Egea et al., 2015). E, ainda que a presença de uma doença sistêmica possa não ter, necessariamente, relação de causa e efeito com a lesão perirradicular, pode influenciar seu tratamento, uma vez que altera a resistência do tecido local do hospedeiro, interferindo, por exemplo, em seu potencial reparador (Aminoshariae et al., 2017).

Doenças hereditárias de coagulação são patologias hemorrágicas, resultantes da deficiência de um ou mais fatores de coagulação, por meio de codificações alteradas por mutações genéticas. As mais comuns delas são as hemofilias A e B e a doença de von Willebrand e seus portadores apresentam falhas em sua capacidade hemostática. A propensão para sangramento abundante inclui esses pacientes em um grupo especial que merece atenção e cuidados específicos para evitar complicações trans e pós-operatórias (Benito et al., 2004).

O processo de cicatrização envolve a ativação de respostas vasculares e inflamatórias. Desta forma, as coagulopatias hereditárias, assim como outras doenças sistêmicas, são condições que apresentam alterações importantes na cicatrização de feridas, estando associadas a prejuízos na resposta imune inata (Segura-Egea et al., 2015). E ainda que o mecanismo biológico explique essa conexão, faltam evidências concretas que a comprove (Hoffman et al., 2010). Até o momento, a relação entre as doenças hemorrágicas hereditárias mais comuns e as infecções endodônticas permanece um tema muito pouco explorado. Somente um estudo transversal (Catellanos-Cosano et al., 2013) demonstrou essa associação positiva.

Neste contexto, se faz necessário maiores investigações para determinar essa conexão, que poderá conduzir a alterações nas condutas terapêuticas desse grupo de pacientes, a fim de permitir maior índice de sucesso em seus tratamentos.

Essa revisão bibliográfica analisou os elementos que associam os transtornos hereditários de coagulação mais comuns (hemofilias A e B e doença de von Willebrand) e o reparo de lesões endodônticas.

2 - REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Transtornos hemorrágicos hereditários

Os distúrbios hemorrágicos hereditários são doenças congênitas que resultam da deficiência ou ausência de uma ou mais proteínas plasmáticas necessárias para a coagulação

Quadro 1 - Características das coagulopatias hereditárias mais comuns.

Coagulopatia	Fator de Coagulação Afetado	Severidade	TPa	TP	TS	Plaquetas	Características	Tratamento	
Hemofilia	Hemofilia A	VIII ↓ < 1IU/dL: severo 1-5 IU/dL - moderado 6-40 IU/dL - leve	↑	N	N	N	Tendência a hemorragias espontâneas ou resultantes de trauma, principalmente em musculatura profunda, articulações e cavidade oral.	Terapia de reposição dos fatores deficientes por infusão venosa de concentrado purificado de plasma	
	Hemofilia B	IX ↓ < 1IU/dL: severo 1-5 IU/dL - moderado 6-40 IU/dL - leve	↑	N	N	N			
Doença de von Willebrand	tipo 1	Fator de von Willebrand ↓ e VIII ↓	N/↑	N	↑	N	Tendência a hemorragias cutaneomucosas e, em casos graves, hematomas e hemartroses.	Infusão de crioprecipitados ou administração de DDAVP (desmopressina)	
	tipo 2	Fator de von Willebrand com qualidade alterada e VIII ↓							leve/ moderado
	tipo 3	Fator de von Willebrand ausente e VIII ↓							moderado/ severa

TPa - Tempo de Tromboplastina parcial ativada
 TP - Tempo de Protombina
 TS - Tempo de Sangramento
 N - Normal
 ↑ - Aumentado
 ↓ - Diminuído

normal do sangue. Ocorrem por mutações nos genes que as codificam e as mais comuns são as hemofilias A e B e a doença de von Willebrand (Bolton et al., 2003), variando entre 95 e 97% dos distúrbios de coagulação congênitos (Mannucci et al., 2001). As principais características dessas doenças podem ser observadas de forma detalhada no Quadro 1.

2.2 Conduta clínica-endodôntica em pacientes coagulopatas

As doenças hemorrágicas constituem problemas de grande importância e devem ser consideradas pelos odontólogos em sua prática diária. A propensão para sangramento abundante torna tais pacientes um grupo que merece atenção e cuidados especiais no intuito de evitar complicações trans e pós - operatórias (Benito et al., 2004). Seu manejo depende da gravidade da condição apresentada e do grau de invasão do procedimento clínico (ou cirúrgico) planejado (Mostafa et al., 2018). A interação entre o cirurgião-dentista e o hematologista responsável para análise dos riscos das condutas a serem adotadas deve ser a primeira etapa a ser realizada (Hewson et al., 2011; Abed et al., 2017). A terapia endodôntica convencional nesses casos é considerada segura e preferível à exodontia sempre que possível (Mostafa et al., 2018), pois é menos invasiva e geralmente não apresenta risco significativo

Quadro 2 - Manejo clínico-endodôntico em coagulopatas hereditários.

Tratamento	Descrição
Controle da Dor	<ul style="list-style-type: none"> O uso de anestésicos, analgésicos e anti-inflamatórios deve ser discutido com o hematologista. Dipirona e paracetamol são os analgésicos usualmente indicados. O uso de anti-inflamatórios nesses pacientes deve ser restrito, em função de suas atividades de inibição da agregação plaquetária.
Anestesia e Técnicas anestésicas	<ul style="list-style-type: none"> A infusão do líquido anestésico deverá ser feita de maneira lenta e progressiva. As técnicas anestésicas infiltrativas, intrapulpare, intraligamentares e intrapapilares não necessitam de cobertura hemostática adicional, no geral. As técnicas de bloqueios tronculares ou regionais, principalmente do nervo alveolar inferior, somente podem ser realizadas após terapia de reposição do fator deficiente.
Sedação Consciente	<ul style="list-style-type: none"> O uso de medicações prévias ansiolíticas e de óxido nítrico podem auxiliar no controle da dor, mas devem ser discutidos anteriormente com o hematologista do caso.
Tratamento Endodôntico	<ul style="list-style-type: none"> Normalmente, não necessita de reposição do fator de coagulação deficitário, desde que a técnica anestésica de bloqueio do nervo alveolar inferior não seja necessária e que a instrumentação seja realizada dentro do comprimento de trabalho. O uso de hipoclorito de sódio e de medicação intracanal com hidróxido de cálcio podem ser ideais em situações nas quais haja necessidade de controle do sangramento intracanal. Coagulação eletrocirúrgica de cotos pulpare e uso de sulfato férrico podem auxiliar na hemostasia.
Endodontia Cirúrgica	<ul style="list-style-type: none"> Devem ser cuidadosamente planejadas, com necessidade de terapia de reposição. Medidas locais para minimizar o risco de sangramento pós operatório e cuidados com higiene bucal pós operatória devem ser empregados.
Emergências	<ul style="list-style-type: none"> Acidentes envolvendo a cavidade oral e face incluem dentes fraturados, contusões, hematomas, lacerações e múltiplas lesões envolvendo ossos faciais. Terapia de reposição de fatores e medidas locais devem ser combinadas; portanto, devem ser discutidas com o hematologista do caso. Pressão deve ser exercida diretamente sobre o local. Suturas podem ser necessárias, mas após hemostasia estabelecida, devem ser removidas.

de sangramento (Abed et al., 2017). O manejo clínico-endodôntico a ser admitido nesses pacientes pode ser observado no Quadro 2.

2.3 Medicina Endodôntica

A medicina endodôntica é uma vertente multidisciplinar que aborda a relação bilateral entre as doenças gerais como modificadores das infecções endodônticas. Estudos dessa natureza vêm ganhando destaque no campo da Endodontia (Segura-Egea et al., 2015; Khalighinejad et al., 2016; Aminoshariae et al., 2017; Cintra et al., 2018), uma vez que infecções orais e doenças sistêmicas são intimamente relacionadas, compartilhando fatores de risco (Cintra et al., 2018). O *status* pró-inflamatório e a resposta imune prejudicada, aliados às doenças sistêmicas, podem afetar a resposta reparadora periapical. Eles influenciam a prevalência de periodontite apical (Segura-Egea et al., 2015), podendo, também, aumentar os sintomas da doença sistêmica (Cintra et al., 2018).

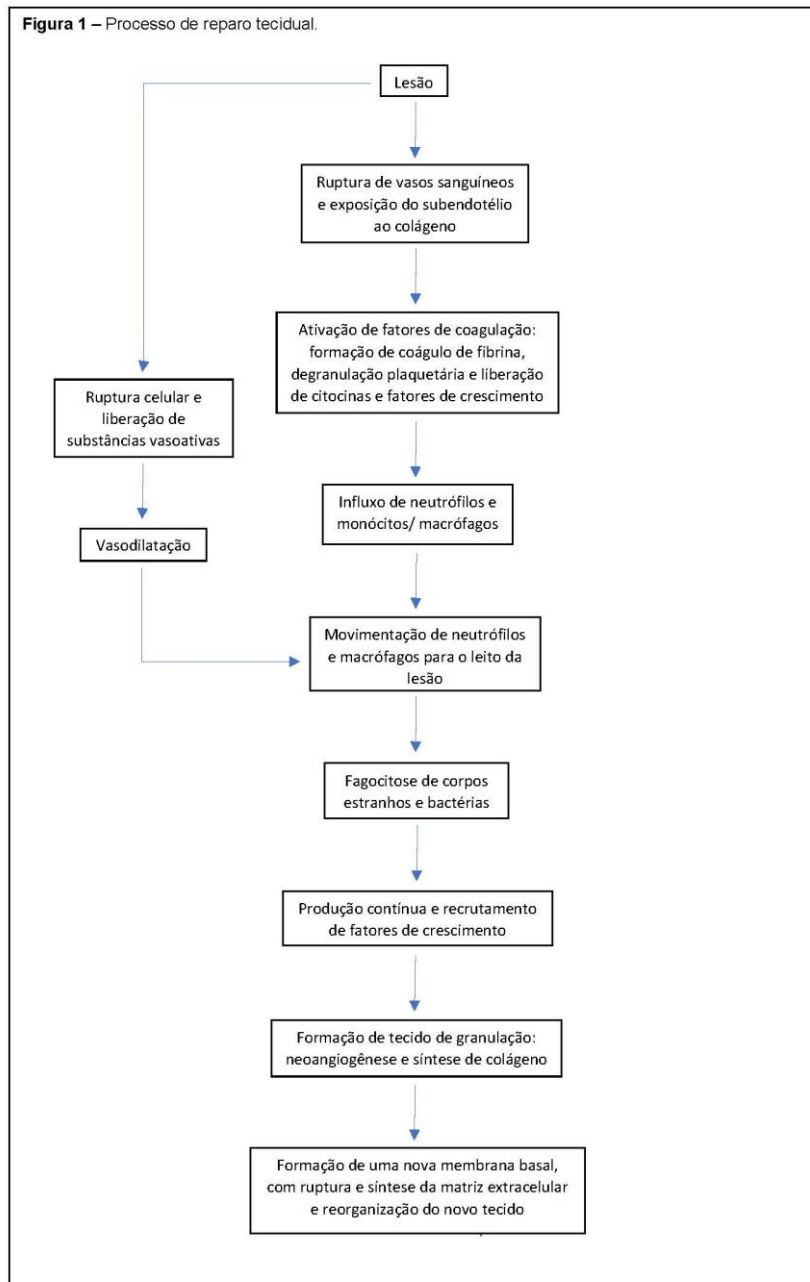
2.4 Relação bidirecional entre inflamação e coagulação

Inflamação e coagulação desempenham papéis cruciais na patogênese de diversas doenças inflamatórias crônicas (Danese et al., 2007). Evidências crescentes apontam para uma relação cruzada e bidirecional entre ambas. A ativação da coagulação pode ser iniciada e propagada por indução da inflamação, através da expressão do fator tecidual (exposto ao sangue por ruptura da integridade vascular), induzindo a produção de trombina (Levi et al., 2004). Essa geração vai culminar em conversão de fibrinogênio em fibrina, ativação dos fatores de coagulação V, VIII, XI e XIII, agregação plaquetária, regulação da hemostasia e inibição da fibrinólise, além de se envolver na adesão e recrutamento de leucócitos, estimulação de plaquetas e proliferação celular (Dugina et al., 2002). Ademais, a ativação da hemostasia produz enzimas que, além de se relacionarem com os fatores de coagulação, se comunicam com receptores de células específicas, que induzem as vias de sinalização da

inflamação, através da regulação positiva de mediadores pró-inflamatórios. Esses mediadores induzem a expressão do fator tecidual, que vai, continuamente, induzir a uma maior produção de trombina (Levi et al., 2004).

2.5 Reparo tecidual

O processo de cura depende tanto da atuação de fatores extrínsecos quanto intrínsecos na região lesada, podendo resultar em reparo ou regeneração tecidual (Reinke et al., 2012). A fisiologia da cicatrização envolve interações entre coagulação, inflamação, angiogênese, migração e proliferação celular (Monroe et al., 2012). Em tecidos conjuntivos, a cura ocorre como reparo tecidual, através da formação de tecido de granulação (Reinke et al., 2012), conforme pode ser visualizado na Figura 1.



O reparo da periodontite apical pós tratamento endodôntico depende de diferentes fatores terapêuticos (que devem resultar na desinfecção e permitir a prevenção da reinfecção do sistema de canais radiculares) e condições clínicas. Idealmente, deve ser caracterizado por um processo de natureza assintomática, ausência de anormalidades radiográficas nos tecidos perirradiculares e evidências de vedação do forame apical por cimento ou por presença de cápsula fibrosa com baixa concentração de células inflamatórias (Holland et al., 2017).

3 – DISCUSSÃO

A evolução de estudos interligando saúde integral e endodontia tem permitido relacionar doenças sistêmicas e suas consequências nas infecções endodônticas. Outrossim, tem contribuído para a análise das possíveis associações bidirecionais entre elas, ou seja, se (e como) as infecções do sistema de canais radiculares podem influenciar as patologias gerais. Existem, na literatura, indícios que apontam para essa convergência (Segura-Egea et al., 2015; Khalighinejad et al., 2016; Aminoshariae et al., 2017; Cintra et al., 2018). Ainda que, em 2012, a *American Association of Endodontists* tenha divulgado um posicionamento da não verificação de evidências científicas válidas para tal associação, uma posterior revisão sistemática de Gomes et al. (2013) revelou que, durante a infecção periapical endodôntica, há aumento dos níveis de certos marcadores moleculares de inflamação sistêmica (como Proteína C reativa, IL-1, IL-6, dentre outros). Isso contribui para uma resposta imune além daquela confinada à lesão local, podendo exacerbar a inflamação global.

Correlações entre fatores locais e sistêmicos, afetando o reparo periapical, foram descritas (Sasaki et al. 2016; Holland et al., 2017), sugerindo que falhas do tratamento endodôntico podem não estar somente no âmbito das ações do cirurgião-dentista. As condições do organismo podem alterar ou interferir no reparo dos tecidos perirradiculares. Para Segura-Egea et al. (2015), as doenças sistêmicas, como hipertensão, doença hepática crônica, osteoporose e ainda os distúrbios hereditários de coagulação, são condições com importantes alterações na cicatrização de feridas e estão associadas com respostas imunes prejudicadas. Para eles, dentre outros mecanismos biológicos, este poderia ser considerado como o fator principal implicado na possível conexão de tais doenças e as variáveis endodônticas.

Diversos estudos analisaram a relação entre infecções endodônticas e diabetes (Arya et al., 2017; Smadi, 2017; Segura-Egea et al., 2019) ou sua interação com doenças cardiovasculares (Liljestrand et al., 2016; Virtanen et al., 2017; Chauhan et al., 2019). No entanto, a relação entre infecções endodônticas e distúrbios hereditários de coagulação somente foi analisada em um estudo transversal (Castellanos-Cosano et al., 2013).

Por ser considerada uma opção segura de tratamento para coagulopatas hereditários, existem, na literatura, diversos relatos de caso sobre o manejo desse grupo de pacientes durante a terapia endodôntica, com reposição do fator deficiente, sem grandes intercorrências (Dudeja et al., 2014; Kaul et al., 2014; Bains et al., 2018). Entretanto, estudos sobre a conexão entre doenças hemorrágicas hereditárias e o resultado endodôntico são deficientes.

Na tentativa de buscar comprovar essa associação, Castellanos-Cosano et al. (2013) avaliaram pacientes com distúrbios de coagulação, como hemofilia A ou B e doença de von Willebrand, comparando-os com outros pacientes-controle, sem tais doenças. Os resultados desse estudo mostraram que lesões perirradiculares foram encontradas em uma porcentagem significativamente maior em pacientes coagulopatas, demonstrando uma pior condição em sua saúde bucal. Suas observações contrariam Mielnik-Blaszczak (1999), que não encontrou diferenças significativas entre o estado dentário de crianças hemofílicas ou com doença de von Willebrand e crianças saudáveis. No entanto, corroboram as investigações de Azhar et al. (2006) que demonstraram, em seu estudo, um pior índice CPOD (dentes permanentes cariados, perdidos ou obturados) no grupo que sofria de desordens sanguíneas hereditárias do tipo hemofilia. Quanto à presença de lesões perirradiculares associadas a canais tratados

previamente, foi observado que 70% do grupo de estudo possuía pelo menos uma associação positiva, ao passo que o grupo controle apresentou essa mesma relação em 36,8% dos casos, demonstrando uma diferença significativamente alta e indicando atraso na cicatrização periapical. Esse retardo no reparo de lesões em hemofílicos ou portadores de doença de von Willebrand foi investigado e explicado anteriormente através de estudos animais por Hoffman (2008), McDonald et al. (2008), Hoffman et al. (2010), Monroe et al. (2010) e Monroe et al. (2012) que puderam documentar que, nas coagulopatias, o prejuízo no tempo de reparo tecidual pode se dar pela formação de um hematoma subcutâneo, influxo retardado de macrófagos e aumento inesperado de angiogênese na lesão. Isso suporta a ideia de atraso na cicatrização de feridas nesse grupo. Tais autores concordaram que se deve concentrar esforços no tratamento que previna o início do ciclo onde o sangramento acaba por gerar mais sangramento, indicando que a terapia de reposição do fator deficiente deveria ser realizada até pelo menos o ponto em que a formação de vasos sanguíneos é estabilizada.

De fato, os resultados encontrados no estudo de Castellanos-Cosano et al. (2013) são muito expressivos e demonstram a associação positiva entre as lesões perirradiculares e as coagulopatias hereditárias. No entanto, esses resultados devem ser analisados com muita cautela, considerando as limitações do estudo (falta de ferramentas diagnósticas adequadas, dificuldade em controlar fatores de confusão, correspondência insuficiente entre os grupos de estudo).

4- CONCLUSÃO

Foi possível identificar uma associação positiva entre a fisiologia do reparo tecidual, coagulação e inflamação. Ficou evidente que o reparo da lesão perirradicular pós- tratamento endodôntico não depende somente de fatores terapêuticos, mas de condições sistêmicas que podem afetar a resposta imune. No entanto, a literatura científica atual ainda carece de ensaios clínicos que permitam comprovar, na prática clínica, essa relação.

REFERÊNCIAS

- ABED, H.; AINOUSA, A. Dental management of patients with inherited bleeding disorders: a multidisciplinary approach. **General dentistry**, 65, n. 6, p. 56-60, 2017.
- ALVAREZ, C.; MONASTERIO, G.; CAVALLA, F.; CORDOVA, L. A. *et al.* Osteoimmunology of Oral and Maxillofacial Diseases: Translational Applications Based on Biological Mechanisms. **Front Immunol**, 10, p. 1664, 2019.
- AMERICAN ASSOCIATION OF ENDODONTISTS. Chicago: Focal Infection Theory. Available from <https://www.asds.ca/uploads/source/resources/focalinfection.pdf>. Access on October 13th, 2020.
- AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J. C.; MICKEL, A.; FOUAD, A. F. Association between systemic diseases and endodontic outcome: a systematic review. **J Endod**, 43, n. 4, p. 514-519, 2017.
- ARYA, S.; DUHAN, J.; TEWARI, S.; SANGWAN, P.; GHALAUT, V.; AGGARWAL, S. Healing of apical periodontitis after nonsurgical treatment in patients with type 2 diabetes. **J Endod**, 43, n. 10, p. 1623-1627, 2017.
- AZHAR, S.; YAZDANIE, N.; MUHAMMAD, N. Periodontal status and IOTN interventions among young hemophiliacs. **Haemophilia**, 12, n. 4, p. 401-404, 2006.
- BAINS, R.; TIKKU, A. P.; BAINS, V.; PANDEY, P. Endodontic management of dental pain in an inhibitor positive, severe Hemophilia A patient: A brief review and report of a case. **Indian J Case Reports**, 4, n. 2, p. 165-168, 2018.
- BENITO, M.; BENITO, M.; MORÓN, A.; BERNARDONI, C.; PEREIRA, S.; BRACHO, M.; RIVERA, N. Manejo odontológico de pacientes con enfermedades hemorrágicas y terapia anticoagulante: Revisión bibliográfica. **Acta Odontológica Venezolana**, 42, n. 2, p. e138-145, 2004.
- BOLTON-MAGGS, P. H.; PASI, K. J. Haemophilias A and B. **Lancet**, 361, p. 1801-1809, 2003.
- CASTELLANOS-COSANO, L.; MACHUCA-PORTILLO, G.; SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ, B.; TORRÉS-LAGARES, D.; LÓPEZ-LÓPEZ, J.; SEGURA-EGEA, J. J. High prevalence of radiolucent periapical lesions amongst patients with inherited coagulation disorders. **Haemophilia**, 19, n. 3, p. 110-115, 2013.
- CHAUHAN, N.; MITTAL, S.; TEWARI, S.; SEN, J.; LALLER, K. Association of apical periodontitis with cardiovascular disease via noninvasive assessment of endothelial function and subclinical atherosclerosis. **J Endod**, 45, n. 6, p. 681-690, 2019.
- CINTRA, L. T. A.; ESTRELA, C.; AZUMA, M. M.; QUEIROZ, Í. O. A.; KAWAI, T.; GOMES-FILHO, J. E. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. **Braz Oral Res**, 32, suppl 1, p. e68, 2018.
- DANESE, S.; PAPA, A.; SAIBENI, S.; REPICI, A.; MALESCI, A.; VECCHI, M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. **Am J Gastroenterol**, 102, n. 1, p. 174-186, 2007.
- DUDEJA, P. G.; DUDEJA, K. K.; LAKHANPAL, M.; ALI, S. Endodontic management of a haemophilic patient - a clinical perspective. **J Clin Diagn Res**, 8, n. 7, p. ZD17-18, 2014.
- DUGINA, T. N.; KISELEVA, E. V.; CHISTOV, I. V.; UMAROVA, B. A.; STRUKOVA, S. M. Receptors of the PAR family as a link between blood coagulation and inflammation. **Biochemistry (Moscow)**, 67, n. 1, p. 65-74, 2002.
- GOMES, M. S.; BLATTNER, T. C.; SANT'ANA FILHO, M.; GRECCA, F. S.; HUGO, F. N.; FOUAD, A. F.; REYNOLDS, M.A. Can apical periodontitis modify systemic levels of inflammatory markers? A systematic review and meta-analysis. **J Endod**, 39, n. 10, p. 1205-1217, 2013.
- HEWSON, I. D.; DALY, J.; HALLETT, K. B.; LIBERALI, S. A.; SCOTT, C. L. M.; SPAILE, G.; WIDMER, R.; WINTERS, J. Consensus statement by hospital based dentists providing dental treatment for patients with inherited bleeding disorders. **Aust Dent J**, 56, n. 2, p. 221-226, 2011.
- HOFFMAN, M. Animal models of bleeding and tissue repair. **Haemophilia**, 14, suppl 3, p. 62-67, 2008.
- HOFFMAN, M.; MONROE, D. M. Wound healing in haemophilia--breaking the vicious cycle. **Haemophilia**, 16, suppl 3, p. 13-18, 2010.
- HOLLAND, R.; GOMES-FILHO, J. E.; CINTRA, L. T. A.; QUEIROZ, Í. O. A.; ESTRELA, C. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. **J Appl Oral Sci**, 25, n. 5, p. 465-476, 2017.
- KAUL, R.; SHILPA, P.; SANJAY, C.; DAVID, C. M. Endodontic treatment in a patient with hemophilia A: case report with literature review. **IJSS Case Reports & Reviews**, 1, n. 1, p. 10, 2014.
- KHALIGHINEJAD, N.; AMINOSHARIAE, M. R.; AMINOSHARIAE, A.; KULILD, J. C.; MICKEL, A.; FOUAD, A. F. Association between systemic diseases and apical periodontitis. **J Endod**, 42, n. 10, p. 1427-1434, 2016.
- LEVI, M.; VAN DER POLL, T.; BÜLLER, H. R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. **Circulation**, 109, n. 22, p. 2698-2704, 2004.
- LILJESTRAND, J. M.; MÄNTYLÄ, P.; PAJU, S.; BUHLIN, K.; KOPRA, K. A. E.; PERSSON, G. R.; HERNANDEZ, M.; NIEMINENS, M. S.; SINISALO, L.; TJÄDERHANE, L.; PISSONEN, P. J. Association of endodontic lesions with coronary artery disease. **J Dent Res**, 95, n. 12, p. 1358-1365, 2016.
- MANNUCCI, P. M.; EDWARD, G. D.; TUDDENHAM, M. D. The Hemophilias- From royal Genes to gene therapy. **N Eng J Med**, 344, n. 23, p. 1773-1779, 2001.
- MCDONALD, A. G.; YANG, K.; ROBERTS, H. R.; MONROE, D. M.; HOFFMAN, M. Perivascular tissue factor is down-regulated following cutaneous wounding: implications for bleeding in hemophilia. **Blood**, 111, n. 4, p. 2046-2048, 2008.
- MIELNIK-BŁASZCZAK, M. Evaluation of dentition status and oral hygiene in Polish children and adolescents with congenital haemorrhagic diatheses. **Int J Paediatr Dent**, 9, n. 2, p. 99-103, 1999.
- MONROE, D. M.; HOFFMAN, M. The clotting system - a major player in wound healing. **Haemophilia**, 18, suppl 5, p. 11-16, 2012.
- MONROE, D. M.; MACKMAN, N.; HOFFMAN, M. Wound healing in hemophilia B mice and low tissue factor mice. **Thromb Res**, 125, suppl 1, p. S74-77, 2010.
- MOSTAFA, N. M.; MOUSSA, S. A. Endodontic Treatment in the Patients with Bleeding Disorders-Short Review. **Oral Health Dental Sci**, 2, n. 1, p. 1-3, 2018.
- NAIR, P. N. Apical periodontitis: a dynamic encounter between root canal infection and host response. **Periodontol** 2000, 13, p. 121-148, 1997.
- REINKE, J. M.; SORG, H. Wound repair and regeneration. **Eur Surg Res**, 49, n. 1, p. 35-43, 2012.
- SASAKI, H.; HIRAI, K.; MARTINS, C. M.; FURUSHO, H.; BATTAGLINO, R.; HASHIMOTO, K. Interrelationship between periapical lesion and systemic metabolic disorders. **Curr Pharm Des**, 22, n. 15, p. 2204-2215, 2016.
- SEGURA-EGEA, J. J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; CASTELLANOS-COSANO, L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. **Int Endod J**, 48, n. 10, p. 933-951, 2015.
- SEGURA-EGEA, J.; CABANILLAS-BALSERA, D.; JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, M.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J. Endodontics and diabetes: association versus causation. **Int Endod J**, 52, n. 6, p. 790-802, 2019.
- SMADI, L. Apical periodontitis and endodontic treatment in patients with type II diabetes mellitus: comparative cross-sectional survey. **J Contemp Dent Pract**, 18, n. 5, p. 358-362, 2017.
- VIRTANEN, E.; NURMI, T.; SÖDER, P. O.; AIRILA-MÄNSSON, S.; MEURMAN, J. H. Apical periodontitis associates with cardiovascular diseases: a cross-sectional study from Sweden. **BMC Oral Health**, 17, n. 1, p. 107, 2017.