



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE (CCBS)
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO ODONTOLOGIA

TALYTHA BARBOSA DA ROCHA

**ANÁLISE CLÍNICO-MORFOLÓGICA DE GRANULOMAS PERIAPICAIS, CISTOS
RADICULARES E CISTOS RADICULARES RESIDUAIS**

CAMPINA GRANDE

2023

TALYTHA BARBOSA DA ROCHA

**ANÁLISE CLÍNICO-MORFOLÓGICA DE GRANULOMAS PERIAPICAIS, CISTOS
RADICULARES E CISTOS RADICULARES RESIDUAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Linha de pesquisa: Diagnóstico Oral

Orientadora: Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves

CAMPINA GRANDE

2023

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

R672a Rocha, Talytha Barbosa da.
Análise clínico-morfológica de granulomas periapicais, cistos radiculares e cistos radiculares residuais [manuscrito] / Talytha Barbosa da Rocha. - 2023.
74 p. : il. colorido.

Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2023.
"Orientação : Profa. Dra. Pollianna Muniz Alves, Departamento de Odontologia - CCBS. "

1. Cistos odontogênicos. 2. Lesões periapicais crônicas. 3. Granulomas periapicais. 4. Cistos radiculares. 5. Cistos radiculares residuais. I. Título

21. ed. CDD 617.632

TALYTHA BARBOSA DA ROCHA

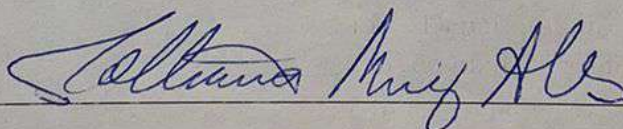
**ANÁLISE CLÍNICO-MORFOLÓGICA DE GRANULOMAS PERIAPICAIS, CISTOS
RADICULARES E CISTOS RADICULARES RESIDUAIS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Linha de pesquisa: Diagnóstico Oral

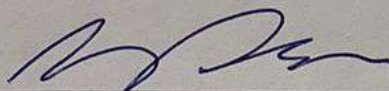
Aprovada em: 09/08/2023

BANCA EXAMINADORA



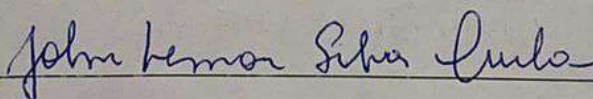
Profa. Dra. Pollianna Muniz (Orientadora)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. John Lennon Silva Cunha

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais, o
nosso esforço foi por Deus honrado.
Essa conquista é nossa!

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, agradeço o dom da minha vida. Agradeço pela família e por todas as bênçãos que derrama sobre o meu lar. Agradeço pela realização desse sonho. Obrigada, Senhor, por nunca soltar minha mão nos dias difíceis e por estar comigo em todos os dias alegres. O Senhor foi e sempre será a base da minha vida.

A minha mãe, **Gilvânia Barbosa**, por todo zelo e amor, agradeço pelos 23 anos maravilhosos que a senhora vem me proporcionando. És meu porto seguro. Em você, eu vejo carinho e cuidado. Agradeço por cada colo e afago que me proporcionasse. Sou grata a Deus por ser tua filha e para sempre serás o grande amor da minha vida.

Ao meu pai, **Giovanni da Rocha**, por guiar meus passos, por todas as nossas conversas, por nossas inúmeras noites cozinhando juntos e pensando em como seria o futuro. És fonte de inspiração para mim. Obrigada por todo o amor e pelas horas destinadas a mim. Serás para sempre a minha grande companhia de vida. Te amo!

A minha irmã, **Nathália Barbosa**, por toda parceria, amor e cuidado. Obrigada por dividir comigo o fardo dos dias difíceis e alegria dos bons momentos. Minha vida tornou-se mais feliz no dia em que nasceste. Você é o melhor presente que Deus me deu.

A minha avó, **Grazelita Rocha**, por cuidar tão bem de toda a nossa família, por nos ensinar a importância da união. Obrigada, vovó, por me ensinar o real significado do amor. À minha avó, **Maria de Lourdes** (in memoriam), por todas as palavras de carinho, por mesmo longe se fazer sempre presente em nossas vidas. Para ambos, minha eterna gratidão. Ao meu avô, **Geovane de Medeiros**, por ser nosso exemplo de força e trabalho. És por mim querido e amado.

A todos os meus tios, em especial a **Ricardo Augusto, Ana Kallina e Albanize** (Tia Nizinha), por serem fonte de amor, apoio e torcida. De vocês, recebi sempre o apoio e as ferramentas para me tornar uma pessoa melhor. São por mim muito amados.

A todos os meus primos, em especial **Raysa Almeida**, sem você nada disso seria possível. Obrigada por me ensinar a amar a odontologia e por todos os instrumentais doados. Es para mim como uma irmã e por mim es muito amada e admirada. Aos meus primos, **Vinício Viana, Victor Viana, Geovane Neto, Clarissa Rodrigues** pela torcida e apoio de sempre. São por mim muito amados.

Ao meu namorado, **Anderson Soares**, por ser meu companheiro de todas as horas. Obrigada por me apoiar tanto nessa caminhada. Sem você, tudo seria mais difícil.

A todos os meus amigos de infância, sem o apoio, torcida e companhia de vocês, não me sentiria completa. À minha amiga, **Marina Maria**, por todos os vários ciclos que passamos juntas. Obrigada por ainda estar aqui.

A todos os amigos que fiz na universidade, vocês tornaram meus dias mais felizes e amáveis. Ensinarão-me o real significado da palavra parceria. Essa vitória é nossa e sem vocês essa realização seria muito difícil.

A minha dupla, **Nathália Yvia**, por esses cinco anos que compartilhamos juntas. Sem você nada disso seria possível. Obrigada por nunca ter desistido de mim. Estarás para sempre

em meu coração. Aos amigos especiais, **Antônio Amâncio, Gabrielli Oliveira, Isla Helena, Letícia Ferreira e Sarah Martins**, por sempre me apoiarem, darem boas risadas comigo e acreditarem sempre no quanto eu podia e posso ir mais longe.

A minha orientadora, **Pollianna Muniz**, por todo cuidado, carinho e atenção comigo. Obrigada por todos os ensinamentos repassados, por toda a torcida e confiança em meu trabalho. A senhora tem minha admiração e mora em meu coração. Espero fazer um dia pelo próximo metade do que a senhora fez por mim.

Ao professor, **Cassiano Nonaka**, pelos ensinamentos repassados, por toda a torcida e acolhimento no laboratório, o senhor é inspiração pessoal para mim. Ao professor Jonh Lennon, por toda ajuda, conversas e risadas jogadas fora. És por mim muito querido e admirado.

A todos que compõem o **Laboratório de Histopatologia Oral da UEPB**, por todos os trabalhos que desenvolvemos juntos, pelas idas aos congressos e pelas boas risadas na hora do cafezinho.

E com muito amor no coração, deixo aqui o meu agradecimento a todos os professores que fizeram parte da minha trajetória. Cada um de vocês foi essencial para formar a estudante e cidadã que hoje sou.

A todos os meus preceptores de estágio, em especial a **Maria Tereza**. Obrigada por ter me acolhido com tanto carinho, por me ensinar tanto e por me permitir colocar a mão na massa. Tenho por ti muita admiração e carinho.

A todos os meus pacientes que confiaram em meu trabalho, ainda como estudante, e se permitiram por mim ser atendidos. A dentista que hoje sou é graças a cada um de vocês. Meu muito obrigada!

Ao **Programa Institucional de Iniciação Científica (PIBIC) UEPB/CNPq**, que viabilizou a realização desta pesquisa.

A **UEPB**, por ter me fornecido todo o aparato para a realização do meu bacharel em odontologia. Tenho um grande amor por esta instituição.

Por fim, a todos que fazem ou fizeram parte da minha vida acadêmica, meu muito obrigada!

RESUMO

RESUMO

Introdução: As lesões periapicais são um grupo caracterizado como uma reação secundária de defesa do hospedeiro à invasão de microrganismos pelo canal radicular. Uma vez que haja continuação do estímulo, a lesão pode evoluir dando origem a uma das suas formas crônicas, que correspondem aos granulomas periapicais (GP), cistos radiculares (CR) e Cistos radiculares residuais (CRR). **Objetivo:** Avaliar os achados clínico-morfológicos das Lesões Periapicais Crônicas (LPCs), em uma série de casos de GP, CR e CRR. **Metodologia:** A amostra foi coletada do Serviço de Patologia Oral da UEPB, do período de 10 anos. Os dados clínicos (idade, sexo e localização anatômica) foram coletados das fichas clínicas e os achados morfológicos analisados através de microscopia de luz, em lâminas coradas em H/E. Na análise estatística utilizaram-se os testes exato de Fischer e Qui-quadrado, com valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Dos 4808 casos do Serviço, 508 casos (10,6%) correspondiam as LPCs e, dentre estas, observou-se que os GPs foram as lesões mais frequentes ($n=264$; 51,96%). Em relação a idade dos pacientes, observou-se diferença significativa do grupo dos GPs e CRs, quando comparado aos CRRs ($p < 0,0001$). A localização anatômica mais prevalente nos GPs e CRs foi a região posterior de mandíbula e nos CRRs foi a região anterior de maxila. Nos achados morfológicos, houve maior frequência do infiltrado inflamatório grau II/III nos GPs ($n=246$; 72,3%) e CRs ($n= 112$; 48,9 %) e grau I nos CRRs ($n=10$; 66,7%) apresentando diferença significativa entre os grupos ($p < 0,0001$). Houve diferença significativa quanto ao tipo de epitélio ($p=0,012$) e o grau de infiltrado inflamatório ($p < 0,0001$) entre os grupos. Observou-se diferença significativa da presença de corpúsculos de Russel, imagens negativas de cristais de colesterol, macrófagos espumosos e corpúsculos de Rushton entre os grupos de lesões estudadas ($p < 0,05$). **Conclusões:** As LPCs apresentam um grau de incidência elevado na população e um bom entendimento da epidemiologia, das suas características clínicas e morfológicas são de extrema valia para um correto diagnóstico destas lesões.

Palavras chave: Cistos Odontogênicos; Cisto Radicular; Granuloma Periapical; Cisto Radicular Residual.

ABSTRACT

ABSTRACT

Introduction: Periapical lesions are a group characterized as a host's secondary defense reaction to microbial invasion through the root canal. If the stimulus persists, the lesion can progress to one of its chronic forms, corresponding to periapical granulomas (PG), radicular cysts (RC), and residual radicular cysts (RRC). **Objective:** To evaluate the clinical-morphological findings of chronic periapical lesions (CPLs) in a case series of PG, RC and RRC. **Methodology:** The sample was collected from the Oral Pathology Service of UEPB over a 10-years period. Clinical data (age, gender and anatomic site) were obtained from clinical records, and morphological analysis was performed using light microscopy on H/E stained slides. Fischer's exact test and chi-square test were used for statistical analysis, with a significance level of $p < 0.05$. **Results:** Out of 4808 cases from the service, 508 cases (10.6%) corresponded to CPLs, with PGs being the most frequent lesions ($n=264$; 51.96%). Significant age differences were observed between the PGs and RCs compared to the RRCs ($p < 0.0001$). The most prevalent anatomical location for PGs and RCs was the posterior mandibular region, while for RRCs, it was the anterior maxilla. Morphological analysis revealed a higher frequency of grade II/III inflammatory infiltrate in PGs ($n=246$; 72.3%) and RCs ($n=112$; 48.9%), and grade I in RRCs ($n=10$; 66.7%), with significant differences between groups ($p < 0.0001$). Significant differences were observed in terms of epithelial type ($p=0.012$) and degree of inflammatory infiltrate ($p < 0.0001$) among the groups. Significant differences were noted in the presence of Russell bodies, negative images of cholesterol crystals, foamy macrophages and Rushton bodies among the lesion groups studied ($p < 0.05$). **Conclusions:** CPLs exhibit a high incidence rate in the population, and a comprehensive understanding of their epidemiology, clinical characteristics and morphology is crucial for accurate diagnosis of these lesions.

Keywords: Odontogenic Cysts; Radicular Cyst; Periapical granuloma; Residual Radicular Cyst.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CR: Cisto Radicular

CRR: Cisto Radicular Residual

GP: Granuloma Periapical

HE: Hematoxilina e Eosina

LP: Lesões Periapicais

LPCs: Lesões Periapicais Crônicas

SPSS: Do inglês *Statistical Package for Social Sciences*, traduzido como Programa Estatístico para Ciências Sociais.

UEPB: Universidade Estadual da Paraíba.

TCC: Trabalho de Conclusão de Curso

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Página

- Figura 1.** A) Fotomicrografia de CR exibindo revestimento epitelial pavimentoso estratificado hiperplásico e cápsula com infiltrado inflamatório grau III. B) CRR exibindo revestimento epitelial atrófico e cápsula com infiltrado inflamatório grau I. C) GP bem circunscrito, em menor aumento, exibindo infiltrado inflamatório grau III, predominantemente mononuclear. D) GP, em maior aumento, exibindo infiltrado inflamatório composto predominantemente por linfócitos e plasmócitos. Corpúsculos de Russel são observados (setas) (HE)..... 35
- Figura 2.** A) Fotomicrografia de CR exibindo, em sua cápsula, intenso infiltrado inflamatório grau III. B) Detalhe de região exibindo numerosos macrófagos espumosos. C) CR evidenciando, em sua cápsula, imagens negativas de cristais de colesterol. D) Detalhes das imagens negativas de cristais de colesterol associadas à numerosas células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho. Intensa deposição de pigmentação acastanhada compatível com hemossiderina. E-F) CR exibindo, em sua cápsula, áreas de inclusões escamosas (HE)..... 37

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Aspectos clínicos e morfológicos das 508 LPCs diagnosticadas no serviço de Histopatologia Oral da Universidade Estadual da Paraíba entre os anos de 2011 e 2021.....	36
Tabela 2. Associação dos parâmetros morfológicos grau do infiltrado x tipo de epitélio.....	37
Tabela 3. Associação entre o tipo de lesão, grau do infiltrado e a presença de corpúsculos de russel e macrófagos espumosos	38

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	21
1.1	LESÕES PERIAPICAIS	21
1.2	ASPECTOS MORFOLÓGICOS DAS LESÕES PERIAPICAIS CRÔNICAS.....	22
2	OBJETIVOS	24
2.1	OBJETIVO GERAL	24
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3	METODOLOGIA	26
3.1	ASPECTOS ÉTICOS	26
3.2	DESENHO E LOCAL DO ESTUDO	26
3.3	POPULAÇÃO	26
3.4	AMOSTRA	26
3.4.1	Critérios de inclusão	26
3.4.2	Critérios de exclusão	27
3.5	ESTUDO CLÍNICO	27
3.6	ESTUDO MORFOLÓGICO	27
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
4	ARTIGO	30
4.1	APRESENTAÇÃO	30
4.2	ARTIGO A SER SUBMETIDO	31
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
	REFERÊNCIAS	50
	ANEXOS	55
	ANEXO A - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UEPB.....	55
	ANEXO B – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE TRABALHOS AO PERIÓDICO JOURNAL OF ENDODONTICS.	58
	APÊNDICE	73
	APÊNDICE A – FICHAS PARA COLETA DE DADOS REFERENTE À ANÁLISE CLÍNICA E MORFOLÓGICA DAS LESÕES PERIAPICAIS INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS.	73

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Lesões Periapicais

As lesões periapicais (LP) correspondem a uma reação inflamatória crônica que circunda o ápice dentário, decorrente de uma infecção no canal radicular, as bactérias são responsáveis por atuarem na etiopatogenia e seus efeitos tóxicos nos tecidos progridem através do forame apical levando a uma inflamação do tecido conjuntivo. (Couto *et al* 2021; Ismail *et al*, 2020).

O correto diagnóstico das LPs é crucial para os resultados das terapias endodônticas serem positivos (Rios *et al.*, 2023). A avaliação histológica é o padrão ouro para o correto diagnóstico desta condição (Gliga *et al.*, 2023; Rios *et al.*, 2023) por outro lado, as radiografias periapicais não são uma ferramenta diagnóstica precisa, pois não podem diferenciar entre o tipo e a natureza das LPs (Gliga *et al.*, 2023). Como tratamento para as LPs temos o re/tratamento endodôntico, cirurgia pararendodôntica e o acompanhamento das lesões. Entretanto, para patologias apicais persistentes é importante a avaliação da sintomatologia e achados clínicos (Gliga *et al.*, 2023).

As LP podem estar associada a diferentes graus de inflamação da polpa dentária, incluindo sua necrose (Rios *et al.*, 2023). Uma vez que haja continuação dos estímulos inflamatórios, a lesão pode evoluir dando origem a diferentes variantes histológicas, dentre as quais suas formas crônicas, que correspondem aos Granulomas Periapicais (GP) e cistos radiculares (CR) (Alvares *et al.*, 2017).

O Granuloma Periapical (GP) é diagnosticado em pacientes numa ampla faixa etária (5 a 81 anos), sendo mais frequente na quarta década de vida (Caliskan *et al.*, 2016), clinicamente, é caracterizado como uma lesão assintomática, podendo ter relato de episódios esporádicos de agudização associado com infecção secundária (Braz-silva *et al*, 2018). Radiograficamente, mostra uma lesão radiolúcida bem delimitada com margens escleróticas (Ahmed *et al.*, 2022).

Os CRs são cistos odontogênicos de origem inflamatória, associados a um dente não-vital, geralmente assintomáticos e descobertos em exames de rotina (Ismail *et al.*, 2020; Soluk-Tekkesin; Wright, 2022). Já os CRRs são cistos que permanecem nos ossos gnáticos após a remoção do dente no qual estavam associados e não foram removidos adequadamente com a curetagem, assim como o CR geralmente são descobertos assintomáticos e descobertos em exames de rotina (Titinchi; Morkel, 2020).

1.2 Aspectos morfológicos das Lesões Periapicais Crônicas

As características histopatológicas dos GPs, consistem em um tecido de granulação com intenso infiltrado inflamatório, predominantemente mononuclear, com a presença de linfócitos, plasmócitos e macrófagos, permeado a um tecido conjuntivo fibroso denso vascularizado, tendo em alguns casos restos epiteliais de Malassez (Bansal *et al.*, 2022 ; Kammer; Mello; Rivero, 2020). Áreas focais de intenso infiltrado inflamatório neutrofílico, no tecido de granulação, podem ser observadas, algumas vezes nos casos de GP com exacerbação aguda (Ferreira, Rosin, Côrrea, 2016).

No que diz respeito às características histopatológicas dos CRs, observa-se que são lesões caracterizadas por uma cavidade cística revestida por epitélio pavimentoso estratificado não ceratinizado com graus variados de hiperplasia, que por vezes, exhibe projeções arciformes, exocitose, espongiose, células mucosas. Além disso, este epitélio pode apresentar-se como um epitélio pseudoestratificado ciliado (França *et al.*, 2019; Santos *et al.*, 2011).

Já a cápsula cística dos CRs é constituída por tecido conjuntivo fibroso, permeado por um infiltrado inflamatório crônico, predominantemente mononuclear, com graus variados de intensidade (Peixoto *et al.*, 2012). Além disso, podemos observar diversos achados morfológicos nestas lesões dentre os quais, corpúsculos de Russel, corpúsculos de Rushton, macrófagos espumosos, restos epiteliais odontogênicos, imagens negativas de cristais de colesterol, células gigantes multinucleadas em permeio a vasos sanguíneos muitas vezes ingurgitados que desencadeiam um quadro microscópico hemorrágico (Santos *et al.*, 2011).

Os CRR exibem características histopatológicas semelhantes ao CR, sendo que, na maioria dos casos, podem apresentar um epitélio pavimentoso estratificado não ceratinizado mais atrófico e com cápsula cística exibindo infiltrado inflamatório crônico em menor intensidade (Titinchi; Morkel, 2020;)

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os achados clínico-morfológicos das LPCs, em uma serie de casos de GP, CR e CRR.

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar, clinicamente, a amostra dos casos de GP, CR e CRR, considerando idade e sexo dos pacientes e localização anatômica das lesões;
- Avaliar, morfológicamente, os casos de GP, CR e CRR quanto a intensidade do infiltrado inflamatório presente no tecido conjuntivo/cápsula (Grau I, II e III) e o padrão de revestimento epitelial das lesões císticas (atrófico/ hiperplásico);
- Caracterizar, morfológicamente, os casos de GP, CR e CRR quanto a presença e/ou ausência dos seguintes achados morfológicos no tecido conjuntivo/cápsula: Células gigantes multinucleadas, macrófagos espumosos, corpúsculos de Rushton, corpúsculos de Russel, imagens negativas de cristais de colesterol, colônias de microrganismos, granulomas de anéis hialinos, restos epiteliais odontogênicos e reação de corpo estranho. Para as lesões císticas também foi considerado a presença e/ou ausência de células mucosas e inclusões escamosas;
- Relacionar os diferentes achados morfológicos com os tipos de lesão estudadas (GP, CR e CRR).

METODOLOGIA

3 METODOLOGIA

3.1 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi cadastrado na Base de Registros de Pesquisas envolvendo Seres Humanos (Plataforma Brasil) e submetido à análise de seu conteúdo pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), onde recebeu sua aprovação sob o número CAAE 35613220.3.0000.5187 e parecer 4.197.082 (ANEXO A).

3.2 Desenho e local do estudo

O estudo consistiu em uma pesquisa observacional, transversal, com análise semi-quantitativa dos aspectos morfológicos dos casos de GP, CR e CRR.

3.3 População

A população do estudo foi constituída por todos os casos diagnosticados e arquivados no Laboratório de Histopatologia Oral do Departamento de Odontologia da UEPB – Campus I – Campina Grande, no período de 2011 a 2021.

3.4 Amostra

A amostra foi constituída por todos os casos de GP, CR e CRR, emblocados em parafina e diagnosticados e arquivados no serviço relacionado anteriormente, a partir da técnica de amostragem do tipo não probabilística, por conveniência.

3.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos na amostra casos de GP, CR e CRR que apresentaram quantidade suficiente de material biológico para análises morfológicas. Para o GP foram selecionados casos que se apresentavam ausentes de qualquer remanescente de epitélio odontogênico. Para CR e CRR foram incluídos os espécimes que exibiam uma cavidade patológica revestida, total ou parcialmente, por epitélio pavimentoso estratificado não ceratinizado e apresentaram uma quantidade suficiente de cápsula fibrosa para a realização das análises.

3.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os casos de GP e CR relacionados a dentes com tratamento endodôntico prévio.

3.5 Estudo clínico

Informações sobre o sexo, idade dos pacientes e localização anatômica das lesões foram coletadas das fichas clínicas dos pacientes.

3.6 Estudo morfológico

Foi realizada uma avaliação dos aspectos histomorfológicos em microscopia de luz (Leica DM 500, Leica Microsystems Vertrieb GmbH, Wetzlar, DE) nos aumentos de 40x, 100x e 400x, com cortes de 5 µm de espessura e corados pela técnica da hematoxilina e eosina (H/E). A intensidade do infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo/cápsula, o padrão de revestimento epitelial, epitélio pseudoestratificado ciliado, células gigantes multinucleadas, macrófagos espumosos, corpúsculo de Rushton, corpúsculo de Russel, imagens negativas de cristais de colesterol, colônia de microorganismos, células mucosas, células vacuolizadas, granuloma de anéis hialinos, restos epiteliais odontogênicos, inclusões escamosas, reação de corpo estranho foram os aspectos histopatológicos analisados. Um examinador previamente treinado realizou essas análises e anotou-as em uma ficha previamente elaborada para esta pesquisa (APÊNDICE A).

A intensidade do infiltrado inflamatório foi avaliada de acordo com os critérios de Peixoto et al. (2012), em grau I, II e III, de acordo com a distribuição e quantidade. Para os CRs e CRRs, o padrão de revestimento epitelial foi avaliado segundo a metodologia de Moreira et al. (2000), classificado como atrófico (2 a 10 camadas de células de espessura) ou hiperplásico (mais de 10 camadas de células formando projeções arciformes). No que se refere aos demais achados morfológicos, citados anteriormente, foram avaliados quanto a presença e ausência.

3.7 Análise estatística

Foi utilizado para a análise estatística o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versão 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Associações entre as variáveis morfológicas dos grupos e diferença dos parâmetros clínicos entre as lesões foram realizadas

utilizando-se os testes de Qui-quadrado, Exato de Fisher e Mann-Whitney considerando significativo o valor de $p < 0,05$.

ARTIGO

4 ARTIGO

4.1 Apresentação

O projeto de pesquisa foi apresentado e aprovado com relatório final no PIBIC cota 2021/2022. Como resultado da execução dessa pesquisa, um artigo será apresentado neste Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), o qual será intitulado “**Lesões periapicais crônicas: características clínico-patológicas de 508 casos diagnosticados em um serviço de patologia oral no período de 10 anos**”.

O referido artigo será submetido ao periódico *Jornal of Endodontics* (ISSN: 1878-3554, Fator de impacto: 4.171, Qualis A1), cujas normas para submissão de artigos estão apresentadas no Anexo B. Após as considerações da banca, o artigo será traduzido para a língua inglesa e colocado nas normas da revista.

4.2 ARTIGO A SER SUBMETIDO

LESÕES PERIAPICAIS CRÔNICAS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DE 508 CASOS DIAGNOSTICADOS EM UM SERVIÇO DE PATOLOGIA ORAL NO PERÍODO DE 10 ANOS

Talytha Barbosa da Rocha^a; John Lennon Silva Cunha, PhD^a ; Manuel Antonio Gordón-Núñez, PhD^a ;Cassiano Francisco Weege Nonaka, PhD^a ; Pollianna Muniz Alves, PhD^a.

^a Cirurgiã-Dentista pela Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB, Brasil.

^b Professor do programa de pós-graduação em Odontologia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB, Brasil.

Autor correspondente:

Pollianna Muniz Alves

Programa de Pós-graduação em Odontologia – Universidade Estadual da Paraíba Rua das Baraúnas, 351, Bairro Universitário, Campina Grande, PB, CEP 58429-500.

Objetivo: Avaliar os achados clínico-morfológicos das Lesões Periapicais Crônicas (LPCs), que compreendem Granuloma Periapical (GP), Cisto radicular (CR) e Cisto Radicular Residual (CRR). **Metodologia:** A amostra foi do Serviço de Patologia Oral da UEPB, do período de 10 anos. Os dados clínicos foram coletados das fichas clínicas e o morfológico analisado através de microscopia de luz, em lâminas coradas em H/E. Na análise estatística utilizaram-se os testes exato de Fischer e Q^2 , com valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Dos 4808 casos do Serviço, 508 casos (10,6%) foram LPCs. Os GPs foram as lesões mais frequentes ($n=264$; 51,96%). Quanto a idade dos pacientes, observou-se diferença significativa do grupo dos GPs e CRs, comparado aos CRRs ($p < 0,0001$). Morfologicamente, houve diferença do infiltrado inflamatório grau II/III nos GPs e CRs e grau I nos CRRs ($p < 0,0001$), e quanto ao tipo de epitélio ($p=0,012$) entre CR e CRR. Observou-se diferença significativa da presença de corpúsculos de Russel e Rusthon, imagens negativas de cristais de colesterol e macrófagos espumosos entre as lesões ($p < 0,05$). **Conclusões:** Uma ampla caracterização morfológica das LPCs é importante para um correto diagnóstico e tratamento dessas lesões.

Palavras chave: Cistos Odontogênicos. Cisto Radicular. Granuloma Periapical. Cisto Radicular Residual.

Introdução

As lesões periapicais correspondem a uma reação inflamatória crônica que circunda o ápice dentário, decorrente de uma infecção no canal radicular, as bactérias são responsáveis por atuarem na etiopatogenia e seus efeitos tóxicos nos tecidos progridem através do forame apical levando a uma inflamação do tecido conjuntivo. (Couto *et al* 2021; Ismail *et al*, 2020). Uma vez que haja continuação do estímulo, a lesão pode evoluir dando origem a uma das suas formas crônicas, que correspondem aos granulomas periapicais (GP) e cistos radiculares (CR) (Alvares *et al.*, 2017).

O Granuloma Periapical (GP), clinicamente, é caracterizado como uma lesão assintomática, podendo ter relato de episódios esporádicos de agudização associado com infecção secundária (Braz-Silva *et al*, 2018). Radiograficamente, mostra uma lesão radiolúcida bem delimitada com margens escleróticas (Ahmed *et al.*,2022). No que concerne às características histopatológicas dos GPs, consistem em um tecido de granulação com intenso infiltrado inflamatório, predominantemente mononuclear, permeado a um tecido conjuntivo fibroso denso vascularizado, tendo em alguns casos restos epiteliais de Malassez (Bansal *et al.*, 2022; Kammer; Mello; Rivero, 2020).

Os CRs são cistos odontogênicos de origem inflamatória, associados a um dente não-vital, geralmente assintomáticos e descobertos em exames de rotina (Ismail *et al.*, 2020; Soluk-Tekkesin; Wright, 2022). No que diz respeito às características histopatológicas dos CRs, observa-se que são lesões caracterizadas por uma cavidade cística revestida por epitélio pavimentoso estratificado não ceratinizado com graus variados de hiperplasia, e, por vezes, com projeções arciformes (França *et al.*, 2019). A cápsula cística é constituída por tecido conjuntivo fibroso, permeado por um infiltrado inflamatório crônico, com graus variados de intensidade (Peixoto *et al*, 2012).

Os CRRs são cistos que permanecem nos ossos gnáticos após a remoção do dente ao qual estavam associados e não foram removidos adequadamente com a curetagem, exibem características histopatológicas semelhantes ao CR, sendo que, na maioria dos casos, podem apresentar um epitélio de revestimento pavimentoso estratificado não ceratinizado mais

atrófico, e com cápsula cística exibindo infiltrado inflamatório crônico em menor intensidade (Titinchi; Morkel, 2020).

Na literatura podem se encontrar alguns trabalhos que investigaram achados clínicos de GP, CR e abscesso periapical (Couto *et al*, 2021) e achados morfológicos de CR (Santos *et al*, 2011, Chen *et al*, 2018, Ismal *et al*, 2020). No entanto, são escassos na literatura, pesquisas que investigaram, em conjunto, uma caracterização clínica e morfológica do GP, CR e CRR.

Portanto, baseado nesse contexto, esta pesquisa avaliou, através da histoquímica, os principais achados morfológicos de GP, CR e CRR, comparando-os com características clínicas. Esperando, assim, contribuir para um melhor entendimento do perfil clínico-morfológico destas lesões.

Material e métodos

Seleção da amostra

A amostra foi constituída por todos os casos de GP, CR e CRR, emblocados em parafina diagnosticados e arquivados no serviço de histopatologia oral da Universidade Estadual da Paraíba, no período de 2011 a 2021, a partir da técnica de amostragem do tipo não probabilística, por conveniência. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual da Paraíba (aprovação no. 35613220.3.0000.5187).

Foram incluídos na amostra, 508 casos de GPs, CRs e CRRs que apresentaram quantidade suficiente de material biológico parafinado para a realização das análises morfológicas. Para os GPs, foram selecionados apenas os casos em que se apresentavam ausentes de qualquer remanescente de epitélio odontogênico disperso no tecido conjuntivo constituinte da lesão. Para CRs e CRRs, foram incluídos somente os espécimes que exibiam uma cavidade patológica revestida, total ou parcialmente, por epitélio pavimentoso estratificado não ceratinizado. Foram excluídos da pesquisa os casos de GPs e CRs relacionados a dentes com tratamento endodôntico prévio, tendo em vista a possibilidade da mudança de microbiota associada ao tratamento intrarradicular, e, por conseguinte, o perfil do infiltrado inflamatório nessas lesões.

Estudo clínico

Informações sobre o sexo e idade dos pacientes e localização anatômica das lesões foram coletadas das fichas clínicas dos pacientes.

Estudo morfológico

Foi realizada uma avaliação dos aspectos histomorfológicos em microscopia de luz (Leica DM 500, Leica Microsystems Vertrieb GmbH, Wetzlar, DE) nos aumentos de 40x, 100x e 400x, com cortes de 5 µm de espessura e corados pela técnica da hematoxilina e eosina (H/E). A intensidade do infiltrado inflamatório no tecido conjuntivo/cápsula, o padrão de revestimento epitelial, células gigantes multinucleadas, macrófagos espumosos, corpúsculo de Rushton, corpúsculo de Russel, imagens negativas de cristais de colesterol, colônia de microorganismos, granuloma de anéis hialinos, restos epiteliais odontogênicos e reação de corpo estranho foram os aspectos histopatológicos analisados. Um examinador previamente treinado realizou essas análises.

A intensidade do infiltrado inflamatório foi avaliada de acordo com os critérios de Peixoto *et al.* (2012), em grau I, II e III, de acordo com a distribuição e quantidade. Para os CRs e CRRs, o padrão de revestimento epitelial foi avaliado segundo a metodologia de Moreira *et al.* (2000), classificado como atrófico (2 a 10 camadas de células de espessura) ou hiperplásico (mais de 10 camadas de células formando projeções arciformes). No que se refere aos demais achados morfológicos, citados anteriormente, foram avaliados quanto a presença e/ou ausência.

Análise estatística

Foi utilizado para a análise estatística o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, versão 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). Associações entre as variáveis morfológicas dos grupos e diferença dos parâmetros clínicos entre as lesões foram realizados utilizando-se os testes de Qui-quadrado, Exato de Fisher e Mann-Whitney considerando significativo o valor de $p < 0,05$.

Resultados

Dos 4.808 casos diagnosticados no serviço de patologia oral da Universidade Estadual da Paraíba, do período de 2011 a 2021, 508 (10,56%) casos corresponderam a LPCs, sendo

destes 264 (51,96%) casos correspondentes a GPs, 229 casos (45,07%) corresponderam a CRs e 15 casos (2,95%) foram de CRRs.

Em relação aos parâmetros clínicos dos pacientes e das lesões, pode-se observar que, no que diz respeito ao sexo dos pacientes, as mulheres foram as mais acometidas em todos os grupos de lesões. Quanto a localização anatômica, a maxila foi a mais frequente nas três lesões correspondendo, a 126 casos (55 %) nos GPs, 118 casos (30,6%) nos CRs e 9 casos (60%) de CRR (Tabela 1).

Em relação média de idade dos pacientes, nos casos de GP e CR foram de 37,43 +15,85 (4-84), 36,92 + 16,15 (6-78), respectivamente, já os CRRs acometeram indivíduos mais velhos 57 + 15,77 (17-76), observando-se diferença significativa entre estes grupos ($p < 0,0001$) (Tabela 1).

Na avaliação dos achados morfológicos, evidenciou-se maior frequência do infiltrado inflamatório grau II/III nos GPs (n=246; 72,3%) e CRs (n= 112; 48,9 %) e grau I nos CRRs (n=10; 66,7%), com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,0001$) (Tabela 3). No que diz respeito ao tipo do epitélio nas lesões císticas houve diferença significativa entre o CR e CRRs com predominância do epitélio hiperplásico nos CRs e epitélio atrófico nos CRRs (Tabela 1) (Figura 1).

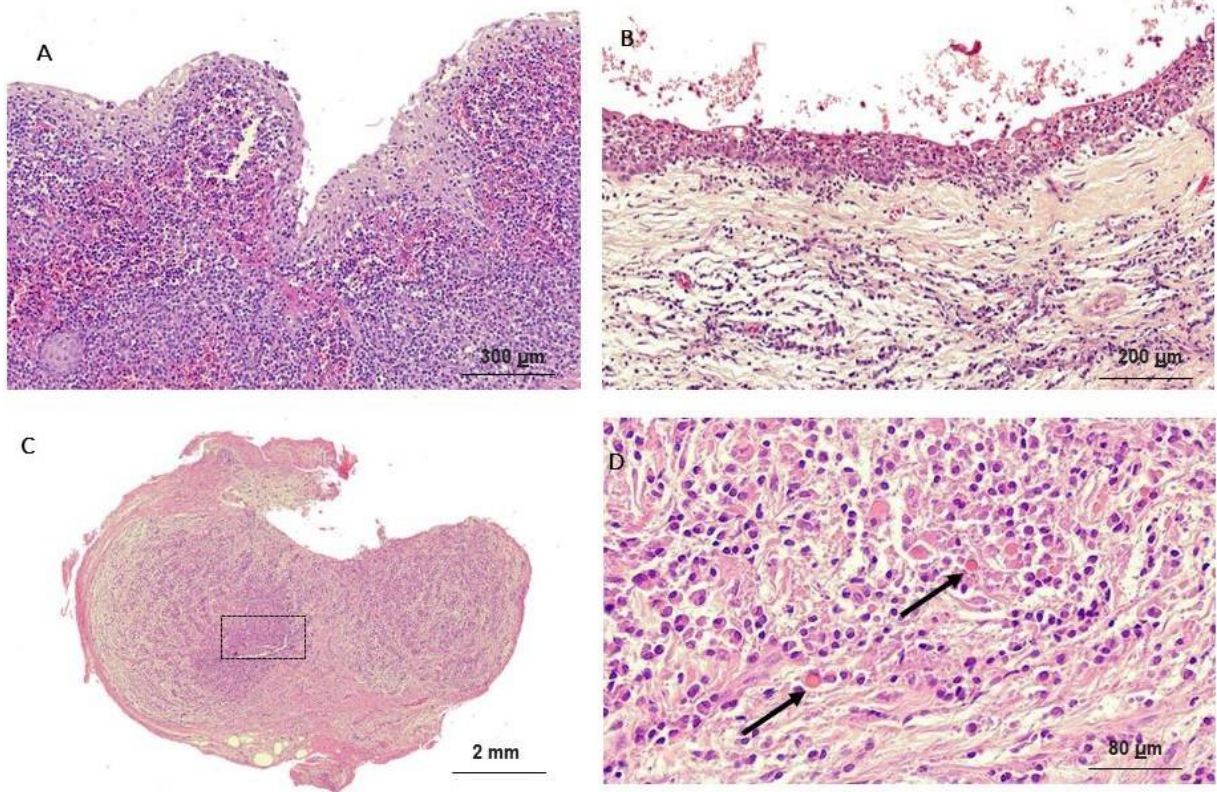


Figura 1. A) Fotomicrografia de CR exibindo revestimento epitelial pavimentoso estratificado hiperplásico e cápsula com infiltrado inflamatório grau III. B) CRR exibindo revestimento epitelial atrófico e cápsula com infiltrado inflamatório grau I. C) GP bem circunscrito, em menor aumento, exibindo infiltrado inflamatório grau III, predominantemente mononuclear. D) GP, em maior aumento, exibindo infiltrado inflamatório composto predominantemente por linfócitos e plasmócitos. Corpúsculos de Russel são observados (setas) (Hematoxilina e Eosina).

Também foi possível observar que houve maior frequência dos corpúsculos de russel, imagens negativas de colesterol, macrófagos espumosos e corpúsculos de rushton nos GPs e CRs, exibindo diferença estatística significativa em relação aos CRRs correspondendo, respectivamente ($p < 0,0001$), ($p < 0,0001$), ($p = 0,005$), ($p = 0,007$) (Tabela 1) (Figura 2).

Tabela 1. Aspectos clínicos e patológicos das 508 lesões periapicais crônicas diagnosticadas no serviço de patologia bucal da universidade estadual da paraíba entre 2011 e 2021.

Aspectos clínicos	Lesões						Valor p
	GP		CR		CRR		
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
Sexo							
Masculino	111	42	90	39,3	7	46,7	<i>p=0744*</i>
Feminino	153	58	139	60,7	8	53,3	
Idade	37,43 + 15,85 (4-84)		36,92 + 16,15 (6-78)		57 + 15,77 (17- 76)		<i>p= 0,729^a p<0,0001^b p<0,0001^c</i>
Localização anatômica							
Maxila	126	55	118	44,6	9	60	<i>p=0,884*</i>
Mandíbula	95	41,4	81	30,6	6	40	
Aspectos Morfológicos			Lesões				
Tipo de Epitélio		PG	RC		RRC		
Atrófico	N/A		51	22,3	8	53,3	<i>p=0,012**</i>
Hiperplásico	N/A		178	77,7	7	46,7	
Epitélio Pseudoestratificado	N/A		9	3,9	2	13,3	
Inclusões Escamosas	N/A		4	1,7	0	0	
Grau do Infiltrado							
Grau I	18	22,3	51	22,3	10	66,7	<i>P<0,0001*</i>
Grau II/III	246	93,1	177	77,2	5	33,3	
Células Vacuolizadas	2	0,8	5	2,2	0	0	
Células Gigantes							<i>P=0,632*</i>
Multinucleadas	31	11,7	29	12,7	3	20	
Macrófagos Espumosos	84	31,8	45	19,7	2	13,3	<i>P=0,005*</i>
Corpúsculo de Rushton	10	3,8	25	10,9	2	13,3	<i>P=0,007*</i>
Corpúsculo de Russel	160	60,6	84	36,7	1	6,7	<i>P<0,0001*</i>
Imagens Negativas de Cristais de Colesterol	20	7,6	31	13,5	6	40	<i>P<0,0001*</i>
Colônias de Microrganismo	12	4,5	7	3,1	0	0	<i>P=508*</i>
Granuloma de Anéis Hialinos	9	3,4	5	2,2	0	0	<i>p=570*</i>
Restos Epiteliais							
Odontogênicos	N/A		30	13,1	2	13,3	<i>p=508*</i>
Granuloma de Reação de Corpo Estranho	2	0,8	0	0	0	0	<i>p=395*</i>
Células Mucosas	N/A		4	1,7	1	6,7	<i>p=511*</i>

Legenda: N/A, Não se aplica; GP, Granuloma Periapical; CR, Cisto Radicular; CRR, Cisto Radicular Residual. P<0,05 indica uma diferença estatisticamente significativa e estão destacados em negrito; * Pearson chi-square; **test exact fisher's; a,b,c Mann-whitney test; a CR x GP, b CR x CRR, c GP x CRR.

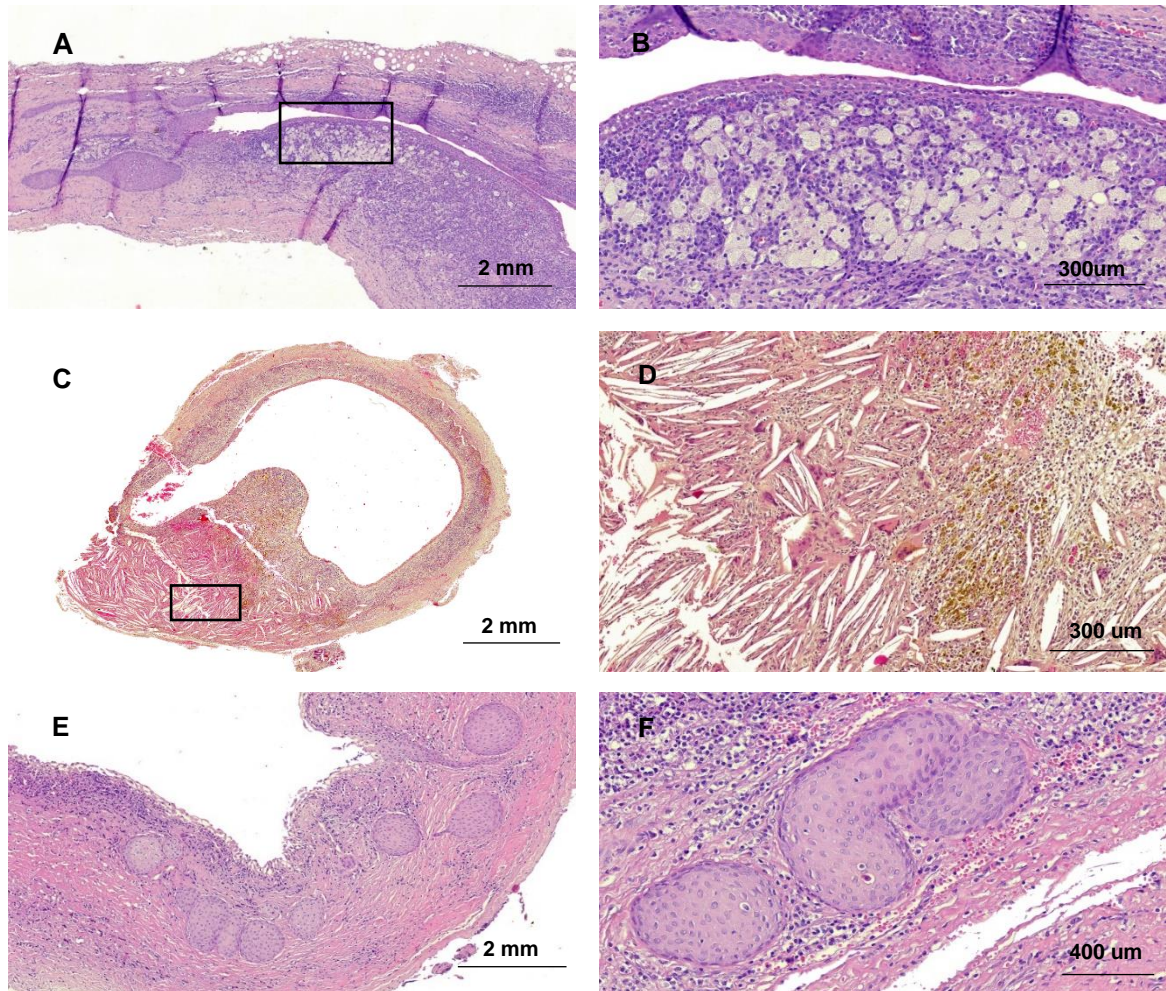


Figura 2. A) Fotomicrografia de CR exibindo, em sua cápsula, intenso infiltrado inflamatório grau III. B) Detalhe de região exibindo numerosos macrófagos espumosos. C) CR evidenciando, em sua cápsula, imagens negativas de cristais de colesterol. D) Detalhes das imagens negativas decristas de colesterol associadas à numerosas células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho. Intensa deposição de pigmentação acastanhada compatível com hemossiderina. E-F) CR exibindo, em sua cápsula, áreas de inclusões epiteliais odontogênica (Hematoxilina e eosina).

Além disso pode-se observar que houve associação estatística significativa do grau do infiltrado inflamatório com o tipo de epitélio no CRRs ($p=0,007$), no qual houve predomínio do infiltrado inflamatório grau I com o epitélio atrófico (Tabela 2).

Tabela 2. Associação dos parâmetros morfológicos grau do infiltrado x tipo de epitélio.

Tipo de Epitélio		Grau do Infiltrado		Valor p
		I	II/III	
CR	Atrófico	16	35	p= 0,128**
	Hiperplásico	36	142	
CRR	Atrófico	8	0	p=0,007**

Legenda: P< 0,05 indica uma diferença estatisticamente significativa e estão destacados em negrito; **test exact fisher's.

No grupo dos CRs evidenciou-se associação estatisticamente significativa do grau do infiltrado inflamatório com os corpúsculos de russel (p=0,0001), onde há maior predominância do grau II/III com a presença destes corpúsculos de russel. No grupo dos GPs, houve associação do grau II/III do infiltrado inflamatório com a presença de macrófagos espumosos (p=0,001) (Tabela 3).

Tabela 3. Associação entre o tipo de lesão, grau do infiltrado e a presença de corpúsculos de russel e macrófagos espumosos.

Variáveis		Grau do Infiltrado Inflamatório		Valor p
		I	II/III	
Corpúsculo de Russel				
GP	P	9	151	p =0,454**
	A	9	95	
CR	P	9	75	p =0,001**
	A	43	102	
CRR	P	0	1	p = 0,333**
	A	10	4	
Macrófago Espumoso				
GP	P	0	84	p =0,001**
	A	18	162	
CR	P	8	37	p =0,433**
	A	44	140	
CRR	P	1	1	p = 1,000**
	A	9	4	

Legenda: P<0,05 indica uma diferença estatisticamente significativa e estão destacados em negrito; P, Presente; A, Ausente. **test exact fisher's.

Discussão

Nosso estudo clínico-patológico pode mostrar que as LPCs são lesões bastante comuns nos serviços de Patologia Oral, tendo em vista que, em nosso serviço, dos 4808 casos, 10,6% corresponderam a casos de LPCs. Um ponto importante é que, dentre os estudos encontrados na literatura (Santos *et al*, 2011; Chen *et al*, 2018; Silva *et al*, 2018; Couto *et al*, 2021), até o momento, nossa pesquisa apresenta a maior amostra de LPCs caracterizando-as clínica e histopatologicamente. Enfatizando que Chen *et al* (2018) e Santos *et al* (2011) avaliaram aspectos clínicos e morfológicos apenas em casos de CR, enquanto que nosso estudo avaliou casos de GP, CR e CRR. Mostrando, assim, a relevância dos dados encontrados em nossa pesquisa para uma melhor caracterização dos aspectos clínicos e histopatológicos das LPCs.

Dentre todas as LPCs avaliadas, os GPs foram os mais frequentes, representando aproximadamente 52% dos casos, diferentemente de Omoregie *et al* (2009), Couto *et al* (2021) e Alotaibi *et al* (2020), os quais observaram que o CR foi a lesão mais comum. Pode se sugerir, portanto, que a alta frequência das LPCs, possa estar relacionada a altos índices de cárie em nosso país causando uma elevada perda dentária, afetando, principalmente, o primeiro molar inferior permanente (Peres *et al*, 2019) em adolescentes e indivíduos mais jovens. É interessante ressaltar que, em nosso estudo, semelhantemente a Couto *et al* (2021), os CRs e GPs foram mais prevalentes em adultos jovens, enquanto que os CRRs, acometeram pacientes mais velhos. Diante disto, pode se sugerir que exista um comportamento clínico distinto entre esses dois tipos de cistos, havendo necessidade de mais estudos para avaliação do comportamento entre estes grupos.

Embora as LPCs sejam lesões bastante frequentes na rotina clínica, ainda pode se observar que há uma grande lacuna no envio dessas biópsias para o diagnóstico histopatológico (Couto *et al*, 2021). Segundo Omoregie *et al* (2009), muitos cirurgiões dentistas ainda são resistentes quanto a real necessidade da realização de biópsias de lesões perirradiculares. Acredita-se que a rotina de biópsia das LPCs é feita quando há incertezas no diagnóstico clínico dessas lesões e quando há uma resposta inadequada ao tratamento endodôntico. Todavia, é de suma importância ressaltar que as LPCs podem apresentar grandes dimensões causando reabsorção óssea, podendo comprometer dentes adjacentes (Silva *et al*, 2018), bem como mimetizar lesões malignas que se encontram no periápice dentário (Chen *et al*, 2018; Omoregie *et al*, 2009). Pode-se inferir, portanto, que a conscientização dos Cirurgiões-dentistas é o pilar chave para o correto encaminhamento e diagnóstico das LPCs.

O CR e o CRR caracterizam-se, histopatologicamente, como uma cavidade patológica revestida por tecido epitelial (Wright, Vared, 2017), onde a proliferação epitelial é estimulada por interleucinas e fatores de crescimento como, por exemplo, IL-1, IL-6, KGF (Fator de crescimento queratinócito) e TGF (Fator de crescimento Gama) (Lin; Huang; Rosenberg, 2007). Esta proliferação epitelial vem associada à tecido conjuntivo fibroso vascular com diferentes graus de infiltrado inflamatório (Lin; Huang; Rosenberg, 2007). Fundamentando-se nisso, em nosso estudo, podemos observar que os CRs apresentaram-se, majoritariamente, com o epitélio hiperplásico e infiltrado inflamatório grau III, o que pode estar relacionado ao fato destas lesões estarem em intensa atividade metabólica (De-Freitas *et al.*, 2020), visto que o equilíbrio entre as citocinas pró-inflamatório e anti- inflamatórias são responsáveis por controlar as respostas do hospedeiro à estimulação do antígeno em processos inflamatórios crônicos (Dessaune-Neto *et al.*, 2018), o que também pode justificar os achados encontrados nos CRRs, os quais exibiram epitélio atrófico e infiltrado inflamatório grau I, e sugere-se, assim, que os principais estímulos antigênicos não estão mais presentes, reforçando nossa sugestão de avaliarmos estas lesões como entidades distintas.

Em nosso estudo, o revestimento epitelial do CR e CRR apresentaram-se como um epitélio do tipo pavimentoso estratificado não ceratinizado, exibindo, por vezes, células mucosas e ciliadas, semelhantemente, ao que consta na literatura (Santos *et al.*, 2011; França *et al.*, 2019; Takeda *et al.*, 2005). Acredita-se que a presença dessas células mucosas seja de origem metaplásica, porém não se sabe à causa certa de seu desenvolvimento (Takeda *et al.*, 2005). As células ciliadas são descritas na literatura tendo como provável causa uma metaplasia epitelial como consequência da presença de tecidos respiratórios remanescentes durante à embriogênese ou à estímulos inflamatórios no epitélio destas lesões (Santos *et al.*, 2011; Takeda *et al.*, 2005). Outro aspecto observado foi a presença das inclusões escamosas na cápsula cística de casos de CR, que são achados morfológicos incomuns (Santos *et al.*, 2011; Medeiros *et al.*, 2020; Takeda *et al.*, 2005;). A patogênese destas inclusões ainda é pouco compreendida, no entanto, acredita-se que se originem a partir dos restos epiteliais de Malassez (Medeiros *et al.*, 2020) e por mais que elas não alterem o comportamento biológico da lesão, apresentam semelhanças com características histológicas de neoplasias odontogênicas, como o tumor odontogênico escamoso (Medeiros *et al.*, 2020). Nesse contexto, uma interpretação incorreta desses achados histopatológicos no CR pode levar a erros no diagnóstico e, conseqüentemente, resultar na realização de tratamentos inadequados.

As LPCs caracterizam-se por apresentarem um infiltrado inflamatório composto, predominantemente, por células mononucleares (Soluk-Tekkesin; Wright, 2022). Dentre estas células, temos os macrófagos, os quais são polarizados em dois diferentes fenótipos: M1 e M2, o M1 são células efetoras que participam dos processos pró-inflamatórios, em contrapartida, o M2 apresenta capacidade de inibir as funções citotóxicas e inflamatórias França *et al* (2019) e Weber *et al* (2017) sugerem que a polarização destas células pode inferir na proliferação epitelial dos cistos inflamatórios. Em nosso estudo, como houve associação significativa do epitélio hiperplásico com infiltrado inflamatório grau III nos casos de CR, acredita-se que isto possa estar relacionado a polarização dos macrófagos M1 e nos CRR os macrófagos M2.

Os macrófagos podem fagocitar cristais de colesterol e assim são denominados de macrófagos espumosos (Plengwitthaya *et al*, 2019; Ricucci *et al.*, 2006). Após fagocitose desses cristais de colesterol, os macrófagos são capazes de induzir à liberação da IL-1, que por sua vez tem papel estabelecido na reabsorção óssea e na persistência da lesão (Plengwitthaya *et al*, 2019; Santos *et al*, 2011). Como em nosso estudo foi observado diferença significativa na presença dos macrófagos espumosos nos casos de GP e CR, comparado a uma menor quantidade nos casos de CRR, pode se sugerir que estas células desempenhem papel importante no desenvolvimento e na expansão cística.

Quanto a origem dos cristais de colesterol, acredita-se que podem originar-se do tecido de granulação da parede cística, da fagocitose da membrana de células que sofreram morte celular ou cristalização de lipídios (Santos *et al*, 2011). E esses cristais de colesterol podem apresentar-se, histologicamente, como inclusões citoplasmáticas nos macrófagos espumosos ou como imagens negativas de cristais de colesterol, uma vez que são perdidos durante o processamento histológico dos tecidos (Santos *et al*, 2011; Plengwitthaya *et al*, 2019; Ricucci *et al.*, 2006). A presença das imagens negativas de cristais de colesterol e dos macrófagos espumosos podem indicar um caráter mais inflamatório e mais ativo das lesões, conforme foi observado em nosso estudo, onde houve maior quantidade desses achados morfológicos nos casos de GP e CR.

Outro achado morfológico observado em nosso estudo foram os corpúsculos de Rushton, sendo mais frequentes nos casos de CR. Os Corpúsculos de Rushton exibem variedade morfológica, podendo se apresentar como estruturas eosinofílicas lineares, esféricas ou concêntricas, localizadas no interior do revestimento epitelial dos cistos odontogênico, principalmente, os inflamatórios (Chen *et al*, 2018; Santos *et al*, 2011) e mais raramente na cápsula cística (Babburi, Rudraraju, 2015). Quanto à sua incidência, Babburi e Rudraraju

(2015) relatam que os corpúsculos de Rusthon ocorrem em aproximadamente 10% dos casos de CR, dados semelhantes ao nosso estudo em que foram observados em 7% dos casos das LPCs, com diferença significativa nos casos de CRs. A origem dos corpúsculos de Rusthon é bastante discutida na literatura, acreditando-se em diversas teorias, como a partir da degeneração hialina de capilares recém-formados ou representam produtos secretórios do epitélio cístico odontogênico (Babburi, Rudraraju, 2015), sendo esta última teoria a mais plausível, tendo em vista que a sua presença é observada quase que exclusivamente em cistos odontogênicos.

Os corpúsculos de Russel também foram um achado morfológico bastante encontrado em 48% dos casos de LPCs do nosso estudo. Diferentemente, Santos *et al* (2011) observaram a presença dos corpúsculos de Russel em apenas 9,5% dos casos de CR. Morfológicamente, apresentam-se como estruturas eosinofílicas esféricas e pequenas encontradas intra ou extracelularmente. Nas LPCs, acredita-se que os corpúsculos de Russel são induzidos pelo processo infeccioso do tecido pulpar que hiperativa as células plasmáticas na região periapical, com subsequente hiperprodução de imunoglobulinas em cisternas do retículo endoplasmático (Santos *et al*, 2008). Nesse contexto, corrobora os achados do nosso estudo onde os corpúsculos de Russel foram bem mais frequentes nos casos de GPs e CRs, que são lesões inflamatórias mais ativas, comparadas aos CRRs.

Em suma, nossa pesquisa representa, até o momento, a maior amostra de casos de LPCs descrita na literatura, onde podemos realizar uma importante análise dos dados clínicos e também realizar uma vasta análise de todos os achados morfológicos pertinentes a cada uma das lesões, traçando, assim um perfil diagnóstico das LPCs.

Conclusão

Portanto, diante dos resultados encontrados, pode se concluir que as LPCs apresentam um grau de incidência elevado e um bom entendimento da sua epidemiologia, das suas características clínicas e morfológicas são de extrema valia para um correto diagnóstico destas lesões.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq/PIBIC-UEPB pela concessão da bolsa, para a realização desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

AHMED, M. A. *et al.* Association between the baseline gene expression profile in periapical granuloma and periapical wound healing after surgical endodontic treatment. **Scientific Reports**.2022;12:1-10.

ALOTAIBI, O. *et al.* Evolution of concordance between clinical and histopathological diagnoses inperiapical lesions of endodontic origin. **Journal Of Dental Sciences**. 2020;15:132-135.

ALVARES, P.R. *et al.* Immunohistochemical expression of TGF-b1 and MMP-9 in periapical lesions. **Braz Oral Res**, 2017;31:1-8.

BABBURI, S. *et al.* . Rushton bodies: an update. **J Clin Diagn**. 2015;9:1-3.

BANSAL, D. *et al.* Interplay of collagen and mast cells in periapical granulomas and periapical cysts: a comparative polarizing microscopic and immunohistochemical study. **Restorative Dentistry & Endodontics**.2022; 47:1-11.

BRAZ-SILVA, P. H. *et al.* Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. **Acta Odontologica Scandinavica**. 2018;77:173-180.

CHEN, J. H. *et al.* Clinicopathological analysis of 232 radicular cysts of the jawbone in a population of southern Taiwanese patients. **The Kaohsiung Journal Of Medical Sciences**. 2018;34:249-254.

COUTO, A. M. do *et al.* Chronic inflammatory periapical diseases: a brazilian multicenter study of 10,381 cases and literature review. **Brazilian Oral Research**. 2021;35:1-12.

DE-FREITAS, C. T. S. *et al.* Myofibroblasts and increased angiogenesis contribute to periapical cystic injury containment and repair. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**. 2020;25:584-591.

DESSAUNE NETO, N. *et al.* Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis. **Journal Of Applied Oral Science**. 2018; 26: 1-8.

FRANÇA, G. M. de *et al.* Macrophages subpopulations in chronic periapical lesions according to clinical and morphological aspects. **Brazilian Oral Research**. 2019; 33: 1-11.

ISMAIL, P. M. S. *et al.* Clinical, radiographic, and histological findings of chronic inflammatory periapical lesions—A clinical study. **Journal of Family Medicine and Primary Care**. 2020;9:253-238.

KAMMER, P. V.; MELLO, F. W.; RIVERO, E. R. C. Comparative analysis between developmental and inflammatory odontogenic cysts: retrospective study and literature review. **J Oral Maxillofac Surg**. 2020;24:73-84.

LIN L. M., HUANG G.T. ROSENBERG P.A. Proliferation of epithelial cell rests, formation of apical cysts, and regression of apical cysts after periapical wound healing. **J Endod**. 2007; 33: 908-916.

MEDEIROS, V. A. *et al.* Proliferações semelhantes a tumor odontogênico escamoso em cisto radicular: relato de caso. **Odontol. Clín.-Cient**. 2020; 4: 337-341.

MOREIRA, P. R. *et al.* CD57+ cells in radicular cyst. **Int Endod J**. 2000; 33:99-102.

OMOREGIE, O. F. *et al.* A Clinicopathologic Correlation in the Diagnosis of Periradicular Lesions of Extracted Teeth. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. 2009; 67: 1387-1391.

PEIXOTO R. F. *et al.* Immunohistochemical analysis of FoxP3+ cells in periapical granulomas and radicular cysts. **Arch Oral Biol**. 2012; 57: 1159-1164.

PERES M. A. *et al.* Oral diseases: a global public health challenge. **Lancet**. 2019; 20: 249-260.

PLENGWITTHAYA, C. et al. Cholesterol crystals in periapical lesions of root filled teeth. **International Endodontic Journal**. 2019; 52:484-490.

RICUCCI D. *et al.* Epithelium and bacteria in periapical lesions. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**. 2006;101:239-249.

SANTOS J.N. *et al.* Russell body apical periodontitis: an unusual case report. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. 2008;106:903-908.

SANTOS, L. C. S. *et al.* Histopathological Study of Radicular Cysts Diagnosed in a Brazilian Population. **Braz Dent J**. 2011; 6:449-454.

SILVA, L. P. *et al.* A retrospective multicentre study of cystic lesions and odontogenic tumours in older people. **Gerodontology**. 2018;35:325-332.

SOLUK-TEKKESIN, M.; WRIGHT, J. M. The world health organization classification of odontogenic lesions: a summary of the changes of the 2022 (5th) edition. **Turkish Journal Of Pathology**. 2022;38:168-184.

TAKEDA Y. *et al.* Mucous and ciliated cell metaplasia in epithelial linings of odontogenic inflammatory and developmental cysts. **J Oral Sci**. 2005; 47:77-81.

TITINCHI, F.; MORTEL, J. Residual cyst of the jaws: A clinico-pathologic study of this seemingly inconspicuous lesion. **Plos One**. 2020; 12:1-12.

WEBER, M. *et al.* Macrophage polarization differs between apical granulomas, radicular cysts, and dentigerous cysts. **Clinical Oral Investigations**. 2017; 22:385-394.

WRIGHT J. M.; VERED M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. **Head Neck Pathol**. 2017; 11:68-77.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados encontrados, pode se sugerir que:

- As Lesões Periapicais Crônicas (GP, CR e CRR) apresentam um grau de incidência elevado na população e um bom entendimento da epidemiologia, das suas características clínicas e morfológicas são de extrema valia para um correto diagnóstico destas lesões.
- Os GP e CR são mais frequentes em adultos jovens, por outro lado os CRR são mais prevalentes em pacientes mais velhos.
- Os CR e GP apresentaram, majoritariamente, infiltrado inflamatório grau III, o que pode estar relacionado ao fato destas lesões estarem com intensa atividade metabólica.
- O epitélio hiperplásico foi frequentemente observado nos CR associado ao grau de infiltrado grau III, divergindo dos achados encontrados nos CRRs, os quais exibiram epitélio atrófico e infiltrado inflamatório grau I, reforçando o caráter morfológico distintos destas lesões.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AHMED, M. A. *et al.* Association between the baseline gene expression profile in periapical granuloma and periapical wound healing after surgical endodontic treatment. **Scientific Reports**, Hofuf, v. 12, n. 1, p. 1-10, 15 ago. 2022.

ALOTAIBI, O. *et al.* Evolution of concordance between clinical and histopathological diagnoses in periapical lesions of endodontic origin. **Journal Of Dental Sciences**, Saudi Arabia, v. 15, n. 2, p. 132-135, jun. 2020.

ALVARES, P.R. *et al.* Immunohistochemical expression of TGF- β 1 and MMP-9 in periapical lesions. **Braz Oral Res**, Recife, v. 31, n. 51, p. 1-8, may. 2017.

BABBURI, S. *et al.* Rushton bodies: an update. **J Clin Diagn**. Andhra Pradesh. v. 9, n. 2, p. 1-3, feb. 2015.

BANSAL, D. *et al.* Interplay of collagen and mast cells in periapical granulomas and periapical cysts: a comparative polarizing microscopic and immunohistochemical study. **Restorative Dentistry & Endodontics**, Mala Kamboj, v. 47, n. 1, p. 1-11, fev. 2022.

BRAZ-SILVA, P. H. *et al.* Inflammatory profile of chronic apical periodontitis: a literature review. **Acta Odontologica Scandinavica**, Gothenburg, v. 77, n. 3, p. 173-180, dez. 2018.

CALISKAN, M. K. *et al.* Radiographic and histological evaluation of persistent periapical lesions associated with endodontic failures after apical microsurgery. **Int Endod J**, Izmir, v. 49, n. 11, p.1011-1019, 2016.

CHEN, J. H. *et al.* Clinicopathological analysis of 232 radicular cysts of the jawbone in a population of southern Taiwanese patients. **The Kaohsiung Journal Of Medical Sciences**, Taiwan, v. 34, n. 4, p. 249-254, abr. 2018.

COUTO, A. M. do *et al.* Chronic inflammatory periapical diseases: a brazilian multicenter study of 10,381 cases and literature review. **Brazilian Oral Research**, Minas Gerais, v. 35, n. 33, p. 1-12, jun. 2021.

DE-FREITAS, C. T. S. *et al.* Myofibroblasts and increased angiogenesis contribute to periapical cystic injury containment and repair. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, Natal, v. 25, n. 5, p. 584-591, mar. 2020.

DESSAUNE NETO, N. *et al.* Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine expression in post-treatment apical periodontitis. **Journal Of Applied Oral Science**, Rio de Janeiro, v. 26, p. 1-8, 11 jun. 2018.

GLIGA, A. *et al.* The Limitations of Periapical X-ray Assessment in Endodontic Diagnosis-A Systematic Review. **J Clin Med**, Switzerland, v. 14, n. 12, p. 1-22, jul. 2023.

FERREIRA, L. G. V.; ROSIN, F. C. P.; CORRÊA, L. Analysis of interleukin 17A in periapical abscess and granuloma lesions. **Braz Oral Res**, São Paulo, v.30, n.1, p. 1-9, Aug. 2016.

FRANÇA, G. M. de *et al.* Macrophages subpopulations in chronic periapical lesions according to clinical and morphological aspects. **Brazilian Oral Research**, Natal, v. 33, n 47, p. 1-11, abr. 2019.

ISMAIL, P. M. S. *et al.* Clinical, radiographic, and histological findings of chronic inflammatory periapical lesions—A clinical study. **Journal of Family Medicine and Primary Care**, Indore, v. 9, n. 1, p. 235-238, 2020.

KAMMER, P. V.; MELLO, F. W.; RIVERO, E. R. C. Comparative analysis between developmental and inflammatory odontogenic cysts: retrospective study and literature review. **J Oral Maxillofac Surg**, Santa Catarina, v. 24, p. 73–84, 2020.

LIN L. M., HUANG G.T. ROSENBERG P.A. Proliferation of epithelial cell rests, formation of apical cysts, and regression of apical cysts after periapical wound healing. **J Endod.** New York, v. 33, n. 8, p. 908-916, Aug. 2007.

- MEDEIROS, V. A. *et al.* Proliferações semelhantes a tumor odontogênico escamoso em cisto radicular: relato de caso. **Odontol. Clín.-Cient**, Recife, v. 4, n. 19, p. 337-341, out. 2020.
- MOREIRA, P. R. *et al.* CD57+ cells in radicular cyst. **Int Endod J**, Minas Gerais, v. 33, n. 2, p. 99-102, 2000.
- OMOREGIE, O. F. *et al.* A Clinicopathologic Correlation in the Diagnosis of Periradicular Lesions of Extracted Teeth. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, [S.I.], v. 67, n. 7, p. 1387–1391, jul. 2009.
- PEIXOTO R. F. *et al.* Immunohistochemical analysis of FoxP3+ cells in periapical granulomas and radicular cysts. **Arch Oral Biol**, Natal, v. 57, n. 9, p. 1159-1164, sep. 2012.
- PERES M. A. *et al.* Oral diseases: a global public health challenge. **Lancet**. [S.I.], v. 394, n. 20, p. 249-260, jul. 2019
- PLENGWITTHAYA, C. *et al.* Cholesterol crystals in periapical lesions of root filled teeth. **International Endodontic Journal**, Bangkok, v. 52, n. 4, p. 484-490, 2019.
- RICUCCI D. *et al.* Epithelium and bacteria in periapical lesions. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, Connecticut, v. 101, n. 2, p. 239-249, feb. 2006;
- Rios O. N. *et al.* The Paradigm of the Inflammatory Radicular Cyst: Biological Aspects to be Considered. **Eur Endod J**, Bogotá, v. 8, n. 1, p. 20-36, jun. 2023.
- SANTOS J.N. *et al.* Russell body apical periodontitis: an unusual case report. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, Salvador, v. 106, n. 6, p. 903-908, Dec. 2008.
- SANTOS, L. C. S. *et al.* Histopathological Study of Radicular Cysts Diagnosed in a Brazilian Population. **Braz Dent J**, Bahia, v. 6, n. 22, p. 449-454, jan. 2011.
- SILVA, L. P. *et al.* A retrospective multicentre study of cystic lesions and odontogenic tumours in older people. **Gerodontology**, Natal, v. 35, n. 4, p. 325-332, jun. 2018.

SOLUK-TEKKESIN, M.; WRIGHT, J. M. The world health organization classification of odontogenic lesions: a summary of the changes of the 2022 (5th) edition. **Turkish Journal Of Pathology**, Instabul, v. 38, n. 2, p. 168-184, abr. 2022.

TAKEDA Y. *et al.* Mucous and ciliated cell metaplasia in epithelial linings of odontogenic inflammatory and developmental cysts. **J Oral Sci**, Japan, v.47, n.2, p. 77-81, may. 2005.

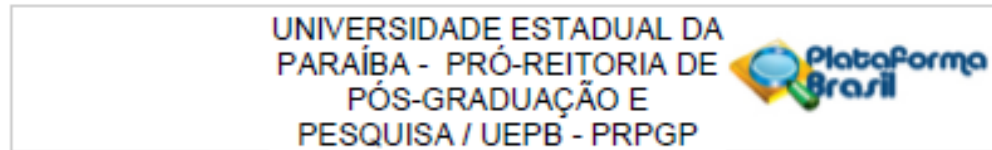
TITINCHI, F.; MORTEL, J. Residual cyst of the jaws: A clinico-pathologic study of this seemingly inconspicuous lesion. **Plos One**, Yemen, v. 12, n. 15, p. 1-12, jul. 2020.

WEBER, M. *et al.* Macrophage polarization differs between apical granulomas, radicular cysts, and dentigerous cysts. **Clinical Oral Investigations**, Heidelberg, v. 22, n. 1, p. 385–394, may. 2017.

WRIGHT J. M.; VERED M. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Odontogenic and Maxillofacial Bone Tumors. **Head Neck Pathol**, New York, v. 11, n. 1, p 68-77, feb. 2017.

Anexos

ANEXO A - Parecer do comitê de Ética em Pesquisa da UEPB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE IMUNOISTOQUÍMICA DE MARCADORES DA VIA DE SINALIZAÇÃO WNT (Wnt10, β -Catenina e DKK-1) EM GRANULOMAS PERIAPICAIS, CISTOS RADICULARES E CISTOS RADICULARES RESIDUAIS

Pesquisador: POLLIANNA MUNIZ ALVES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 35613220.3.0000.5187

Instituição Proponente: Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.197.082

Apresentação do Projeto:

Um estudo laboratorial caracterizado pela análise, registro e quantificação das imunorexpressões das proteínas WNT 10b, -Catenina e DKK-1 em GP, CR e CRR.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Avaliar, por meio de imunistoquímica, a expressão de WNT 10b, -Catenina e DKK-1 em GP, CR e CRR.

Objetivos específicos - Avaliar, morfologicamente, os casos de GPs, CRs, CRRs quanto intensidade do infiltrado inflamatório presente no tecido conjuntivo/cápsula, e o padrão de revestimento epitelial das lesões císticas.

- Analisar a imunorexpressão de WNT10b, -Catenina e DKK-1 em GP, CR e CRR, especificando o compartimento celular de sua expressão (núcleo, citoplasma, membranas).
- Relacionar a imunorexpressão de WNT10b, -Catenina e DKK-1 com a intensidade do infiltrado inflamatório (graus I, II e III).
- Avaliar possíveis correlações entre as imunorexpressões de WNT10b, -Catenina e DKK-1 em cada grupo de lesão (GP, CR e CRRs).
- Relacionar as imunorexpressões de WNT10b, -Catenina e DKK-1 com o padrão de revestimento

Endereço: Av. das Barúbas, 351- Campus Universitário
Bairro: Bodocongó **CEP:** 58.109-753
UF: PB **Município:** CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)3315-3373 **Fax:** (83)3315-3373 **E-mail:** cep@uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE
PÓS-GRADUAÇÃO E
PESQUISA / UEPB - PRPG



Continuação do Parecer: 4.187.062

epitelial dos CRs e CRRs.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto apresenta riscos mínimos pois os blocos das lesões estão em arquivo. Estas lesões foram originadas do atendimento do serviço. O Laboratório de Patologia bucal da UEPB atende muitos municípios que não apresentam este serviço. Será assegurada a não exposição dos dados pessoais dos pacientes, pelo uso de codificações no banco de dados, garantindo a confidencialidade dos dados. Os benefícios superam os riscos ao permitir maior conhecimento da patogênese de aspectos da doença e possível potencial terapêutico da proteína a ser estudada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A proposta do projeto é relevante ao explorar a patogênese de lesões bucais e o potencial efeito terapêutico de uma proteína. Os resultados desta pesquisa podem contribuir positivamente aos estudos sobre lesões bucais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Folha de rosto: anexada;

Autorização Institucional: anexada;

Declaração de concordância com projeto de pesquisa: anexada;

Termo de Compromisso do Pesquisador Responsável: Deve ser apontada a questão de riscos, benefícios, se há ônus ao paciente.

TCLE: há a justificativa para a ausência.

Recomendações:

O projeto está adequado ao que se propõe e é justificada a ausência do TCLE. As lesões são encaminhadas para o serviço por cirurgiões dentistas de todo o estado e as lesões ficam armazenadas em blocos, o que inviabiliza a aquisição do TCLE a cada pesquisa a ser realizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto apresenta todos os termos de apresentação obrigatórios e está aprovado salvo melhor entendimento.

Considerações Finais a critério do CEP:

Trata-se de um estudo laboratorial com lesões armazenadas em arquivo. Verificar a real necessidade de enviar ao CONEP.

Endereço: Av. das Bananas, 351 - Campus Universitário
Bairro: Bodocongó CEP: 58.109-753
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (33)3315-3373 Fax: (33)3315-3373 E-mail: cep@uepb.edu.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE
PÓS-GRADUAÇÃO E
PESQUISA / UEPB - PRPG**



Continuação do Parecer: 4.187.082

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1596001.pdf	24/07/2020 17:36:54		Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_de_autorizacao_coletadadados marquivos.pdf	24/07/2020 17:32:56	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermodeAutorizacaoInstitucional.pdf	24/07/2020 17:31:43	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_assinada.pdf	15/07/2020 20:33:45	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO_DO_PE SQUISADOR.pdf	15/07/2020 20:11:05	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Termo_compromisso_coletadadados arquivos.pdf	15/07/2020 20:09:17	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Agência	JUSTIFICATIVA_DISPENSA_TCLE.pdf	15/07/2020 20:07:52	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_concordancia.pdf	15/07/2020 20:07:23	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEP.pdf	15/07/2020 19:59:35	POLLIANNA MUNIZ ALVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINA GRANDE, 06 de Agosto de 2020

Assinado por:

**Valeria Ribeiro Nogueira Barbosa
(Coordenador(a))**

Endereço: Av. das Bananas, 351 - Campus Universitário
Bairro: Bodocórgo CEP: 58.109-753
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)3315-3373 Fax: (83)3315-3373 E-mail: cep@uepb.edu.br

ANEXO B – Normas para submissão de trabalhos ao periódico Journal of Endodontics.

GUIDE FOR AUTHORS

INTRODUCTION

The *Journal of Endodontics* is owned by the American Association of Endodontists. Submitted manuscripts must pertain to endodontics and may be original research (eg, clinical trails, basic science related to the biological aspects of endodontics, basic science related to endodontic techniques, case reports, or review articles related to the scientific or applied aspects of endodontics).

Clinical studies using CONSORT methods (<http://www.consort-statement.org/consort-statement/>) or systematic reviews using meta-analyses are particularly encouraged. Authors of potential review articles are encouraged to first contact the Editor during their preliminary development via e-mail at *JEndodontics@UTHSCSA.edu*. Manuscripts submitted for publication must be submitted solely to *JOE*. They must not be submitted for consideration elsewhere or be published elsewhere.

Disclaimer

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

Submission checklist

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

Ensure that the following items are present:

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

- E-mail address
- Full postal address

All necessary files have been uploaded:

Manuscript:

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

Further considerations

- Manuscript has been 'spell checked' and 'grammar checked'
- All references mentioned in the Reference List are cited in the text, and vice versa
- Permission has been obtained for use of copyrighted material from other sources (including the Internet)
- A competing interests statement is provided, even if the authors have no competing interests to declare

- Journal policies detailed in this guide have been reviewed
 - Referee suggestions and contact details provided, based on journal requirements
- For further information, visit our Support Center.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information on Ethics in publishing.

Studies in humans and animals

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

Authors should include a statement in the manuscript that informed consent was obtained for experimentation with human subjects. The privacy rights of human subjects must always be observed. All animal experiments should comply with the ARRIVE guidelines and should be carried out in accordance with the U.K. Animals (Scientific Procedures) Act, 1986 and associated guidelines, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, or the National Research Council's Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and the authors should clearly indicate in the manuscript that such guidelines have been followed. The sex of animals must be indicated, and where appropriate, the influence (or association) of sex on the results of the study.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential competing interests include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations, and grants or other funding. Authors must disclose any interests in two places:

1. A summary declaration of interest statement in the title page file (if double anonymized) or the manuscript file (if single anonymized). If there are no interests to declare then please state this: 'Declarations of interest: none'.
2. Detailed disclosures as part of a separate Declaration of Interest form, which forms part of the journal's official records. It is important for potential interests to be declared in both places and that the information matches.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent

of the copyright holder. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Crossref Similarity Check.

Use of inclusive language

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

Author contributions

For transparency, we encourage authors to submit an author statement file outlining their individual contributions to the paper using the relevant CRediT roles: Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Funding acquisition; Investigation; Methodology; Project administration; Resources; Software; Supervision; Validation; Visualization; Roles/Writing - original draft; Writing - review & editing. Authorship statements should be formatted with the names of authors first and CRediT role(s) following.

Changes to authorship

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors **before** submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only **before** the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the **corresponding author**:

- (a) the reason for the change in author list and
- (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed.

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

Reporting clinical trials

Randomized controlled trials should be presented according to the CONSORT guidelines. At manuscript submission, authors must provide the CONSORT checklist accompanied by a flow diagram that illustrates the progress of patients through the trial, including recruitment, enrollment, randomization, withdrawal and completion, and a detailed description of the

randomization procedure. The CONSORT checklist and template flow diagram are available online.

Copyright

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

Subscribers may reproduce tables of contents or prepare lists of articles including abstracts for internal circulation within their institutions. Permission of the Publisher is required for resale or distribution outside the institution and for all other derivative works, including compilations and translations. If excerpts from other copyrighted works are included, the author(s) must obtain written permission

from the copyright owners and credit the source(s) in the article. Elsevier has preprinted forms for use by authors in these cases. For gold open access articles: Upon acceptance of an article, authors will be asked to complete a 'License Agreement' (more information). Permitted third party reuse of gold open access articles is determined by the author's choice of user license.

Author rights

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

Elsevier supports responsible sharing

Find out how you can share your research published in Elsevier journals.

Role of the funding source

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

Open access

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

Open access

Please visit our Open Access page for more information.

Language (usage and editing services)

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

Submission

Our online submission system guides you stepwise through the process of entering your article details and uploading your files. The system converts your article files to a single PDF file used

in the peer-review process. Editable files (e.g., Word, LaTeX) are required to typeset your article for final publication. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, is sent by e-mail.

Submit your article

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

PREPARATION

General Points on Composition

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

a. The paragraph is the ideal unit of organization. Paragraphs typically start with an introductory sentence that is followed by sentences that describe additional detail or examples. The last sentence of the paragraph provides conclusions and forms a transition to the next paragraph. Common problems include one-sentence paragraphs, sentences that do not develop the theme of the paragraph (see also section “c,” below), or sentences with little to no transition within a paragraph.

b. Keep to the point. The subject of the sentence should support the subject of the paragraph. For example, the introduction of authors' names in a sentence changes the subject and lengthens the text. In a paragraph on sodium hypochlorite, the sentence, “In 1983, Langeland et al, reported that sodium hypochlorite acts as a lubricating factor during instrumentation and helps to flush debris from the root canals” can be edited to: “Sodium hypochlorite acts as a lubricant during instrumentation and as a vehicle for flushing the generated debris (Langeland et al, 1983).” In this example, the paragraph's subject is sodium hypochlorite and sentences should focus on this subject.

c. Sentences are stronger when written in the active voice, that is, the subject performs the action. Passive sentences are identified by the use of passive verbs such as “was,” “were,” “could,” etc. For example: “Dexamethasone was found in this study to be a factor that was associated with reduced inflammation,” can be edited to: “Our results demonstrated that dexamethasone reduced inflammation.” Sentences written in a direct and active voice are generally more powerful and shorter than sentences written in the passive voice.

d. Reduce verbiage. Short sentences are easier to understand. The inclusion of unnecessary words is often associated with the use of a passive voice, a lack of focus, or run-on sentences. This is not to imply that all sentences need be short or even the same length. Indeed, variation in sentence structure and length often helps to maintain reader interest. However, make all words count. A more formal way of stating this point is that the use of subordinate clauses adds variety and information when constructing a paragraph. (This section was written deliberately with sentences of varying length to illustrate this point.)

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

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

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

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

Use of word processing software

It is important that the file be saved in the native format of the word processor used. The text should be in single-column format. Keep the layout of the text as simple as possible. Most formatting codes will be removed and replaced on processing the article. In particular, do not use the word processor's options to justify text or to hyphenate words. However, do use bold face, italics, subscripts, superscripts etc. When preparing tables, if you are using a table grid, use only one grid for each individual table and not a grid for each row. If no grid is used, use tabs, not spaces, to align columns.

The electronic text should be prepared in a way very similar to that of conventional manuscripts (see also the Guide to Publishing with Elsevier). Note that source files of figures, tables and text graphics will be required whether or not you embed your figures in the text. See also the section on Electronic artwork.

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

Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.

- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. You can add your name between parentheses in your own script behind the English transliteration. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lowercase

superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.

- ***Corresponding author.*** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. This responsibility includes answering any future queries about Methodology and Materials. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**

- ***Present/permanent address.*** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

Structured abstract

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

Abstract Headings

Introduction, Methods, Results, Conclusions

Keywords

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

Acknowledgements

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

Original Research Article Guidelines

Title Page

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

author will be responsible for proofreading page proofs and ordering reprints when applicable. Also highlight the contribution of each author in the cover letter.

Abstract

The Abstract concisely describes the purpose of the study in 250 or fewer words. It must be organized into sections: Introduction, Methods, Results, and Conclusions. The hypothesis is described in the Abstract Introduction. The Abstract describes the new contributions made by this study. The Abstract word limitation and its wide distribution (eg, PubMed) make it challenging to write clearly. This section is written last by many authors. Write the abstract in past tense because the study has been completed. Provide 3-5 keywords.

Introduction

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

Materials and Methods

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

Results

Only experimental results are appropriate in this section; do not include methods, discussion, or conclusions. Include only those data that are critical for the study, as defined by the aim(s). Do not include all available data without justification; any repetitive findings will be rejected from publication.

All Figures, Charts, and Tables must be cited in the text in numerical order and include a brief description of the major findings. Consider using Supplemental Figures, Tables, or Video clips that will be published online. Supplemental material often is used to provide additional information or control experiments that support the results section (eg, microarray data).

Figures

There are 2 general types of figures: type 1 includes photographs, radiographs, or micrographs; type 2 includes graphs. *Type 1*: Include only essential figures and use composite figures

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

Tables

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

Acknowledgments

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

References

The reference style can be learned from reading past issues of *JOE*. References are numbered in order of citation. Please use superscripts at the end of a sentence or at the end of a clause that requires a literature citation. Original reports are limited to 35 references. There are no limits in the number of references for review articles.

Other Article Types and Guidelines

Manuscripts submitted to *JOE* that are not Original Articles must fall into one of the following categories.

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

CONSORT Randomized Clinical Trial

Must strictly adhere to the Consolidated Standards of Reporting Trials—CONSORT—minimum guidelines for publication of randomized clinical trials (<http://www.consort-statement.org>). Word limit: 3500. Headings: Abstract, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments. Maximum number of figures: 4. Maximum number of tables: 4.

Review Article

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

Clinical Research

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

Basic Research—Biology

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

Basic Research—Technology

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

Case Report/Clinical Techniques

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

Formatting of funding sources

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

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

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding. If no funding has been provided for the research, please include the following sentence: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

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

*Artwork**Electronic artwork**General points*

- Make sure you use uniform lettering and sizing of your original artwork.
- Embed the used fonts if the application provides that option.

- Aim to use the following fonts in your illustrations: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, or use fonts that look similar.
 - Number the illustrations according to their sequence in the text.
 - Use a logical naming convention for your artwork files.
 - Provide captions to illustrations separately.
 - Size the illustrations close to the desired dimensions of the published version.
 - Submit each illustration as a separate file.
 - Ensure that color images are accessible to all, including those with impaired color vision.
- A detailed guide on electronic artwork is available.

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

Formats

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

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

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

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

TIFF (or JPEG): Bitmapped (pure black & white pixels) line drawings, keep to a minimum of 1000 dpi.

TIFF (or JPEG): Combinations bitmapped line/half-tone (color or grayscale), keep to a minimum of 500 dpi.

Please do not:

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

Color artwork

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

Figure captions

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

Tables

Please submit tables as editable text and not as images. Tables can be placed either next to the relevant text in the article, or on separate page(s) at the end. Number tables consecutively in

accordance with their appearance in the text and place any table notes below the table body. Be sparing in the use of tables and ensure that the data presented in them do not duplicate results described elsewhere in the article. Please avoid using vertical rules and shading in table cells.

References

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

Reference links

Increased discoverability of research and high quality peer review are ensured by online links to the sources cited. In order to allow us to create links to abstracting and indexing services, such as Scopus, CrossRef and PubMed, please ensure that data provided in the references are correct. Please note that incorrect surnames, journal/book titles, publication year and pagination may prevent link creation. When copying references, please be careful as they may already contain errors. Use of the

DOI is highly encouraged. A DOI is guaranteed never to change, so you can use it as a permanent link to any electronic article.

An example of a citation using DOI for an article not yet in an issue is:

VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884>.

Please note the format of such citations should be in the same style as all other references in the paper.

Web References

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

Data references

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

References in a special issue

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

Reference management software

Most Elsevier journals have their reference template available in many of the most popular reference management software products. These include all products that support Citation Style Language styles, such as Mendeley. Using citation plug-ins from these products, authors only need to select the appropriate journal template when preparing their article, after which citations

and bibliographies will be automatically formatted in the journal's style. If no template is yet available for this journal, please follow the format of the sample references and citations as shown in this Guide. If you use reference management software, please ensure that you remove all field codes before submitting the electronic manuscript. More information on how to remove field codes from different reference management software.

Reference style

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

Examples:

Journal article:

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

Book:

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

Chapter in an edited book:

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

Journal abbreviations source

Journal names are abbreviated according to Index medicus.

Video

Elsevier accepts video material and animation sequences to support and enhance your scientific research. Authors who have video or animation files that they wish to submit with their article are strongly encouraged to include links to these within the body of the article. This can be done in the same way as a figure or table by referring to the video or animation content and noting in the body text where it should be placed. All submitted files should be properly labeled so that they directly relate to the video file's content.

In order to ensure that your video or animation material is directly usable, please provide the file in one of our recommended file formats with a preferred maximum size of 150 MB per file, 1 GB in total. Video and animation files supplied will be published online in the electronic version of your article in Elsevier Web products, including ScienceDirect. Please supply 'stills' with your files: you can choose any frame from the video or animation or make a separate image. These will be used instead of standard icons and will personalize the link to your video data. For more detailed instructions please visit our video instruction pages.

Note: since video and animation cannot be embedded in the print version of the journal, please provide text for both the electronic and the print version for the portions of the article that refer to this content.

Supplementary material

Supplementary material such as applications, images and sound clips, can be published with your article to enhance it. Submitted supplementary items are published exactly as they are received (Excel or PowerPoint files will appear as such online). Please submit your material together with the article and supply a concise, descriptive caption for each supplementary file. If you wish to make changes to supplementary material during any stage of the process, please

make sure to provide an updated file. Do not annotate any corrections on a previous version. Please switch off the 'Track Changes' option in Microsoft Office files as these will appear in the published version.

Research data

This journal encourages and enables you to share data that supports your research publication where appropriate, and enables you to interlink the data with your published articles. Research data refers to the results of observations or experimentation that validate research findings. To facilitate reproducibility and data reuse, this journal also encourages you to share your software, code, models, algorithms, protocols, methods and other useful materials related to the project. Below are a number of ways in which you can associate data with your article or make a statement about the availability of your data when submitting your manuscript. If you are sharing data in one of these ways, you are encouraged to cite the data in your manuscript and reference list. Please refer to the "References" section for more information about data citation. For more information on depositing, sharing and using research data and other relevant research materials, visit the research data page.

Data linking

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

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

For supported data repositories a repository banner will automatically appear next to your published article on ScienceDirect.

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

Mendeley Data

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

Data statement

To foster transparency, we encourage you to state the availability of your data in your submission.

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

APÊNDICES

APÊNDICE

APÊNDICE A – Fichas para coleta de dados referente à análise clínica e morfológica das lesões periapicais inflamatórias crônicas.

Nº Caso	Diagnóstico Histopatológico	Variáveis clínicas	
Ex: Caso 1	() GP () CR () CRR	Sexo	() Feminino () Masculino
		Idade	
		Localização anatômica	() Maxila () Mandíbula
Ex: Caso 2	() GP () CR () CRR	Sexo	() Feminino () Masculino
		Idade	
		Localização anatômica	() Maxila () Mandíbula

Nº Caso	Diagnóstico Histopatológico	Variáveis Morfológicas	
Ex: Caso 1	() GP () CR () CRR	Tipo do epitélio	() Atrófico () Hiperplásico
		Epitélio pseudoestratificado	() Presente () Ausente
		Inclusões escamosas	() Presente () Ausente
		Grau do infiltrado	() Grau I () Grau II () Grau III
		Células Vauolizadas	() Presente () Ausente
		Células Gigantes Multinucleadas	() Presente () Ausente
		Macrófagos Espumosos	() Presente () Ausente
		Corpúsculos de Russel	() Presente () Ausente
		Imagens Negativas de Cristais de Colesterol	() Presente () Ausente
		Colônias de Microrganismo	() Presente () Ausente
		Granuloma de Anéis Hialinos	() Presente () Ausente
		Restos Epiteliais Odontogênicos	() Presente () Ausente
		Granuloma de Reação de corpo estranho	() Presente () Ausente
Células Mucosas	() Presente () Ausente		