



CORRELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE APICAL E DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

CORRELATION BETWEEN APICAL PERIODONTITIS AND DIABETES MELLITUS: A LITERATURE REVIEW

MARQUINI, Matheus Alves¹; CRAVEIRO, Marco André²; TOGNETTI, Valdinéia Maria³;

¹Graduando do Curso de Odontologia – Universidade São Francisco; ² Docente Doutor do curso de Odontologia – Universidade São Francisco; ³ Docente Mestra do Curso de Odontologia – Universidade São Francisco

matheus.marquini@hotmail.com

RESUMO

A periodontite apical caracteriza-se por perda óssea na região do ápice dental, decorrente principalmente da contaminação do sistema de canais radiculares, embora seja um processo inflamatório local, sua progressão parece ser influenciada por patologias sistêmicas, como o diabetes mellitus. O diabetes mellitus é uma patologia crônica em que há alteração na produção ou resistência à ação da insulina, hormônio que auxilia na manutenção da glicemia sanguínea. O presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão de literatura buscando verificar a relação entre o diabetes mellitus e a periodontite apical. O quadro de hiperglicemia crônica presente no diabético descompensado ocasiona alterações fisiológicas, que permitem suspeitar de uma relação entre o diabetes e a progressão de lesões periapicais. A doença periodontal e a periodontite apical possuem aspectos semelhantes, como o caráter crônico das infecções e em ambas as patologias há um aumento significativo dos níveis de mediadores inflamatórios. Deste modo, pode-se afirmar que o diabetes mellitus é um fator potencial de modulação de doenças de origens endodônticas, podendo estar associado à elevada prevalência de lesões periapicais ou ao aumento da prevalência de tratamentos endodônticos nesses indivíduos. Deve ser analisada e pesquisada a regressão das lesões periapicais pré-operatórias, uma vez que após o tratamento endodôntico ela aparenta ser mais lenta em indivíduos diabéticos. A literatura estudada sugere uma associação positiva entre a presença do diabetes e a progressão de lesões periapicais. Porém apesar dos estudos apontarem que existe maior prevalência de periodontite apical em diabéticos ainda são poucas as evidências sobre o assunto.

Palavras-chave: Endodontia. Periodontite Apical. Diabetes Mellitus. Hiperglicemia.

ABSTRACT

The apical periodontitis is characterized by bone loss in the region of the dental apex, mainly due to contamination of the root canal system, although it is a local inflammatory process, its progression seems to be influenced by systemic pathologies, such as diabetes mellitus. Diabetes mellitus is a chronic pathology in which there is a change in the production or resistance to the action of insulin, a hormone that helps in the maintenance of blood glucose. The present study aims to conduct a literature review in order to verify the relationship between diabetes mellitus and apical periodontitis. The picture of chronic hyperglycemia present in the decompensated diabetic causes physiological alterations, which make it possible to suspect a relationship between diabetes and the progression of periapical lesions. Periodontal disease and apical periodontitis have similar aspects, such as the chronic character of infections and in both pathologies there is a significant increase in the levels of inflammatory mediators. Thus, it can

be said that diabetes mellitus is a potential factor in the modulation of diseases of endodontic origins, and may be associated with the high prevalence of periapical lesions or with the increased prevalence of endodontic treatments in these individuals. The regression of preoperative periapical lesions should be analyzed and investigated, since after endodontic treatment it appears to be slower in diabetic individuals. The studied literature suggests a positive association between the presence of diabetes and the progression of periapical lesions. However, despite studies showing that there is a higher prevalence of apical periodontitis in diabetics, there is still little evidence on the subject.

Key words: Endodontics. Apical Periodontitis. Diabetes Mellitus. Hyperglycemia.

1 INTRODUÇÃO

A Endodontia é uma das especialidades da odontologia que visa o diagnóstico, prevenção e tratamentos das patologias que acometem a polpa dental, sistemas de canais radiculares e os tecidos periodontais adjacentes (CAMPOS et al., 2018).

Diversas situações podem levar o elemento dental a desenvolver uma patologia endodôntica, como traumas dentais, doenças periodontais (também conhecidas como lesões endo-perio) e lesões provocadas por cáries extensas que atingem as estruturas internas do dente e acabam alterando o estado de vitalidade pulpar (PERSOON; OZOK, 2017).

Quando um patógeno adentra na câmara pulpar e nos sistemas de canais radiculares, ele altera o seu estado íntegro, que antes estava livre de infecções, trazendo consequências irreversíveis. Existem casos, em que, tratamentos conservadores como proteção do complexo dentinho-pulpar são indicados. Também, existem casos em que a lesão evolui para um estado de necrose do tecido pulpar e desenvolvimento de outras patologias na região do periápice como a periodontite apical (PA), sendo necessário o tratamento endodôntico (PERSOON; OZOK, 2017; LIMA et al., 2013).

Um processo inflamatório no periápice sinaliza uma resposta imune-inata do indivíduo contra a agressão tecidual causado por microrganismos após a necrose pulpar, caracterizando a PA. A liberação de mediadores inflamatórios como citocinas, prostaglandinas, leucotrienos e complexos antígeno-anticorpo tem como objetivo de combater tais microrganismos (LIMA et al., 2013; SILVA et al., 2010). Entretanto, a resposta imunológica também estimula a formação de tecido de granulação e a reabsorção óssea pelos osteoclastos, causando maiores danos teciduais na região do periápice. Dessa forma, um processo inflamatório resulta em reabsorção óssea que poderá ser vista através de imagens radiográficas, destacando o aspecto radiolúcido na região afetada (MENDES et al., 2019).

Apesar de a PA ser um processo inflamatório localizado, não se trata de uma lesão isolada e sem interações com o organismo. A condição de saúde bucal pode refletir o contexto sistêmico em que está inserida como também promover repercussões não desejada (DE BRITO et al., 2020).

Caso o indivíduo seja portador de alguma doença sistêmica, o agravamento da periodontite apical, o processo inflamatório de destruição do periápice pode se tornar ainda mais agressivo. Algumas patologias sistêmicas estão relacionadas com PA, dentre elas está o diabetes mellitus (DM) (GARBER et al., 2009). Diante do que foi exposto, a PA pode estar relacionada ao DM, pois existem alguns mecanismos biológicos presentes em indivíduos diabéticos que levam a uma possível correlação entre essas duas doenças. Alguns desses mecanismos são: inflamação crônica exacerbada, resposta imune prejudicada, remodelação óssea e reparo tecidual retardados (DE BRITO et al., 2020).

DM é um distúrbio que ocorre no sistema endócrino onde há insuficiência relativa ou absoluta na produção de insulina pelo pâncreas, podendo resultar na alteração metabólica de carboidratos, gorduras e proteínas. Os principais sinais e sintomas que caracterizam clinicamente o DM são polidipsia, poliúria, polifagia e glicosúria (NEGRATO; TARZIA, 2010).

De acordo com as últimas diretrizes nacionais e internacionais, recomendam a classificação do DM em quatro categorias: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), diabetes gestacional e outros tipos (MARASCHIN et al., 2010). A DM1, anteriormente denominado 'diabetes insulino dependente' representa cerca de 5-10% das pessoas portadoras de DM, é uma reação autoimune que destrói as células β do pâncreas e inibe a secreção de insulina. O tipo 2, mais comumente encontrado (90-95% das pessoas portadoras de DM), é caracterizado pela resistência do tecido à ação da insulina, apresentando intolerância ao hormônio da glicose ou disfunção das células β do pâncreas. O DM2 também foi associado ao desenvolvimento de hiperglicemia e hiperinsulinemia causada por falha do metabolismo da glicose na corrente sanguínea (SEGURA-EGEA et al., 2012; MARASCHIN et al., 2010).

A hiperglicemia crônica é o efeito mais comum do DM e a causa principal do aparecimento das complicações associadas. Esta doença provoca severas complicações, afetando principalmente os sistemas renal, ocular, nervoso e sanguíneo (LÓPEZ-LÓPEZ et al., 2011; BOAVIDA et al., 2010; BORGES et al., 2010).

O DM tem capacidade de afetar as diversas funções do sistema imunológico do indivíduo, tornando-o predisposto a inflamação crônica, degradação progressiva dos tecidos e diminuição da reparação tecidual. Das alterações provocadas na cavidade oral destacam-se a xerostomia, disgeusia, alterações periodontais, aumento da suscetibilidade à infecção e as alterações da polpa dentária e dos tecidos periapicais (SANDBERG et al., 2000). Alguns relatos presentes na literatura evidenciam o impacto e a gravidade do DM nas doenças endodônticas e periodontais.

A PA consiste numa lesão inflamatória crônica com origem pulpar, que se desenvolve nos tecidos periapicais do dente afetado (MAROTTA et al., 2012). A doença periodontal e a PA possuem alguns aspectos semelhantes, tais como serem infecções de caráter crônico e em ambas as patologias há um aumento significativo dos níveis dos mediadores inflamatórios. Deste modo, pode-se afirmar que o DM é um fator potencial de modulação de doenças de origens endodônticas, podendo estar associada à elevada prevalência de lesões periapicais ou ao aumento da prevalência dos tratamentos endodônticos nesses indivíduos (MAROTTA et al., 2012). Além destes aspectos, deve ser analisada a regressão das lesões periapicais pré-operatórias, uma vez que após o tratamento endodôntico ela aparenta ser mais lenta em indivíduos diabéticos (COHEN et al., 2011; FOUAD, 2003).

O objetivo do presente trabalho é avaliar os dados já existentes na literatura a respeito da correlação entre PA em pacientes portadores de DM, esclarecendo melhor como esta correlação pode ser determinante para a patogênese das doenças periapicais e preservação dos tratamentos endodônticos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PERIODONTITE APICAL

A PA caracteriza-se como uma inflamação causada por microrganismos bacterianos oriundos do canal radicular, resultado de lesão de cárie, trauma ou procedimentos clínicos iatrogênicos (RÔÇAS et al., 2008). Ao invadirem os tecidos periapicais causam uma resposta

biológica de defesa, a qual, na tentativa de conter a infecção endodôntica, tem como consequência a formação de uma lesão perirradicular (SIQUEIRA, 2008). A via de comunicação entre ápice e periodonto é principalmente o forame apical e as foraminas laterais, passagem relativamente pequena, mas com o estímulo constante, que desenvolve um processo de cronificação da periodontite apical, sem sintomatologia dolorosa clínica (PUERARI, et al., 2016).

A American Association of Endodontists (2013) define o periápice como um grupo de tecidos que contorna a região apical da raiz dental, sendo formado pelo cimento, ligamento periodontal e osso alveolar, tendo como funções básicas: sustentação, inserção, nutrição e defesa.

O processo de reação do organismo à PA, causada pela necrose pulpar, seguida à invasão de bactérias na região de periápice, há a formação de uma lesão perirradicular que, mediante a patogenicidade de fatores bacterianos (produtos de secreção, enzimas, endotoxinas, metabólicos finais dos produtos), leva à reabsorção dos tecidos duros e destruição do ligamento periodontal apical (RÔÇAS et al., 2008). Ao contrário do tecido pulpar, que está envolto por dentina (tecido duro) e por isso possui pouca capacidade de reparo já que recebe sucinto abastecimento sanguíneo, o tecido perirradicular consegue rapidamente reagir ao microrganismo estranho ao ativar o processo de inflamação (LEVIN, 2009).

O diagnóstico da PA é feito através de exame clínico e exames complementares como radiografia periapical e teste de sensibilidade pulpar (BARROS, 2003). Radiograficamente, o processo inflamatório evidencia-se primeiramente no periápice do elemento dentário expressando-se através do aumento do espaço da membrana periodontal e rompimento da lâmina dura (SIQUEIRA, 2008). Em casos de persistência do processo inflamatório, é possível verificar-se uma área radiolúcida de contornos difusos, associada ao periápice sendo que o tamanho da área e o grau de radiolucidez são decorrentes da quantidade de reabsorção óssea, já que ao tentar combater os agentes infecciosos é fundamental balancear as células inflamatórias e mediadores para ativar ou inibir a reação inflamatória, já que a mesma acaba destruindo tecidos considerados saudáveis, que circundam o ápice dental (KIRCHHOFF et al., 2013).

O combate à PA crônica e o controle da doença é parcialmente concedido à liberação de pró e anti-inflamatórios citocinas (que também agem em funções pleiotrópicas), como interleucinas (ILs), fator de necrose tumoral (TNF) e interferon (IFN) (STASHENKO, 1990). Na discussão do presente trabalho serão abordados estudos clínicos que comprovam a correlação do perfil inflamatório do T *helper* (Th) e seu papel na interação entre PA e DM. A literatura ainda é relativamente escassa quanto a estudos relacionados à progressão da PA, porém fica evidente o papel dos linfócitos T e seus produtos de secreção, células presentes no infiltrado inflamatório da PA, juntamente com plasmócitos e macrófagos, no controle do desenvolvimento da doença (KIRCHHOFF et al., 2013).

O tratamento mais preconizado atualmente para eliminar a PA em fase não cirurgia é o tratamento endodôntico, ou o retratamento dependendo do caso. Ao obturar o canal radicular em limite cimento-dentina-canal (CDC) adequado, após sessões de limpeza e medicação do mesmo, promove-se uma vedação que impede a chegada de substâncias nutritivas para os microrganismos que se proliferaram naquele local, os quais acabam sofrendo morte celular (CAMPOS, 2018).



FIGURA 1 - No incisivo central direito a Metamorfose e Cálculo da Polpa caracteriza-se pela obliteração da câmara pulpar e estreitamento do canal radicular com apagamento dos seus limites pulpares. No incisivo central esquerdo a câmara pulpar e canal radicular estão com seus limites preservados, mas nota-se lesão periapical crônica, indicando necrose pulpar asséptica. Ambas as situações indicam história anterior de traumatismo dentário, reforçada pelas fraturas coronárias e relato de acidente por parte do paciente.

FIGURA 1: ILUSTRAÇÃO DE LESÃO PERIRRADICULAR EM INCISIVO CENTRAL SUPERIOR ESQUERDO. Fonte: Consolaro (2007).

2.2 DIABETES MELLITUS

DM é um dos distúrbios metabólicos que mais atinge os pacientes odontológicos (FERREIRA, 2014). Tal desordem constitui atualmente uma das principais patologias que acometem pacientes do mundo todo, tanto relacionada ao número de pessoas afetadas, quanto ao alto capital injetado por parte do governo para a prevenção e combate às complicações que englobam essa disfunção, sendo classificada como a quarta causa de morte no Brasil (PACE et al., 2006).

O DM é uma doença endócrina, de etiologia múltipla, caracterizada por hiperglicemia crônica, com desordens no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, causando falha na secreção ou na ação da insulina (FERREIRA, 2014). Em pessoas não portadoras de DM o pâncreas endócrino, através de células denominadas ilhotas de Langerhans ou ilhotas pancreáticas, elabora e secreta hormônios insulina (secretados por células β) e glucagon (secretados por células α), agentes reguladores do metabolismo de açúcar no sangue (GROSS, 2002).

Em pacientes portadores de DM o pâncreas endócrino não tem a capacidade de produzir insulina suficiente para o controle metabólico, já que esse hormônio é responsável pela diminuição de açúcar no sangue ao promover a entrada de glicose, ácidos graxos e aminoácidos e nas células ou então a incapacidade do organismo de utilizar de forma eficaz a insulina que as ilhotas de Langerhans produzem (MAROTTA, 2012).

O diagnóstico do DM é feito através de exames laboratoriais, os mais comumente utilizados são: A) Glicemia de jejum: nível de Glicemia de jejum glicose sanguínea após um jejum de 8 a 12 horas B) Teste oral de tolerância à glicose (TTG-75g). O paciente recebe uma carga de 75g de glicose, em jejum, e a glicemia é medida antes e 120 minutos após a ingestão C) Glicemia casual: Glicemia casual: tomada sem Glicemia casual: padronização do tempo desde a última refeição (BRASIL, 2001). Para que o diagnóstico seja estabelecido em adultos fora da gravidez, os valores devem ser confirmados em um dia subsequente, por qualquer um dos critérios descritos (FERREIRA, 2014). Quando o resultado da glicemia em jejum situa-se entre 110-125mg/dL, o indivíduo apresenta glicemia de jejum alterada, podendo solicitar a avaliação por TTG-75g em 2 horas, já em casos de pacientes com alto risco de diabetes, a solicitação do exame pode ser feita mesmo quando a glicemia em jejum encontra-se em

normalidade (BRASIL, 2001).

Ao promover a hiperglicemia crônica, o DM associa-se a disfunções fisiológicas do organismo como por exemplo complicações essencialmente a nível renal, ocular, nervos periféricos e vasos sanguíneos (BORGES, 2010)

Em relação às manifestações orais podemos citar: xerostomia, paladar e sialose deficiente, atinge a progressão da doença cárie, doença periodontal, lesões de tecidos moles e infecções fúngicas, também pode representar um parâmetro negativo quanto a cicatrização de lesões periapicais ocasionadas por infecções endodônticas (MANFREDI, 2004). Ademais, a literatura comprova através de estudos clínicos utilizando ratos de laboratórios, a redução na contagem de leucócitos, migração de poli-células morfonucleares, e um aumento na taxa de detecção de bactérias anaeróbias na polpa dentária de ratos diabéticos (IWAMA et al., 2006; IWAMA et al., 2003)

Constatou-se diferença no ritmo circadiano de sensibilidade pulpar quando comparada à ratos não diabéticos, e à vascularização prejudicada pelo DM pode interferir na nutrição do tecido, dificultando o reparo e criando um ambiente propício para a proliferação de microrganismos anaeróbicos (BENDER, 2003).

Com o intuito de facilitar o diagnóstico e acelerar o tratamento, o diabetes mellitus recebeu uma classificação, de acordo com as diretrizes nacionais e internacionais, a qual o divide em quatro categorias: DM 1, DM2, diabete gestacional e outros subtipos (MARASCHIN et al., 2010).

DM1 é caracterizada pela destruição de células beta pancreáticas, ocasionando a falha na produção de insulina, ou seja, pacientes portadores de DM1 não possuem, ou possuem escassamente, a produção do hormônio insulina, gerando um alto nível de glicose no sangue (NEGRATO; TARZIA, 2010).

É mais prevalente em crianças e adolescentes, porém pode acometer adultos de forma mais traiçoeira, no geral, se manifesta até os 20 anos de idade. Pacientes com esse tipo de diabetes necessariamente dependem da administração de insulina diária. Além da insulino terapia, outras estratégias terapêuticas são empregadas para esse paciente, como a orientação alimentar, informações sobre a doença, a habilidade de auto aplicação da insulina e o automonitorização da glicemia, a manutenção da atividade física regular e o apoio psicossocial, são considerados de suma importância devido à mudança de total nos hábitos e a faixa etária que acomete (NEGRATO; TARZIA, 2010).

DM2 é o mais comum atualmente, é definido pelo bloqueio do organismo à ação da insulina, tornando o indivíduo resistente à ação do hormônio, o que faz com que o pâncreas reaja produzindo mais insulina e associando ao desenvolvimento de hiperglicemia e hiperinsulinemia causado por falha do metabolismo da glicose na corrente sanguínea (FERREIRA, 2014). O tratamento vai variar de acordo com a gravidade mas pode ser controlado com hábitos alimentares saudáveis ou em casos mais graves, uso de insulina e intervenção farmacológica (MARASCHIN et al., 2010).

Já o DM gestacional é caracterizado pela redução da tolerância à glicose, independente do grau, sendo que o início ou a detecção da mesma ocorreu durante a gravidez. O organismo da mulher se adapta hormonalmente para promover o desenvolvimento do feto, a placenta produz hormônios que reduzem a ação da insulina, e o pâncreas materno trabalha para produzir mais insulina e compensar essa resistência, porém em algumas mulheres esse processo não ocorre, fazendo com que elas desenvolvam hiperglicemia gestacional, expondo o feto a altas taxas de glicose levando ao risco de macrosomia fetal, hipoglicemia neonatal, obesidade e/ou diabetes e complicações no parto. “Outros subtipos de DM” é uma categoria criada para englobar os subtipos que diferenciam dos citados acima mas não receberam, até a última

atualização das classificações de DM, uma categoria individual devido a prevalência restrita. É passível de destaque nesta categoria o *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY), que afeta pacientes com menos de 25 anos, não caracterizados como obesos, mas apresentando defeito na secreção de insulina, sem provocar dependência, trazendo herança autossômica dominante, ou seja, acomete gerações daquela família (CAMPAGNOLO, 2005).

2.3 CORRELAÇÃO ENTRE PERIODONTITE APICAL E DIABETES MELLITUS

A relação entre DM e PA crônica ainda não está bem definida na bibliografia mundial, estudos clínicos e revisões de literatura defendem algumas teorias, porém é necessário o aprofundamento científico dentro do assunto. A hiperglicemia, resultado do desenvolvimento do DM, abrange atualmente a principal relação entre as duas patologias, sendo o principal fator a influência da mesma perante os tecidos pulpaes (CATANZARO et al., 2006; BENDER; BENDER 2003).

Em pacientes diabéticos a circulação colateral é comprometida causando aumento do risco de desenvolvimento da necrose causada por isquemia, além disso, a redução na concentração de colágeno, aumento da espessura da membrana basal dos vasos sanguíneos, angiopatia, maior frequência de calcificações e inflamação da túnica interna de artérias são alterações que podem ser citadas nestas condições (LEITE et al., 2008; CATANZARO et al., 2006; BENDER; BENDER 2003).

Um dos fatores principais decorrentes dessas alterações é diminuição da tensão de oxigênio, que diminui a circulação sanguínea e conseqüentemente afeta o recrutamento da defesa celular ao impedir ou dificultar a chegada das células de defesa até a lesão. Essa alteração no nível de oxigênio e falta de células de defesa promove um aumento no número de bactérias, fazendo com que a necrose pulpar aconteça em uma progressão maior do que em relação a pacientes normosistêmicos, e as bactérias sejam transportadas pela corrente sanguínea através da bacteremia transitória, levando ao processo de anacorese (BENDER; BENDER, 2003).

O aumento da glicose no sangue também pode ser relacionado com a inibição da função dos macrófagos, a quimiotaxia, fagocitose e a morte bacteriana, resultando num estado inflamatório que prejudica a proliferação celular e a cicatrização de feridas, funções essenciais para o restabelecimento da polpa (GARBER et al., 2009).

Produtos de glicação avançada (AGEs) são produtos formados por meio da reação de glicação não enzimática de escurecimento, também conhecida como reação de Maillard, na qual as proteínas, incluindo o colágeno, tornam-se irreversivelmente glicosiladas, levando a formação endógena de AGEs que envolve mecanismos do “estresse carbonílico”, em que a oxidação de lipídios ou de açúcares gera compostos dicarbonílicos intermediários altamente reativos.

Durante algumas das reações que levam à formação de AGEs são geradas espécies reativas do oxigênio, levando ao estresse oxidativo e com conseqüente danos estruturais e funcionais às macromoléculas (MEALEY; OATES, 2006). Em pacientes diabéticos há uma resposta alterada do indivíduo à infecção, o acúmulo de AGEs, produzindo devido a prolongada condição alta da glicose no organismo, que gera uma resposta inflamatória exacerbada e promovendo maior reabsorção óssea e redução das atividades de formação óssea (LIU et al., 2006)

As bactérias gram negativas anaeróbicas, causadoras da PA, possuem em sua membrana exterior uma molécula chamada Lipopolissacarídeo (LPS), caracterizada por ser uma endotoxina que provoca a ativação do sistema imune, ou seja, quando os macrófagos, monócitos, células dendríticas e linfócitos B que entram em contato com um LPS é provocada uma resposta inflamatória, conseqüentemente regulando a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF e prostaglandinas) no local, as quais migram para a

circulação sanguínea e inter-relacionam-se com os ácidos graxos livres e AGEs, específico da DM (DOYLE et al., 2007). Nesses pacientes, a ativação das vias inflamatórias das células (monócitos e macrófagos, células endoteliais, adipócitos, hepatócitos e células musculares) pode alterar o controle metabólico, ao gerar um crescimento da resistência geral à insulina e aumento da glicose no sangue decorrente da reação inflamatória local, prejudicando o estado metabólico (BENDER; BENDER 2003).

No interior do exsudato inflamatório de pacientes normo sistêmicos estão presentes citocinas que atuam no processo de remodelação óssea, principalmente nas células osteoclásticas (TAKAHASHI, 1998). Estudos relatam que, em pacientes portadores de DM, a hiperglicemia atua sob a remodelação óssea através dos altos níveis de glicose na resposta inflamatória que possivelmente estão ligados com a a redução de IL-4 e osteoprogenitoras (DUARTE et al., 2012). Ou seja, a hiperglicemia afeta a produção de osteoblastos, diminuindo-os, e influenciando a secreção específica da matriz óssea (DIENELT; ZUR NIEDEN, 2011; WITTRANT et al., 2008). Outro estudo mostra que o fator complicante neste processo é o número de células ativas no processo e não a capacidade individual das mesmas, por tanto, defende que há baixa proliferação de osteoblastos primários pode representar a relação entre as duas patologias, PA e DM (ZHEN et al., 2010). Outra teoria é que a hiperglicemia regula positivamente a produção de osteoclasto, que associada a baixa proliferação de osteoblastos primários, pode explicar a progressão acelerada de reabsorção óssea em pacientes diabéticos com lesão perirradicular decorrente de problemas endodônticos. (DIENELT; ZUE NIEDEN, 2011)

Outros fatores bastante discutido é o sucesso do tratamento endodôntico, constatado, clínica e radiograficamente em pacientes diabéticos (ARYA, 2017). O tratamento endodôntico visa a eliminação das bactérias do canal radicular para beneficiar a cicatrização, porém já foi comprovado que não é possível realizar a remoção total das bactérias só com o processo de preparo químico-mecânico, mas é possível minimizá-las, controlando rigidamente a infecção (ALLARD et al., 1987).

No geral, é feito o controle das bactérias e o sistema imune responde reagindo a lesão, porém em pacientes com sistema imune comprometido, como é o caso dos pacientes diabéticos, o organismo não responde adequadamente ao processo de cicatrização, aumentando a responsabilidade do clínico quanto minimização bacteriana (CHANDRA, 2009). Estudos mostram que o paciente diabético controlado reage positivamente ao tratamento endodôntico, principalmente quando comparado a pacientes diabéticos descompensados e a redução da lesão periapical sofreu uma redução de 74% em paciente com nível de glicose normal contra 48% em pacientes com alto índice glicêmico (CHERASKIN et al., 1968). Outro estudo utilizando animais roedores diabéticos versus animais roedores saudáveis (controle) mostrou que os ratos com alto nível de glicose sanguínea, ao serem expostos a lesões endodônticas, atingiram a necrose pulpar e a reabsorção óssea no tecido alveolar mais rapidamente que os ratos controle.

Portanto, conclui-se neste estudo que o sistema imune deficiente de pacientes diabéticos causam a maior gravidade nos casos de lesões endodônticas, promovendo a progressão acelerada da PA (IWAMA et al., 2003). Há muito tempo faz-se a associação da doença periodontal (DP) com a DM e também sabe-se da intensa correlação entre a PA e a DP, sendo um dos principais fatores relacionados à perda dentária (ROTSTEIN et al. 2017).

Entretanto, alguns estudos relataram a forte prevalência da PA independente da DP, em paciente DM (SANZ et al., 2018). Alguns fatores podem argumentar o impacto do DM no canal radicular com lesão endodôntica, e o fato de que esses pacientes têm maior tendência a perda de dentes obturados com relação aos demais pacientes, entre esses fatores podemos citar a intensa associação do DM com a doença periodontal, sendo diretamente relacionada a PA e a

perda de elementos, predisposição do paciente diabéticos à inflamação crônica, pobre resposta imunológica deixando-os suscetíveis à infecções, falha na deposição óssea, atraso na cicatrização e menor capacidade de reparo do tecido (CABANILLAS-BALSERA et al., 2019; SEGURA-EGEA et al., 2016). Em resumo, o fluxograma abaixo exemplifica o mecanismo da correlação do DM na polpa dentária de pacientes com hiperglicemia que desenvolveram lesão perirradicular.

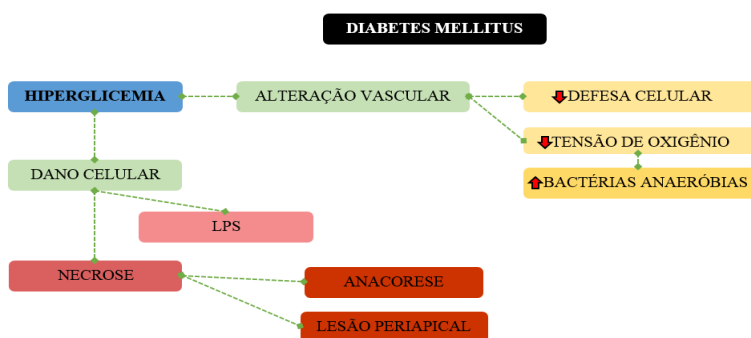


FIGURA 2: FLUXOGRAMA DO IMPACTO DO DIABETES MELLITUS NO CANAL RADICULAR.

Fonte: Lima (2013)

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática dos estudos publicados nos bancos de dados (PubMed, SciELO e Google Acadêmico) nos últimos anos. Foram utilizados como palavras-chave para escolha dos estudos os termos (Diabetes Mellitus, Hiperglicemia, Endodontia, Periodontite Apical)

4 DISCUSSÃO

No presente, o DM é uma das patologias crônicas com maior prevalência em todo mundo, é complexa, progressiva e debilitante, e até o momento, sem cura. Pacientes diabéticos são suscetíveis à insuficiência vascular, inflamação crônica, redução da capacidade de reparo dos tecidos, deficiência na deposição óssea, atraso na cicatrização, resposta imunológica prejudicada suscetibilizando à infecção e associação com a doença periodontal, que por sua vez, possui forte relação com a PA e supressão de elementos dentais. Além disso, o controle inadequado da glicemia neste pacientes, pode induzir à infecções orais, como a da polpa dental. (CABANILLAS-BALSERA et al., 2019; SEGURA-EGEA et al., 2016; LIMA et al., 2013) Em 1963, Bender et al., dava início a estudos com a hipótese da relação entre esta desordem sistêmica e a PA. Evidências científicas comprovam a existência da referida associação, entretanto, ainda há escassez de dados para definição de uma associação clara, concisa e confiável. Fazendo se necessário, trazer à luz da comunidade científica alguns esclarecimentos, para elaboração de protocolos de tratamento específicos, mais eficazes e maior previsibilidade ao tratamento e prognóstico.

Indivíduos diabéticos descompensados predispõem a aumento das lesões endodônticas e periapicais, ainda que em situação crônica (FOUAD, 2003). Considerando também que a presença da PA nesses pacientes influencia negativamente seu controle metabólico, demonstrando uma interferência nessa patologia (LIMA et al., 2013). Entretanto, pouco se sabe

ainda sobre a microbiologia e os diferentes fatores de virulência dos patógenos envolvidos na infecção e via inflamatória do hospedeiro.

Analisando a prevalência de lesões periapicais, foi observada significativa associação com o perfil hiperglicêmico do paciente (FERREIRA et al., 2014; SEGURA-EGEA et al., 2016).

Em um estudo de coorte retrospectivo, foi analisada, mediante radiografia periapical e tomando como base o índice PAI, a incidência de PAC em 70 pacientes com e sem DM, onde (81,3%) dos pacientes diabéticos tinham pelo menos um dente com a lesão, em detrimento aos controles (58%). Foi observado também que o número de dentes no diabético era menor que nos pacientes saudáveis. Tais descobertas vinculam o paciente, principalmente o descompensado, à perdas dentárias devidas à alta incidência de cáries e maior gravidade de lesões endodônticas e periapicais. Mediante o exposto, os autores concluíram existir associação complementar (SEGURA-EGEA et al., 2005).

Ferreira et al. (2014) seguindo um contexto próximo, avaliou também a prevalência de lesões endodônticas em indivíduos diabéticos e não diabéticos, avaliando 80 pacientes por meio de prontuários e banco radiográfico, comparando as lesões com o tempo de tratamento e se havia lesão antes da endodontia. Divididos em 2 grupos, 40 diabéticos tipo 2, não considerando seu controle glicêmico. E 40 não diabéticos. Pacientes com menos de 7 elementos foram excluídos, evitando a influência da Periodontite em seus resultados. Foi utilizado o índice PAI. Em comparação, grupo diabético e não diabético, consecutivamente, obtiveram lesão endodôntica em pelo menos 1 dente (90%) x (52,2%), analisando dentes obturados, (77,5%) contra (40%) possuíam ao menos um elemento tratado. Concluindo que esses pacientes DM2 apresentaram maior prevalência de lesões periapicais. Digno de ressalva, o estudo não levou em consideração a qualidade do tratamento endodôntico e vedação coronária, já apontados como fatores que influenciam na regressão de lesões periapicais, conseqüentemente no sucesso ou insucesso do tratamento (PERSOON; OZOK, 2017). Outra limitação seria não considerar o estado do controle glicêmico dos diabéticos. Considerando que diabéticos compensados, podem ser comparados à indivíduos saudáveis (VERNILLO, 2003). Contudo, trata-se de uma limitação sem solução, devido à questões éticas, não se pode submeter esses pacientes à um descontrole metabólico, prejudicando-os, para fins científicos. (MACHADO et al., 2017)

Através da análise de diversos estudos, em que pacientes com DM possuem uma vertente mais complexa e maior comprometimento de patologias inflamatórias locais, como a PA, observando-se maior prevalência, maiores lesões osteolíticas periapicais, probabilidade aumentada de infecções periapicais assintomáticas e prejuízo ou interrupção do reparo perirradicular, influenciando na cicatrização e cura periapical (SEGURA-EGEA et al., 2016, 2012, LIMA et al., 2013)

Astolphi et al. (2013) estudou o efeito de lesões periapicais na sinalização à insulina em roedores, e concluiu que tais lesões podem ocasionar alterações na sinalização e sensibilidade à insulina, aumentando a resistência à mesma pelo organismo. Provavelmente pela elevação de mediadores inflamatórios, como o TNF.

A ativação vias inflamatórias na PAC podem promover um aumento na resistência geral à insulina alterando negativamente o controle metabólico desses pacientes (SEGURA-EGEA et al., 2014; 2013; BENDER; BENDER, 2003)

Schulze et al. (2007) em relato de caso, indicou maior requisição de insulina pelo organismo em combinação a inflamações endoperiodontais; todavia, após intervenção endodôntica a necessidade e sensibilidade à insulina expressaram significativa melhora. Destacando-se a importância da prevenção e tratamento das patologias inflamatórias locais, que de forma análoga à obesidade, possuem relação recíproca com a DM.

Considerando as limitações levantadas, a maior parte da literatura atual aponta a existência de

uma correlação bilateral entre o DM e PA, com maior prevalência e progressão da infecção causando sequelas na cicatrização e cura dos tecidos pulpare e periapicais, conseqüentemente aumentando a taxa de insucessos endodônticos.

Além de orientar e promover a saúde geral do indivíduo, com atendimento multidisciplinar, o cirurgião dentista deve estar ciente da correlação dessas patologias, atentando à sinais e sintomas do DM, tanto sistêmicos, como orais, tendo mais responsabilidade no decorrer do tratamento e preservação desses pacientes. O atendimento do indivíduo diabético na clínica endodôntica diária necessita, portanto, do clínico o conhecimento da sua patogênese e implicações no tratamento e preservação desses casos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O nível de evidência atual à associação entre o DM e PA ainda é baixo, porém os estudos existentes sugerem a visão de que há uma relação cruzada e recíproca entre ambas as patologias, no qual o DM atua como fator de risco modificador para PA, aumentando sua prevalência e interferindo negativamente na cicatrização e prognóstico do tratamento endodôntico. Contudo, tal associação ainda não se mostra totalmente clara e concisa, sendo oportuno novos estudos principalmente em modelos humanos, estudos longitudinais e ensaios clínicos randomizados, buscando esclarecer as lacunas ainda existentes.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARYA, S.; DUHAN, J.; TEWARI, S.; SANGWAN, P.; GHALAUT, V.; AGGARWA, S. Healing of apical periodontitis after nonsurgical treatment in patients with type 2 diabetes. **J Endod**, v. 43, p. 1623-1627, 2017.
- ALLARD, U; PALMQVIST, S. A radiographic survey of periapical conditions in elderly people in a Swedish county population. **Endodontia e Traumatologia Dentária**, v.2, p. 103-108, 1986.
- ASTOLPHI, R.D.; CURBETE, M.M.; COLOMBO, N.H.; SHIRAKASHI D.J.; CHIBA, F.Y.; PRIETO, A.K.C.; CINTRA, L.T.A.; BOMFIM, S.R.M.; ERVOLINO, E.; SUMIDA, D.H.. Periapical Lesions Decrease Insulin Signal and Cause Insulin Resistance. **Journal of Endodontics**, v. 39, n. 5, p. 648-652, 2013.
- AMERICAN Association of Endodontists. Endodontics: colleagues for excellence. Chicago: **AAE Foundation**; 2013.
- BOAVIDA, J.M.; ALMEIDA, J.F.; DUARTE, J.S.; DUARTE, R.; FERREIRA, H.; GUERRA, F. Diabetes: Factos e Números. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. **Sociedade Portuguesa de Diabetologia**, 2011.
- BARROS, D.S.; SOUZA, A.S. Tratamento Endodôntico em Única e Múltipla Sessões: avaliação dos critérios para sua determinação após entrevistas com parte dos Endodontistas Clínicos (Em Goiânia/GO). **RGO**, v. 51, n. 4, p. 329-334, 2003.
- BENDER, I.B.; BENDER, A.B. Diabetes mellitus and the dental pulp. **J Endod**, v. 29, p. 383-389, 2003.



<http://ensaios.usf.edu.br>

BORGES, A.; PEDRO, F.; SEGUNDO, A.; VOLPATO, L.; CRUZ-FILHO, A.; BARATTO-FILHO, F. Tratamento endodôntico de pacientes diabéticos: um relato de caso clínico. **Perspect Oral Sci.** v. 2, p. 37-42, 2010.

CAMPOS, C.N.; CAMPOS, A.O.; BELLEI, M.C. Tecnologia a serviço da Endodontia: avanços no diagnóstico e tratamento de canais radiculares. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 44, n. 1, p. 55-61, 2018

CAMPAGNOLO, N.; DALLAPICOLA, P.F.; MURUSSI, N.; CANANI, L.H.; GROSS, J.L.; SILVEIRO, S.P. Aspectos clínicos e moleculares do Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, v. 24, p. 51-59, 2005.

CATANZARO, O.; DZIUBECKI D.; LAURIA, L.C.; CERON, C.M.; RODRIGUEZ, R.R. Diabetes and its effects on dental pulp. **Diary of Oral Science**, v.48, p. 195-199, 2006.

CHANDRA, T., DAS R.; DATTA A.G. Role of the thyroid gland in peroxidase and iodination enzymes of the submaxillary gland. **Eur J Biochem**, v. 72, p. 259-63, 1977.

CHERASKIN, E; RINGS DORF W.M. Jr. The biology of the endodontic patient. 3. Variability in periapical healing and blood glucose. **Journal of Oral Medicine**, v. 23, p. 87-90, 1968.

COHEN, S.; HARGREAVES, K.M. pathways of the pulp. 10^a ed. **Philadelphia: Mosby Inc**; 2011.

CONSOLARO, A.; BERNARDINI, V.R. Metamorfose cálcica da polpa e necrose pulpar asséptica no planejamento ortodôntico. **Rev Dent Press Ortodo. Ortop Facial**, v. 12, n. 6, p. 21-23, 2007.

DE BRITO, A.N.M.; MACEDO, J.L.; DE LIMA S.C.; DE OLIVEIRA, J.V.F.; BRITO, F.N.M.; PINHEIRO, A.O.; COSTA, P.V.C.; SILVA, D.J.S. Eficácia do tratamento dietoterápico para pacientes com diabetes mellitus. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 1, p. 10, 2020.

DIENELT A, ZUR NIEDEN NI. Hyperglycemia Impairs Skeletogenesis from Embryonic Stem Cells by Affecting Osteoblast and Osteoclast Differentiation. **Stem Cells and Development**, v. 20, n. 3, p. 465-474, 2011.

DOYLE, S.L.; HODGES, J.S.; PESUN, I.J.; BAISDEN, M.K.; BOWLES, W.R. Factors Affecting Outcomes for Single-Tooth Implants and Endodontic Restorations. **Journal of Endodontics**, v. 33, n. 4, p. 399-402, 2007.

DUARTE, P.M.; MIRANDA, T.S.; LIMA, J.A.; GONÇALVES, T.E.D.; SANTOS, V.R.; BASTOS, M.F.; RIBEIRO, F.V. Expression of Immune-Inflammatory Markers in Sites of Chronic Periodontitis in Patients With Type 2 Diabetes. **Journal of Periodontology**, v. 83, n. 4, p. 426-434, 2012.



<http://ensaios.usf.edu.br>

FERREIRA, C.M.; GOMES, F.A.; UCHOA, C.C. Prevalência de lesão endodôntica em pacientes diabéticos. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**; v. 27, n. 2, p.163-168, 2014.

FERREIRA, M.M.; CARRILHO, E.; CARRILHO, F. Diabetes Mellitus e sua Influência no Sucesso do Tratamento Endodôntico: Um Estudo Clínico Retrospectivo. **Med Port**, v. 27, n. 1 p. 15-22, 2014.

FOUAD A. Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections. **J Dent Educ**, v. 67, p. 459-466, 2003.

GARBER, S.E.; SHABAHANG, S.; ESCHER, A.P.; TORABINEJAD, M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. **Journal of Endodontics**, v. 35, n. 1, p. 60-62, 2009.

GROSS, J.L.; SILVEIRO, S.P.; CAMARGO, J.L.; REICHELT, A.L.; AZEVEDO, M.J. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 1, 2002.

IWAMA, A.; NISHIGAKI, N.; IMAIZUMI, I.; SHIBATA, N.; YAMASAKI, M.; NAKAMURA, H.; KAMEYAMA, Y.; KAPILA, Y. The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. **Journal of Dental Research**, v. 82, n. 4, p. 322-325, 2003.

IWAMA, A.; MORIMOTO, T.K.; TSUJI, M.; NAKAMURA, K.; HIGUCHI, N.; IMAIZUMI, I.; SHIBATA, N.; YAMASAKI, M.; NAKAMURA, H. Increased number of anaerobic bacteria in the infected root canal in type 2 diabetic rats. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 101, n. 5, p. 681-686, 2006.

KIRCHHOFF, A.L.; VIAPIANA, R.; RIBEIRO, R.G. Repercussões periapicais em dentes com necrose pulpar. **RGO - Rev Gaúcha Odontol**, v. 61, p. 469-475, 2013.

LEITE, M.; GANZERLA, E.; MARQUES, M.; NICOLAU, J. Diabetes induces metabolic alterations in dental pulp. **J Endod**, v. 34, p. 1211-1214, 2008.

LEVIN, L.G.; LAW, A.S.; HOLLAND, G.R.; ABBOTT, P.V.; RODA, R.S. Identify and define all diagnostic terms for pulpal health and disease states. **J Endod**, 2009.

LIMA, S.M.F.; GRISI, D.C.; KOGAWA, E.M.; FRANCO, O.L.; PEIXOTO, V.C.; GONÇALVES-JUNIOR, J.F.; ARRUDA, M.P.; REZENDE, T.M.B. Diabetes mellitus e doença inflamatória pulpar e periapical: uma revisão. **International Endodontic Journal**, v. 46, p. 700-709, 2013.

LÓPEZ-LÓPEZ, J.; JANÉ-SALAS, E.; ESTRUGO-DEVESA, A.; VELASCO-ORTEGA, E.; MARTIN-GONZÁLEZ, J.; SEGURA-EGEA, J. Periapical and endodontic status of type 2



<http://ensaios.usf.edu.br>

diabetic patients in Catalonia, Spain: A cross-sectional study. **J Endod**, v. 37, p. 598-601, 2011.

LIU, R.; BAL, H.S.; DESTA, T.; KROTHAPALLI, N.; ALYASSI, M.; LUAN, Q.; GRAVES, D.T. Diabetes Enhances Periodontal Bone Loss through Enhanced Resorption and Diminished Bone Formation. **J Dent Res**, v. 85, n. 6, p. 510-514, 2006.

MARASCHIN, J.F.; MURUSSI, N.; WITTER, V.; SILVEIRO, S.P. Classificação do diabetes melito. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 2, p. 40-46, 2010.

MEALEY, B.L.; OATES, T.W. Diabetes mellitus and periodontal diseases. **J Periodontol**, v. 77, p. 1289-303, 2006.

MENDES, L.N.; TEIXEIRA, M.S.; MICHELON, C.; BELLO, M.C. Association between apical periodontitis and diabetes mellitus: a literature review. **RFO-UPF**, Passo Fundo, v. 24, n. 1, p. 58-66, 2019.

MANFREDI, M. Atualização sobre diabetes mellitus e doenças bucais relacionadas. **Oral Dis**, v. 10, p. 187-200, 200.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus: hipertensão arterial e diabetes mellitus. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

MAROTTA, P.; FONTES, T.; ARMADA, L.; LIMA, K.; RÔÇAS, I.; SIQUEIRA, J. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. **J Endod**, v. 38, p. 297-300, 2012.

NEGRATO, C.A.; TARZIA, O. Buccal alterations in diabetes mellitus. **Diabetol Metab Syndr**, v. 2. p. 3, 2010.

PACE, A E; NUNES, P D; OCHOA-VIGO, K. O conhecimento dos familiares acerca da problemática do portador de diabetes mellitus. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 11, n. 3, p. 312-319, 2003.

PUERARI, R.S.; MACHADO, I.H.; VINHOLES, J.I.A.M. Relato de caso clínico: granuloma periapical. **Revista de divulgação científica da UBRAS Torres**, v. 12, n. 2, 2016.

PERSOON, F.; OZOK, A.R. Definitions and epidemiology of endodontic infections. **Curr Oral Health Rep**, v. 4, p. 278-285, 2017.

ROTSTEIN, I. Interaction between endodontics and periodontics. **Periodontol 2000**, v. 74, p. 11-39, 2017.



<http://ensaios.usf.edu.br>

RÔÇAS, I.N.; HÜLSMANN, M.; SIQUEIRA, J.F. Microorganisms in Root Canal-treated Teeth from a German Population, **Journal of Endodontics**, v.34, n. 8, p. 926-931, 2008.

SANDBERG, G.; SUNDBERG, H.; FJELLSTROM, C.; WIKBLAD, K. Type 2 Diabetes and oral health - a comparison between diabetic and non-diabetic subjects. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 50, p. 27-34, 2000.

SILVA, F.W.G.P.; QUEIROZ, A.M.; DÍAZ-SERRANO, K.V.; SILVA, L.A.B.; ITO, I.Y. Reação inflamatória periapical: repercussões sistêmicas. **Odontologia Clínico-Científica**, v. 9, n. 4, p. 299-302, 2010.

SIQUEIRA J.F. Microbiology of apical periodontitis. **Essential endodontology**, ed. 2, p. 135, 2008.

STASHENKO P. O papel das citocinas imunes na patogênese das lesões periapicais. **Endod Dent Traumatol**, v. 6, p. 86-89, 1990.

SIQUEIRA, J.F.Jr. Microbiology of apical periodontitis. In: Ørstavik D, Pitt Ford, (eds). **Essential Endodontology**. 2nd. Oxford. UK: Blackwell Munksgaard, v. 5, p. 135-196, 2008.

SCHULZE, A.; SCHONAUER, M.; BUSSE, M. Sudden Improvement of Insulin Sensitivity Related to an Endodontic Treatment. **Journal of Periodontology**, v. 78, n.12, p. 2380-2384, 2007.

SEGURA-EGEA, J.J.; JIMÉNEZ-PINZÓN, A.; RÍOS-SANTOS, J.V.; VELASCO-ORTEGA, E.; CISNEROS-CABELLO, R; POYATO-FERRERA, M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. **International Endodontic Journal**, v. 38, p. 564-569, 2005.

SEGURA EGEA, J.J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; SÁNCHEZ DOMÍNGUEZ, B.; JIMÉNEZ, M.M; MÁRQUEZ; J.J.S.; DELGADO, M.L.T. Respuesta inmune innata pulpar frente a la cárie: mecanismos efetores. **Endodoncia**, v. 32, p. 85-96, 2014.

SEGURA-EGEA, J.J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; CABANILLAS-BALSERA, D.; FOUAD, A.F.; VELASCO-ORTEGA, E.; LÓPEZ-LÓPEZ, J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. **Clin Oral Investig**, v. 20, n. 6, p. 1133-1141, 2016.

SEGURA-EGEA, J.J.; CASTELLANOS-COSANO, L.; MACHUCA, G.; LÓPEZ-LÓPEZ, J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; VELASCO-ORTEGA, E.; SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ, B.; LÓPEZ-FRÍAS, F.J. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 17, n. 2. P. e356-e361, 2012.

SEGURA EGEA, J.J.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J.; CASTELLANOS-COSANO, L.; MILAGROS, M.J.; STAMBOLSKY, C. Respuesta imune pulpar frente a la caries:



<http://ensaios.usf.edu.br>

mecanismos de reconhecimento inespecífico de antígenos bacterianos. **Endodontia**, v. 31, p. 84-90, 2013.

TAKAHASHI, K. Microbiological, pathological, inflammatory, immunological and molecular biological aspects of periradicular disease. **International Endodontic Journal**, v. 31, n. 5, p. 311–325, 1998.

TIBÚRCIO-MACHADO, C.D.; BELLO, M.C.; MAIER J.; WOLLE, C.F.; BIER, C.A. Influence of diabetes on the development of apical periodontitis: a critical review of the literature of studies in humans. **Journal of Endodontics**, v.43, n. 3, p. 370-376, 2017.

VERNILLO, AT. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. **JADA**, v.134. n. 1, p. 24-33, 2003.

WITTRANT Y, GORIN Y, WOODRUFF K ET AL. High d(+)glucose concentration inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis. **Bone**, v. 42, n. 6, p. 1122-1130, 2008.

ZHEN, D.; CHEN, Y.; TANG, X. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. **Journal of Diabetes and Its Complications**, v.24, p. 334-344, 2010.

Publicado em 24/02/22