

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL

ÁREA DO CONHECIMENTO DA VIDA

CARINA APARECIDA DE CHAVES SOARES

MARINA CALDAS POLETTO

**PERIODONTITE APICAL E DIABETES MELLITUS – INFLUÊNCIA DE UMA
CONDIÇÃO SOBRE A OUTRA: REVISÃO DE LITERATURA**

CAXIAS DO SUL

2021

CARINA APARECIDA DE CHAVES SOARES

MARINA CALDAS POLETTO

**PERIODONTITE APICAL E DIABETES MELLITUS – INFLUÊNCIA DE UMA
CONDIÇÃO SOBRE A OUTRA: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso
submetido à Universidade de Caxias do
Sul como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Odontologia

Orientadora: Dra. Fabiana Vieira Vier
Pelisser

CARINA APARECIDA DE CHAVES SOARES

MARINA CALDAS POLETTO

**PERIODONTITE APICAL E DIABETES MELLITUS – INFLUÊNCIA DE UMA
CONDIÇÃO SOBRE A OUTRA: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso
submetido à Universidade de Caxias do
Sul como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Odontologia

Aprovado em: ____/____/2021.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Fabiana Vieira Vier Pelisser
Universidade de Caxias do Sul

Profa. Me. Luciana Benfica Abrão
Universidade de Caxias do Sul

Profa. Me. Érica Pozo Mautone
Professora Convidada

Dedico este trabalho primeiramente à minha filha Eduarda, que é meu combustível para continuar buscando o melhor, sempre compreende minha ausência e me acompanha lado a lado. Dedico à minha mãe Fernanda, que sempre acreditou que todos nossos sonhos são alcançáveis e lutou junto comigo para que eu pudesse realizá-los. Dedico ao meu companheiro de longa data Rodrigo, que me incentivou do início ao fim nesse processo e foi um importante pilar para tornar isso possível. Dedico ao meu tio Guto, que desde sempre me ensinou a importância do estudo e sempre me apoiou em todas as minhas escolhas.

Sem vocês nada disso seria possível!

Marina Caldas Poletto

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha família que sempre foi minha base para sonhar, lutar e conquistar. Agradeço à minha filha por todo amor, apoio, incentivo e admiração que me estimularam a ser alguém cada dia melhor. Peço desculpas por todos os momentos que não pude me fazer presente. Agradeço ao Rodrigo pelo companheirismo. Que nossa vida seja repleta de comemorações, viagens e gatos. Agradeço às minhas filhas de quatro patas, Marie, Duquesa e Minnie, que estiveram ao meu lado tornando esse período mais leve. Agradeço à minha mãe que sempre foi um exemplo pra mim, me transmitindo valores que me tornaram o que sou hoje. Agradeço aos meus irmãos por todo o amor incondicional que sempre me transmitiram, mesmo de longe. Agradeço ao meu tio, por ser parte atuante nessa trajetória, com muitas conversas e risadas, me inspirando a nunca desistir. Agradeço à minha tia-avó Hyara, por ter lutado tanto para que fosse possível a conclusão da minha graduação juntamente com tio Calito e Ivana. Agradeço a tia Lurdinha e aos primos do “grupo top” por terem acreditado em mim. Agradeço ainda aos meus avós maternos, que apesar de sua partida precoce, me inspiram. Minha querida avó Helena, que me deixou como herança sua garra, e ao meu avô Fernando, que me deixou como herança o amor pela família. Sinto muita falta de vocês!

Agradeço à Luciane e à Renata Vanazzi de Almeida. Sem a imensa ajuda de vocês, meu retorno jamais seria possível. Vocês contribuíram de forma direta nessa conquista.

Agradeço à Professora Dra. Fabiana Vier Pelisser, por ter nos acompanhado nessa trajetória sempre com excelência. Ela não mediu esforços para tornar tudo possível, além de ser responsável pelo meu amor à profissão. Tenho você como inspiração. Agradeço à minha banca, a qual tenho um grande carinho e apreço. Luciana e Érica, obrigada por disponibilizarem seu tempo comigo e com o meu trabalho! Vocês são pessoas admiráveis!

Agradeço às minhas amadas colegas de profissão. Vocês sempre me apoiaram, de todas as formas possíveis, em especial à minha irmã de coração Carina Soares, que dividiu todas as vitórias e angústias vividas na graduação, a

Bianca Boeira, que me acolheu na nova turma, e à Andréia Brum, que se uniu a nós nessa reta final, nos dando muito mais que apoio. Agradeço à Jéssica Barreto, Claudia Santos e Beridiani Soares Oliveira. Sinto muita saudade e gratidão por tudo que sempre fizeram por mim. Sem vocês eu não estaria aqui.

Agradeço a todos os professores que contribuíram de forma ímpar para construir todo meu conhecimento até aqui, em especial aqueles que me ensinaram muito mais que apenas ser bom profissional. Meu eterno agradecimento ao meu paraninfo Dr. Thiago Gamba, que acredita no meu potencial e sempre me ajuda nos momentos de dúvidas. A minha musa Dra Suzana Coradini que me ensinou muito sobre ser uma mulher forte e incrível. Quem sabe mais uma espe, Su? Tu andas muito sem compromissos! E por fim, mas não menos importante, a minha paraninfa Luciana Abrão, que sempre transmite serenidade. Você nos ensinou a ter confiança em nós mesmos. Obrigada pelos almoços incríveis!

Agradeço aos meus colegas de trabalho que compreenderam minha ausência em diversos momentos e tornaram isso possível, em especial ao Maicon e a Leandra. Além de chefes, vocês são um grande exemplo de superação e perseverança. Admiro vocês! Agradeço também a Olívia por ter segurado as pontas em diversos momentos que eu não pude estar presente e as meninas do escritório, Cris, Fabi e Veri, que compartilharam comigo momentos de alegria e descontração, tornando esses dias mais leves.

Agradeço a todas as pessoas que cruzaram meu caminho nesses anos de graduação, que me ajudaram de forma direta ou indireta. Sozinhos não somos nada! Se cheguei até aqui, foi com a ajuda de todos vocês.

Amo muito todos vocês! Eterna Gratidão!

Agradeço, por fim, aos programas sociais que incentivam a inclusão. Sem o ProUni eu jamais estaria concluindo minha graduação em um curso extremamente elitista. Que eu sirva de exemplo para outras pessoas buscarem o seu lugar ao sol, mesmo diante das dificuldades. Não existe mérito enquanto não existir oportunidade.

Marina Caldas Poletto

Dedico esse trabalho à minha filha Luiza, que participou ativamente dos últimos semestres da graduação dentro do meu ventre e, nesse último ano, que me esperou em casa todos os dias com um sorriso no rosto.

Carina Soares

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus por ter tornado esse sonho possível, por ter colocado pessoas maravilhosas na minha vida, que ajudaram para a realização desse sonho.

Agradeço à minha filha, que mesmo sem saber, serviu como incentivo para eu continuar lutando até o fim, mesmo quando cansada e prestes a desistir. Tudo que eu faço é por você!

Agradeço ao Fernando, que me ensinou a amar essa linda profissão e que me deu todo apoio para seguir esse projeto de vida. Sem seu incentivo, isso jamais estaria se realizando.

Agradeço à minha irmã de coração Marina, por me ter acompanhado durante essa jornada árdua e louca.

Agradeço a todas as pessoas da minha família, que me ajudaram sempre com muito amor e apoio. Sem a ajuda de vocês nada seria possível.

Agradeço a Profe Fabi, nossa orientadora, que nos acompanhou nesse final de graduação, sempre estimulando a excelência, que dispôs do seu tempo para nos orientar nesse projeto. Agradeço a banca, Luciana e Érica, que aceitaram contribuir com nosso trabalho.

Agradeço aos professores, que durante toda a graduação ensinaram-nos a sermos profissionais e pessoas melhores.

Obrigada a todos.

Carina Soares

RESUMO

Diabetes Mellitus é uma doença sistêmica de descontrole metabólico onde há uma falha na secreção de insulina pelo pâncreas ou falha na ação da insulina nos tecidos. A periodontite apical consiste em uma resposta inflamatória e imunológica periapical à presença de contaminação bacteriana no canal radicular. O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura com relação à possível influência do diabetes mellitus sobre a periodontite apical e vice-versa. Os artigos selecionados foram oriundos das bases de dados PUBMED e LILACS, valendo-se das palavras chaves: Diabetes mellitus; periradicular lesions; Diabetes; Apical Periodontitis. Valendo-se da análise crítica dos artigos científicos estudados, verificou-se uma possível relação bidirecional entre ambas as condições, visto que a presença do diabetes mellitus altera a gravidade da periodontite apical e a periodontite apical pode ocasionar uma resistência à insulina causando aumento da glicemia. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar tal associação. Desta forma, o manejo do paciente com diabetes e periodontite apical associadas deve ser integral, para que o tratamento das condições seja efetivo.

Palavras- chave: periodontite apical, diabetes mellitus, lesão periapical

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a systemic disease of metabolic uncontrol where there is a failure of insulin secretion by the pancreas or failure of insulin action in the tissues. Apical periodontitis is a periapical inflammatory and immune response to the presence of bacterial infection in the root canal. The aim of this study was to review the literature regarding the possible influence of diabetes mellitus on apical periodontitis and vice versa. The selected articles came from the PUBMED and LILACS databases, using the keywords: Diabetes mellitus; periradicular lesions; Diabetes; Apical Periodontitis. Based on a critical analysis of the scientific articles studied, a possible bidirectional relationship between both conditions was found, since the presence of diabetes mellitus alters the severity of apical periodontitis and apical periodontitis may cause insulin resistance, causing increased blood glucose levels. However, further studies are needed to confirm this association. Thus, the management of the patient with diabetes and associated apical periodontitis should be integral, so that the treatment of the conditions is effective.

Keywords: apical periodontitis, diabetes mellitus, periapical lesion

LISTA DE SIGLAS

1PA	Um Elemento Dental com Periodontite Apical
4PA	Quatro Elementos Dentários com Periodontite Apical
DF	Dimensão Fractal
DM	Diabetes Mellitus
DP	Doença Periodontal
HbA1c	Hemoglobina Glicada
IDF	International Diabetes Federation
IL	Interleucinas
OR	Odds Ratio
PA	Periodontite Apical
PAA	Periodontite Apical Assintomática
TCFC	Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico
TE	Tratamento Endodôntico
TNF	Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 DIABETES MELLITUS	11
2.2 PERIODONTITE APICAL	12
2.3 IMPACTO DO DM NO DESENVOLVIMENTO E PERFIL DA PA	13
2.4 O IMPACTO DO DM NA PREVALÊNCIA DA PA E NOS DENTES TRATADOS ENDODONTICAMENTE	21
2.5 INFLUÊNCIA DO DM NO REPARO DA PA PÓS TRATAMENTO ENDODÔNTICO	25
2.6 PERIODONTITE APICAL E HIPERGLICEMIA	29
2.7 IMPACTO DA QUANTIDADE DE ELEMENTOS DENTÁRIOS ACOMETIDOS PELA PA SOBRE DIFERENTES CONDIÇÕES SISTÊMICAS	33
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS	39

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma condição sistêmica onde o paciente pode apresentar quadros de hiperglicemia por uma falha metabólica na secreção ou ação de insulina. É caracterizada e classificada conforme suas diferentes fisiopatologias, mas de forma geral afetam o organismo como um todo. Vários processos patogênicos estão envolvidos nessa condição, podendo ser ocasionados por uma destruição autoimune das células pancreáticas ou mesmo anomalias que causam uma resistência à insulina no tecido alvo. A hiperglicemia causada pelo diabetes está associada a danos irreversíveis a longo prazo no organismo, podendo causar falências em diferentes órgãos, como olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos. Hoje em dia o DM é dividida em Tipo 1 (DM1), caracterizado basicamente por uma deficiência na produção de insulina; Tipo 2 (DM2), onde há uma resistência à insulina nos tecidos; e outros grupos onde se enquadram a diabetes gestacional e outras condições raras (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014). Segundo o levantamento epidemiológico do Ministério da Saúde (2020), houve um aumento de 34, 5% no número de casos de DM no Brasil, no período de 2006 até 2019 .

Pacientes com DM, ou seja, que vivenciam quadros hiperglicêmicos, demonstram uma diminuição da velocidade de fagocitose de microrganismos pelas células de defesa, que são os neutrófilos e macrófagos. A hiperglicemia retarda a capacidade de ação do corpo. Isso favorece vários tipos de infecções, alterando os níveis ou quadros de infecção muito além do que se espera normalmente. Nessas situações, há um prejuízo na capacidade de defesa do organismo. Esse prejuízo implica em várias outras alterações, como: risco aumentado à infecção, hemorragia e maior sintomatologia dolorosa (DIABETES CARE, 2021).

Após a necrose da polpa dentária, o espaço do canal radicular torna-se infectado por bactérias. A cessação do suprimento sanguíneo pulpar propicia a proliferação bacteriana do canal radicular. Em resposta a essa infecção, a inflamação na região periapical é suscitada com o intuito de neutralizar o antígeno. Reabsorção óssea também é estimulada por essa resposta inflamatória, criando-se

um espaço para um infiltrado de células imunes, que se organizam localmente para conter ou sequestrar a infecção (HOLLAND *et al.*, 2017). Quando a agressão, representada pela presença de microrganismos no interior do sistema de canais radiculares, for de baixa intensidade e de longa duração, instala-se um processo crônico no ambiente periapical, caracterizado pela participação da resposta imunológica adaptativa, de caráter específico, denominado de Periodontite Apical Assintomática (PAA) ou Periodontite Apical (PA) (VIER-PELISSER; SÓ, 2020).

Levando em consideração os comprometimentos importantes causados por um mau controle do DM e sua possível associação com a PA, corrobora-se a importância de aprofundarmos o estudo no que diz respeito à possível influência do DM sobre a PA e vice-versa. Assim, fez-se uma revisão da literatura, valendo-se da Base de Dados PUBMED e LILACS, com as palavras chaves: *Diabetes mellitus; periradicular lesions; Diabetes; Apical Periodontitis*, com o objetivo de avaliar a influência do DM sobre o desenvolvimento, perfil e reparo da PA, assim como o efeito da PA instalada, tratada e não tratada, sobre o controle do DM. Após esse apanhado, procurar-se-á reforçar aos profissionais da área médica e odontológica, a prática de tratamento das condições sistêmicas e locais, de forma conjunta e inter-relacionada.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 DIABETES MELLITUS

Há uma mudança na dinâmica de um atendimento odontológico quando um paciente apresenta alguma complicação sistêmica envolvida. Dentre as doenças mais encontradas, o Diabetes tem se destacado devido às extensas complicações que são desencadeadas pela reação hiperglicemiante no organismo (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2014).

Conforme a American Diabetes Association (2014), o DM é uma doença sistêmica que apresenta falhas metabólicas na secreção ou ação da insulina. Atualmente conta com uma classificação ampla, sendo o DM1 uma condição de falha na secreção de insulina, apresentando sintomas bem claros como poliúria, polidipsia e perda de peso, no DM2 há uma resistência à insulina nos tecidos alvos. Essa condição está relacionada diretamente com hábitos alimentares e sedentarismo. Outros tipos de DM são oriundos de variações genéticas ou gravídicas. Segundo dados epidemiológicos da Sociedade Brasileira de Diabetes (2021), dentre os pacientes com diagnóstico de diabetes, 5% a 10% possuem o DM1 enquanto 90% possuem o diagnóstico de DM2.

O DM2 tem se mostrado em intenso crescimento, segundo Fontbonne *et al.* (2015, p. 759) :

(...) as projeções de crescimento da doença continuam, tanto pelo processo de transição demográfica (processo de envelhecimento populacional) como pela superposição, desde o final do século passado, do chamado processo de “transição nutricional”. Este último processo é consequência da difusão mundial de novos modos de se alimentar e de (não) se movimentar, favorecendo o aumento da obesidade e do sedentarismo, ambos fatores de risco de muitas doenças, com destaque para o DM2.

Não bastando esse crescimento no número de pessoas afetadas, o DM apresenta um potencial destrutivo para diversos órgãos vitais (AMERICAN

DIABETES ASSOCIATION, 2014), uma vez que a hiperglicemia pode comprometer de forma irreversível os órgãos como rins, nervos, coração e vasos sanguíneos, levando a danos e falências nos tecidos.

Sabendo a importância de se conhecer os dados epidemiológicos e acompanhar a evolução da prevalência do diabetes no Brasil, a Vigitel, do Ministério da Saúde (2020) acompanhou, entre 2006 e 2019, através de contato telefônico, pessoas maiores de 18 anos. Após a análise dos dados, constatou-se um aumento de 34, 5% dos casos, no período de 2006 até 2019.

A prevalência de DM no Brasil, em 2019, era de 11, 4% da população adulta de 20 a 79 anos. Em 2021 estima-se que pouco mais de 15 milhões de brasileiros, nessa faixa etária, possuem DM. No entanto, quase metade da população não teve o diagnóstico da condição, mesmo sendo portador. Tais condições implicam em um tratamento insuficiente e por vezes o risco de complicações são aumentados por conta do não tratamento das condições hiperglicêmicas (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019b).

As projeções do International Diabetes Federation indicam que até 2030 haverá 578 milhões de pessoas com diabetes. Assustadoramente, as últimas projeções foram superadas 5 anos antes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019a). Tais dados reforçam a importância do amplo conhecimento clínico sobre a doença, seu correto tratamento e manejo de possíveis complicações.

2.2 PERIODONTITE APICAL

Uma vez estabelecida a necrose da polpa dentária, a presença de contaminação e/ou infecção pulpar possibilita a progressão dos microrganismos em sentido apical, estimulando uma resposta inflamatória e imunológica periapical. Quando a agressão, representada pela presença de microrganismos no interior do sistema de canais radiculares, for de baixa intensidade e de longa duração, instala-se um processo crônico no ambiente periapical, caracterizado pela participação da resposta imunológica adaptativa, de caráter específico, denominado de Periodontite Apical Assintomática (PAA). A resposta imunológica, não conseguindo eliminar o agente agressor, pelo menos, consegue controlá-lo,

confinando-o ao local da agressão. Dessa forma, a PAA é caracterizada pela necrose pulpar, evidenciada pelo teste de sensibilidade negativo, associada à presença de lesão periapical evidenciada radiograficamente (VIER-PELISSER; SÓ, 2020).

As infecções endodônticas são causadas por traumas ou por progressão da doença cárie, levando a uma colonização de bactérias no sistema de canais radiculares, sendo elas, em sua grande maioria, anaeróbicas ou anaeróbicas facultativas. Ocorrem interações entre os microrganismos e a defesa do hospedeiro, que responde à invasão bacteriana com um processo inflamatório no ambiente periapical (VICENT, 2016).

No decorrer dessa evolução, instala-se um quadro inflamatório e forma-se uma lesão periapical. A partir desse momento o organismo reage à invasão patogênica estimulando mediadores químicos com fatores pró-inflamatórios. Desta forma, por vezes produz-se o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (IL) para estimular a defesa do hospedeiro. As lesões periapicais podem ser divididas em aguda e crônica. A persistência de uma lesão periapical se dá pela presença bacteriana no sistema de canais radiculares, infecção extra-radicular e reações a corpos estranhos (VICENT, 2016).

Tibúrcio-Machado *et al.* (2021), em uma metanálise com revisão sistemática de 114 artigos, englobando 34.668 indivíduos e 639.357 dentes avaliados, constataram que metade da população adulta mundial tem pelo menos um dente com PA. Essa prevalência é considerada alta e serve de alerta para um melhor controle das condições orais.

2.3 IMPACTO DO DM NO DESENVOLVIMENTO E PERFIL DA PA

De forma inovadora, ao induzir DM através de estreptozotocina em ratos, Kohsaka (1996) avaliou histologicamente e histometricamente as condições periapicais em ratos com DM. 40 ratos foram utilizados, divididos em grupo controle (sem DM) e grupo experimental (com DM induzida). Todos os ratos tiveram a polpa do primeiro molar inferior esquerdo exposta ao ambiente oral para indução de PA. Os níveis de glicose foram medidos aos 7, 14, 28 e 42 dias. Cinco animais de cada

grupo foram eutanasiados em cada intervalo de tempo citado. A mandíbula de todos os ratos foram removidas e fixadas para avaliação histológica e histométrica. Foi avaliado que os níveis de glicose foram mais elevados no sangue nos ratos com diabetes. A inflamação do ligamento periodontal e as reabsorções apicais foram mais graves nos ratos com DM. Histometricamente, em ratos com diabetes, as lesões eram significativamente maiores do que em ratos controle ($p < 0,01$). Essa relação indica uma resposta bidirecional entre DM e gravidade da PA.

A estreptozotocina é usada como indutor de DM para modelos experimentais em roedores, pois possui alvo seletivo às células β pancreáticas, resultando em hiperglicemia. Esse método de indução pode ser realizado em dose única, onde induz o DM1, mas pode levar o animal a óbito pela alta toxicidade. O método de múltiplas doses garante a indução do DM2 com menor taxa de mortalidade do animal, podendo ser administrada em concomitância com dieta rica em gordura, frutose ou nicotinamida (SAMUEL *et al.*, 2014).

Iwama *et al.* (2003) avaliaram em âmbito histológico e histométrico as lesões periapicais (PAs) induzidas em ratos com e sem DM. Foi feita contagem de leucócitos e plaquetas e avaliação do peso corporal ao longo do estudo. Os animais foram divididos nos seguintes grupos: sem DM, com DM, sem DM e dieta de sacarose a 30% ao invés de água, para estimular hiperglicemia, com DM e dieta de sacarose. Foi observado que o peso corporal não sofreu influência em nenhum grupo. A contagem de leucócitos foi maior nos ratos sem DM e a glicemia foi mais alta nos ratos com DM. Nos ratos com DM que receberam sacarose, a necrose pulpar aconteceu de forma mais rápida e, histologicamente, o infiltrado inflamatório e a reabsorção óssea periapical foi maior que todos os outros. Os achados histométricos indicaram uma lesão maior nos ratos com diabetes descompensada. Tais resultados sugerem que a hiperglicemia nos ratos com diabetes aumentam e agravam o desenvolvimento da PA.

Armada-Dias *et al.* (2006) estudaram de que forma o DM afeta o desenvolvimento e perfil das lesões periapicais em ratos com e sem diabetes. Para tal, induziram infecção pulpar através da exposição da polpa. A análise radiográfica

foi realizada através de um escaneamento das radiografias periapicais e, com as imagens computadorizadas, foi avaliada a área total da PA utilizando um software específico. Radiograficamente as lesões dos ratos com diabetes eram maiores. Na análise histológica foi observado que as lesões perirradiculares eram mais extensas e com um exsudato inflamatório severo, em ratos com DM. Os dados deste estudo indicam que ratos com diabetes são mais propensos ao desenvolvimento de lesões perirradiculares e que as lesões são mais extensas.

Kodama *et al.* (2011) conduziram um estudo animal, onde 20 ratos tiveram indução de diabetes e 20 não. Foram avaliadas a progressão da lesão cariiosa e as lesões periapicais entre os dois grupos. A avaliação das lesões de cárie foram feitas através dos seguintes escores, sob análise em um estereoscópio binocular, nas superfícies oclusal, vestibulo-lingual e proximal, assim como de radiografias: 0 (sem alteração radiotransparente); 1 (radiotransparência apenas na face oclusal); 2 (radiotransparência nas faces oclusal e em pelo uma das proximais); 3 (radiotransparência em toda a coroa; e 4 (radiotransparência atingindo quase toda a raiz. A perda óssea alveolar periapical foi mensurada na radiografia e classificada em: grau 0 (sem alteração); grau 1 (de 0, 01 a 0, 20 mm²); grau 2 (de 0, 21 a 0, 40 mm²); grau 3 (de 0, 41 a 0, 60 mm² e grau 4 (maior de 0, 61 mm²). A gravidade da cárie é maior em ratos com diabetes. Apenas ratos com DM apresentaram índice 4 de lesão de cárie. A exacerbação inflamatória que causa uma maior reabsorção óssea também é maior nos ratos com diabetes quando comparado aos ratos normoglicêmicos. Apenas ratos com DM atingiram o escore 4 na reabsorção.

Dentro das opções farmacológicas para o controle glicêmico, a metformina é amplamente utilizada pelos pacientes com DM2. Baseado nesse tratamento, Liu *et al.* (2012) induziram lesão periapical em 40 ratos, divididos em grupo controle, que recebeu apenas solução salina diária, e grupo experimental que recebeu injeções intramuscular diárias de metformina, para avaliar o efeito do fármaco no desenvolvimento e manutenção da lesão periapical. As injeções iniciaram um dia antes da exposição pulpar e se mantiveram até o final do estudo. 10 ratos de cada grupo foram mortos em 14 e 28 dias após a indução da PA. As mandíbulas foram preparadas para análise histológica, histoquímica enzimática, imunohistoquímica e

imunofluorescência. Foi observado que não houve diferença entre os grupos no 14º dia. A metformina diminuiu as reabsorções quando comparado ao grupo controle, no período experimental de 28 dias. Para os autores, isso se deve ao fato da metformina reduzir o número de osteoclastos, minimizando as áreas de reabsorção óssea.

Visando compreender de que forma as condições orais se relacionam com o diabetes e como isso influencia em diferentes componentes séricos (triglicerídeos e colesterol), Cintra *et al.* (2013) conduziram um estudo com 80 ratos, divididos com 10 ratos em cada um dos seguintes grupos: normoglicêmico, PA, doença periodontal (DP), DP + PA; DM + PA + DM; DP + DM e DM + PA + DP. Os níveis de triglicerídeos foram maiores nos casos de associação entre DM e PA e DP, quando comparada ao grupo controle. No entanto, não se observou alteração nos níveis de colesterol entre os grupos de estudo.

Compreendendo que pacientes com diagnóstico de diabetes possuem uma função renal prejudicada, Cintra *et al.* (2013), em um estudo com 80 ratos machos, divididos em: normoglicêmico; PA; DP; DP + PA; DM; PA + DM; DP + DM; DM + PA + DP, avaliaram as alterações nos níveis de creatinina sérica. Os grupos dos ratos com diabetes apresentaram uma alteração significativa nos níveis de creatinina e, tais níveis ($p = 0,000$), foram maiores quando associados às alterações pulpares e periodontais. Ratos que possuem as patologias orais associadas possuem uma alteração significativa na função renal sinalizada pelos níveis de creatinina, mostrando que as condições orais podem potencializar as condições glicêmicas prejudiciais.

Cintra *et al.* (2014), com o objetivo de investigar a relação entre o perfil sanguíneo e achados histológicos de ratos com PA e DP associadas ao diabetes, dividiram 80 ratos em 8 grupos ($n=10$): grupo controle com ratos normoglicêmico, grupo com PA, grupo com DP, grupo com DP + PA, grupo com DM, grupo de PA com DM, grupo DP + DM e grupo com DM, PA + DP. O DM foi induzido com estreptozocina, a PA foi induzida pela exposição pulpar ao meio bucal e a DP foi induzida através da ligadura periodontal. Após 30 dias, amostras de sangue dos

animais foram coletadas e os ratos foram sacrificados para o processamento das maxilas. Foi observado que o diabetes acelerou o desenvolvimento e progressão de PA e DP em ratos e causou aumento no volume médio de eritrócitos e na contagem de leucócitos e neutrófilos. As infecções orais aumentam o número total de leucócitos, o número de neutrófilos e linfócitos e as concentrações de glicose no sangue em ratos com DM. A associação do diabetes e lesões orais é um importante fator pró-inflamatório e aumenta a resistência à insulina, relacionando-se de forma bidirecional.

Aminoshariae e Kulild (2015), através de uma revisão sistemática de 8 artigos, avaliaram a relação entre fatores modificadores do hospedeiro e sua associação com a PA. O DM pode causar uma resposta inflamatória periapical exacerbada quando ocorre necrose pulpar, devido a infecção do sistema de canais radiculares. O DM é um fator modificador importante da PA, apesar dos autores indicarem a necessidade de mais estudos para confirmar esse fato.

Cintra *et al.* (2017) avaliaram possíveis variações de pesos em órgãos de 80 ratos com DM. Os animais foram divididos nos seguintes grupos: normoglicêmico e sem alteração (N), AP, DP, AP + DP, DM, DM + PA, DM + DP; DM + PA + PD. Foi verificado um aumento no peso do cérebro, coração e gônadas no grupo DM + AP + PD. Os pesos renais e pulmonares aumentam no DM, independentemente da presença de infecções orais. O peso do fígado foi reduzido em AP e/ou PD. O peso do pâncreas foi reduzido no DM, independente de AP ou PD ($p < 0.05$). Entre os grupos normoglicêmicos, não houve diferenças significativas entre os pesos dos órgãos. Esses resultados indicam que o diabetes e as doenças orais participam ativamente de alterações sistêmicas, modificando inclusive o peso de órgãos.

Azuma *et al.* (2017) avaliaram a associação entre a PA e o DM, mensurando os níveis da citocina pró-inflamatória IL-17 nos tecidos hepáticos, renais e periapicais de ratos machos. O desenho experimental foi composto por 4 grupos (n=10): ratos normais, ratos normais com PA, ratos com DM e ratos com DM e PA. O DM foi induzido mediante injeção intravenosa de estreptozotocina, enquanto que a PA foi obtida após a exposição pulpar do primeiro molar superior direito ao ambiente

oral por 30 dias. Ratos com diabetes, com ou sem PA expressaram níveis mais elevados de IL-17 nos tecidos hepáticos e renais ($P < 0,05$), quando comparados aos ratos sem diabetes com ou sem PA. A PA demonstrou-se significativamente mais severa nos ratos com diabetes do que nos ratos normoglicêmicos ($P < 0,05$). Além disso, houve um aumento estatisticamente significativo nos níveis de IL-17 nos tecidos periapicais do grupo com diabetes e com PA, quando comparado ao grupo de ratos normais. Dessa forma, os resultados indicam que o DM aumenta os níveis de IL-17 em tecidos hepáticos e renais e também aumenta a produção de IL-17 em áreas de PA de ratos.

García e Eyzaguirre (2018) realizaram uma revisão bibliográfica, onde encontraram na correlação entre o DM e a PA uma resposta bidirecional. Por um lado, o diabetes produz um estado pró-inflamatório, gerando resposta exacerbada a bactérias, levando a maior destruição tecidual. Essa resposta em demasia afeta a reparação dos tecidos e a capacidade do hospedeiro. Por esta razão, as infecções são mais graves nos pacientes com DM e provavelmente levarão mais tempo para cicatrização.

Samuel *et al.* (2019) estudaram os dentes e a região periapical de ratos com e sem DM, após a indução de PA, por meio de análise histológica, histométrica, bacteriológica e imuno-histoquímica. A PA foi induzida, através da exposição pulpar do primeiro molar inferior ao ambiente oral por 30 dias. Em 10 animais, a estreptozotocina foi empregada para induzir DM. Ratos normoglicêmicos ($n=10$) foram empregados como grupo controle. Após o período experimental, as mandíbulas foram processadas para análise histológica, sendo coradas com HE e Brown e Breen. As citocinas IL-6, TNF alpha, IL-17, IL-23, Interferon gamma e IL-10 também foram avaliadas imuno-histoquimicamente. Os ratos com diabetes mostraram infiltrado inflamatório mais intenso, com lesões periapicais maiores e com maior predomínio de polimorfonucleares, quando comparados com os ratos normais ($P < 0,05$). Nos ratos normais, a contaminação bacteriana permaneceu na luz do canal radicular. Apenas um espécime demonstrou presença bacteriana na lesão periapical. Nos ratos com DM, bactérias foram evidenciadas em regiões extrarradiculares, em íntimo contato com os tecidos periapicais, ou seja, no interior

da lesão periapical. Dessa forma, considerando o critério bacteriológico, houve maior presença de bactérias disseminadas no sistema de canais radiculares no grupo com diabetes do que no normoglicêmico ($P < 0,05$). Nos ratos com DM, os níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF alpha, IL-17 e IL-23 foram maiores, quando comparados com os normoglicêmicos ($P < 0,05$). Para os autores, este estímulo excessivo de mediadores inflamatórios pode ser causado pela quantidade aumentada de bactérias, especialmente na região periapical. O estímulo antigênico aumentado, associado à resposta imune sistêmica alterada, que é comum em pacientes hiperglicêmicos, pode ter sido a causa para a liberação exacerbada de mediadores pró-inflamatórios.

Sisli (2019) avaliou, através de tomografia computadorizada de pacientes, lesões periapicais de 237 dentes com TE adequado e realizado a, pelo menos, um ano. Destes, 75 dentes eram de 43 pacientes com DM e 162 dentes de 86 pacientes sem diabetes. Dentro do grupo dos pacientes com diabetes, o nível médio de HbA1c foi mensurado. A prevalência de PA e destruição óssea severa periapical foi significativamente maior nos pacientes com DM em comparação com os sem diabetes, independente do nível de HbA1c ($p < 0.05$). Dessa forma, os autores apontam o DM como um fator de risco para a extensão de lesões periapicais.

Perez-Losada *et al.* (2020) realizaram uma revisão sistemática valendo-se de dez estudos em animais e dez estudos clínicos com pacientes, avaliados separadamente, para verificar se há associação entre DM e prevalência de PA. Nos dez estudos que foram realizados em animais, foi verificado, em sete, uma associação entre PA e DM. Um dos estudos não encontrou relação entre a PA e o DM e dois estudos não relataram se foi encontrado associações ou não. Nos dez estudos em pacientes, quatro encontraram uma associação clara. Uma meta-análise foi realizada em seis casos controle para calcular o Odds Ratio (OR) entre PA e DM. A primeira análise foi em relação à quantidade de dentes com PA em pacientes com e sem DM, onde o OR foi de 1,166 (507 dentes com PA nos pacientes com DM e 534 dentes com PA nos pacientes sem DM). A segunda avaliação foi realizada para verificar a PA em pacientes com DM, onde o OR foi de 1,552 (91 pacientes tinham PA + DM e 582 pacientes tinham PA e não tinham diabetes). Os resultados dos

estudos encontrados na literatura incluídos nesta revisão sistemática sugerem que há uma associação entre ambas condições (DM e PA). Os autores apontaram que mesmo havendo uma possível associação entre as condições, é necessário mais estudos para corroborar com essa premissa, pois ainda há poucas pesquisas acerca desta associação.

Sarmiento *et al.* (2020) compararam os mediadores de reabsorção óssea na PA de 13 pacientes com DM2 e 13 pacientes normoglicêmicos, em dentes indicados para exodontia. Foi realizada uma análise de imunexpressão dos biomarcadores envolvidos no processo de reabsorção óssea em lesões periapicais dos 26 pacientes. As avaliações não revelaram diferenças significativas na imunexpressão entre os grupos, visto que os mediadores de reabsorção óssea apresentaram imunexpressão semelhante. Também não houve correlação significativa entre a expressão de marcadores encontrados e o tamanho macroscópico das lesões ($P > 0,05$).

De La Torre-Luna *et al.* (2020) avaliaram 120 pacientes (60 com DM2 e 60 sem DM), avaliando a presença radiográfica de PA e avaliando a presença de *Candida albicans* no canal radicular através de uma coleta durante o TE. Após a coleta do material intracanal, os pacientes foram organizados conforme sexo, idade, peso, altura, níveis de glicose no sangue e o tempo que o paciente foi diagnosticado com diabetes. Os resultados indicaram que pacientes com DM2 apresentaram o dobro de prevalência de *Candida albicans* nos canais radiculares quando comparados com o grupo controle e a presença de *Candida albicans* parece estar relacionada a uma maior frequência de PA e uma maior frequência em pacientes que obtiveram o diagnóstico de DM a mais tempo.

Com o intuito de avaliar a qualidade óssea de uma maneira não invasiva, a análise fractal tem sido utilizada na odontologia. Esse método permite quantificar, através da dimensão fractal (DF), o número de trabéculas ósseas e a partir disso, avaliar possíveis alterações no tecido ósseo. Para tal, as avaliações são realizadas através de radiografias da área de interesse. Utilizando essa ferramenta de análise, Ugur Aydin *et al.* (2021), em um estudo de caso-controle retrospectivo, dividiu em

dois grupos, 46 dentes de 37 pacientes com diabetes tipo 2 e 52 dentes de 41 pacientes sem diabetes, visando avaliar a DF e, através dessa análise, verificar possíveis alterações ósseas associadas à PA. As avaliações deste estudo ocorreram através de radiografias periapicais obtidas antes do tratamento e um ano após a intervenção. A análise fractal foi realizada na região periapical, comparando as análises pré e pós tratamento endodôntico (TE). Para realizar as comparações entre a DF, foram empregados os escores do índice periapical (escala de 1 a 5, que varia de saudável até periodontite severa com características exacerbadas). Os resultados indicaram que todos os pacientes tiveram uma melhora no escore periapical, mas foi verificado que os pacientes sem DM apresentaram um aumento da dimensão fractal, indicando uma melhor reparação óssea, em comparação com os pacientes com DM2.

2.4 O IMPACTO DO DM NA PREVALÊNCIA DA PA E NOS DENTES TRATADOS ENDODONTICAMENTE

O DM está significativamente associado com um aumento na prevalência de PA (Segura-Egea *et al.*, 2005). Esses autores realizaram um estudo retrospectivo com 38 pacientes com DM2 e 32 pacientes sem essa alteração metabólica. Valendo-se de radiografias periapicais, verificou-se que 81, 3% dos pacientes com diabetes possuíam ao menos um dente com PA, enquanto que no grupo controle 58% dos pacientes apresentaram PA em pelo menos um dente.

Corroborando com a premissa de uma maior prevalência de PA em pacientes com diagnóstico de DM2, LÓPEZ-LÓPEZ *et al.* (2011) verificaram, em um estudo transversal, mediante análise de registros radiográficos de 50 pacientes com diabetes controlada e 50 pacientes do grupo controle, que um total de 37 pacientes com diabetes possuíam uma ou mais PAs. Além disso, 35 pacientes já possuíam um ou mais dentes tratados endodonticamente e 16 destes pacientes possuíam PA em elementos previamente tratados. Desta forma, concluiu-se que o DM2 está relacionado com um aumento na prevalência de PA e de TE.

Sano *et al.* (2011) conduziram um estudo com 68 camundongos machos e 20 fêmeas com o intuito de avaliar a prevalência de lesão de cárie e periodontite em

associação com o DM. Macroscopicamente observou que os camundongos com DM apresentaram uma incidência de 20 lesões de cárie, enquanto aqueles normoglicêmicos apresentaram apenas 3, no mesmo período (50 semanas de vida). Concluiu-se, portanto, que os camundongos com diabetes são predispostos à cárie dentária. Foi observado também, através de análise histopatológica, que havia mais células inflamatórias nos tecidos periodontais quando a infecção ocorreu por conta da progressão da cárie que contaminou o canal radicular e progrediu através do forame apical para o tecido periodontal apical, do que quando a contaminação ocorreu através de gengivites e periodontites.

Segura-Edea *et al.* (2012) realizaram uma revisão na literatura sobre dados que associam o DM com maior prevalência de PA, maior tamanho das lesões osteolíticas, maior probabilidade de infecções assintomáticas e pior prognóstico para dentes obturados. Os resultados de alguns estudos sugerem que a doença periapical pode contribuir para o descontrole metabólico, aumentado pela resistência à insulina. As lesões nos pacientes com diabetes tendem a se apresentar com maior gravidade.

Marotta *et al.* (2012) avaliaram, em um estudo transversal, a prevalência de PA e de TE em pacientes com DM2, em comparação com pacientes sem diabetes, em uma população brasileira adulta. A PA foi significativamente mais presente em dentes de indivíduos com diabetes (98/652, 15%) do que em controles sem diabetes (162/1.368, 12%). Uma análise separada de dentes não tratados e tratados revelou que a significância foi principalmente devido à prevalência de PA em dentes não tratados, que foi de 10% em pacientes com diabetes e de 7% em pacientes normoglicêmicos. Comparando os casos de PA tratada e não tratada endodonticamente em pacientes com DM2, verificou-se que a PA foi significativamente mais prevalente nos segundos do que nos primeiros. Os resultados desse estudo sugerem que o diabetes pode servir como um modificador de doença, no sentido de que os indivíduos com diabetes podem ser mais propensos a desenvolver PA. No entanto, os resultados não confirmam que o diabetes pode influenciar a resposta ao tratamento de canal radicular, uma vez que

os dentes tratados não tiveram aumento da prevalência de PA, quando comparados com os controles.

Lima *et al.* (2013), através de uma revisão bibliográfica da literatura, verificaram que o mau controle glicêmico do paciente com DM predispõe a infecções orais incluindo pulpites, apresenta uma íntima relação com o aumento da prevalência de PA e corrobora que a falha no controle metabólico apresenta uma maior chance de falha no TE e uma pior reparação tecidual.

Com o intuito de avaliar a frequência de PA em pacientes com DM e sua relação com o tempo de diagnóstico do diabetes, Mesgarani *et al.* (2014) avaliaram 135 pacientes entre 30 e 60 anos de idade com diagnóstico de diabetes (134 com DM2 e 1 com DM1), sem outras alterações sistêmicas, entre outubro de 2011 e março de 2012. Para a realização do estudo definiu-se como pacientes com diabetes de curta e longa duração aqueles que tiveram o diagnóstico inferior ou superior há 48 meses, respectivamente. Para determinar o controle glicêmico foi definido como pacientes controlados aqueles com resultados de hemoglobina glicada (HbA1c) menores que 7. Pacientes com radiografias panorâmicas com dentes suspeitos de PA foram submetidos a radiografias periapicais para a confirmação das lesões e ao exame clínico com realização de teste de sensibilidade (calor, frio e elétrico). Dentes com necrose pulpar oriunda de doença periodontal primária foram descartados. 45 pacientes foram considerados com diabetes de curta duração e 90 pacientes de longa duração, enquanto que 60 foram considerados mal controlados. A frequência de PA foi de 90, 4% e pacientes de longo prazo apresentaram mais dentes com lesões. Com isso, concluiu-se que os pacientes com diabetes há mais tempo possuem uma frequência de PA e com um envolvimento de mais elementos dentários do que aqueles com diagnóstico de menos tempo com a doença.

Através de uma revisão sistemática e meta-análise, Segura-Egea *et al.* (2015), analisaram as evidências científicas disponíveis sobre a associação entre diabetes e a presença de PA em dentes obturados. As delimitações para a busca foram pacientes adultos tratados endodonticamente onde o diabetes foi relacionado

ou não com PA. As palavras chaves para as buscas nas base de dados foram: Diabetes Mellitus OR Diabetes OR Diabetic OR Hyperglycemia, AND Endodontics, Periapical Periodontitis, Periapical Diseases, Apical Periodontitis, Periradicular Lesion, Periapical Radiolucency, Radiolucent Periapical Lesion, Root Canal Treatment, Root Canal Preparation, Root Canal Therapy, Root Filled Teeth, Endodontically Treated Teeth. Sete estudos epidemiológicos preencheram os critérios de inclusão. Foram avaliados 1593 tratamentos de canal radicular, 1011 em indivíduos controle sem diabetes, e 582 em pacientes com diabetes. O odds ratio calculado (OR = 1, 42; 95% CL = 1, 11-1, 80; p = 0, 0058) indica que pacientes com diabetes têm maior prevalência de PA em dentes com tratamento de canal do que controles.

Sánchez-Domingues *et al.* (2015) avaliaram a prevalência da PA em paciente com DM e a relação com o controle glicêmico no estado periapical. O estudo foi realizado com 83 pacientes com DM2 e o controle glicêmico foi avaliado conforme os níveis de HbA1c. Dois grupos de pacientes com DM2 foram estabelecidos: bom controle (n = 24, HbA1c <6, 5%) e controle pobre (n = 59, HbA1c > 6, 5%). O estado periapical foi avaliado através de radiografia panorâmica, valendo-se do índice periapical. Observou-se nos pacientes com DM, que um estado periapical pior está relacionado à níveis altos de HbA1c, indicando que há relação entre um mau controle glicêmico e uma maior frequência e gravidade na PA. (OR = 3, 6; IC 95%, 1, 0–13, 0; P = 0, 049).

Visando avaliar se em pacientes adultos com TE, o DM influencia a prevalência de PA, SEGURA-EGEA *et al.* (2016) realizaram uma metanálise, englobando sete estudos epidemiológicos, abrangendo 1.593 dentes tratados endodonticamente, 1.011 em pacientes sem diabetes e 582 em paciente com diabetes. As avaliações indicam que pacientes com DM têm prevalência significativamente maior de lesão periapical (OR = 1, 42).

Tiburcio-Machado *et al.* (2017) investigaram a associação entre DM e PA, através de uma busca eletrônica de dados delimitando estudos em humanos que avaliassem o efeito do diabetes na região apical, desenvolvimento da periodontite ou

a cicatrização após intervenção endodôntica. Nove artigos foram incluídos e avaliados. Concluiu-se não haver evidências publicadas até o momento da pesquisa que confirmassem a associação entre DM e PA, por haver estudos escassos acerca do assunto. Apesar disso, os autores apontaram para o fato de que os resultados convergem para uma maior incidência de PA em pacientes com DM.

Al-Nazhan *et al.* (2017) realizaram um estudo transversal, entre os anos de 2010 e 2012, valendo-se de radiografias panorâmicas de boa qualidade de 926 pacientes. Dados como sexo, idade, estado de saúde, hábitos de fumar, estado periapical dos dentes tratados endodonticamente, qualidade técnica das obturações e presença ou ausência de restauração coronal foram avaliados. De uma amostra de 25.028 dentes, 1.556 apresentavam PA. Houve relação significativa entre PA e DM, uma vez que dos 43 indivíduos com diabetes, 36 (83, 7%) tinham PA. Também foi encontrado uma associação entre o tabagismo e o TE inadequado, ocasionando PA.

Limeira *et al.* (2020) analisaram radiografias panorâmicas para avaliar a prevalência de TE e PA em 50 pacientes com DM1 e 100 indivíduos sem diabetes. No grupo com DM1, 58% dos pacientes possuíam uma ou mais PA. Ainda, dos 50 pacientes com DM1, 38 apresentaram um ou mais TE, onde 52% deles apresentaram PA associada. Nos pacientes sem diabetes, apenas 8% apresentaram PA associada a um TE prévio e 15% apresentaram PA isolada.

2.5 INFLUÊNCIA DO DM NO REPARO DA PA PÓS TRATAMENTO ENDODÔNTICO

Dentro de um quadro infeccioso, o tratamento da causa é essencial para interromper o processo patológico, eliminar o agente etiológico e iniciar o reparo tecidual. Os pacientes com diabetes apresentam uma resposta aos tratamentos diferentes daqueles normoglicêmicos. Britto *et al.* (2003) avaliaram, em 30 pacientes com DM2 e 23 pacientes controle e dividiram em 3 classificações: PA em dente com TE, dentes tratados sem PA e PA em dentes sem tratamento. Analisando os resultados entre os grupos, foi observado que pacientes com DM apresentaram mais dentes com PA, quando comparados àqueles sem DM, onde houve menos

incidência de PA nos dentes após tratamento. Dessa forma, o DM2 está associado a um risco aumentado de uma resposta insatisfatória dos tecidos periapicais aos patógenos envolvidos nos processos infecciosos.

Em um estudo clínico retrospectivo, Ferreira *et al.* (2014) avaliaram o tecido periapical e o sucesso do TE em 37 dentes de 23 pacientes com DM (17 pacientes com diagnóstico de DM2 e 6 pacientes com diagnóstico de DM1) e em 25 dentes de 23 pacientes do grupo sem DM, entre os anos de 2003 e 2012. Para análise foram realizados exames clínicos relativos ao diagnóstico pulpar, mobilidade, presença de fístula e dor. Na radiografia periapical, todos os TEs estavam satisfatórios, seguindo o limite de obturação preconizado. As avaliações periapicais foram realizadas através de radiografia panorâmica. Os resultados indicaram que o sucesso ao TE foi de 62% no grupo dos pacientes com DM e de 80% no grupo sem DM ($P > 0,05$). Os resultados obtidos não foram conclusivos em relação ao aumento da prevalência de PA nos pacientes com DM e em relação ao sucesso do TE. Observou-se que o prognóstico do paciente com diabetes é pior quando comparado ao paciente sem diabetes. No entanto, não houve uma significância estatística, sendo necessários mais estudos acerca do assunto.

Rudranaik, *et al.* (2016) avaliaram o nível de HbA1C e reparo da PA em pacientes com DM2. Para tal, foram analisados 40 pacientes com a condição acima descrita e 40 pacientes controle. No grupo sem DM, o sucesso do TE ocorreu em 6 meses após intervenção. Nos pacientes com DM foram encontradas lesões com mais frequência e maiores. Na preservação dos pacientes com DM, seis apresentaram um controle glicêmico ruim e estes não apresentaram regressão da lesão periapical, após 12 meses do TE. Já os demais pacientes com diabetes, cujo controle glicêmico era satisfatório, apresentaram 100% de sucesso durante a preservação de um ano. Isso indica que o controle glicêmico está associado a uma maior taxa de sucesso, mesmo em pacientes com diagnóstico de diabetes.

Visando discutir e avaliar os protocolos para o TE, Holland *et al.* (2017) avaliaram artigos publicados acerca dos fatores relacionados ao reparo de lesões periapicais pós-endodontia. O sucesso do tratamento do canal radicular é afetado

pela escolha correta do protocolo clínico adotado. Dentre os fatores que influenciam diretamente nesse sucesso estão: qualidade da instrumentação, tipo de solução irrigadora, estratégias de irrigação, medicação intracanal, limite apical de preparo e obturação e qualidade do cimento endodôntico. No entanto, além dos diferentes fatores terapêuticos locais citados acima, condições sistêmicas, como o diabetes mellitus e a hipertensão, podem interferir negativamente no processo de reparo periapical. O processo de reparo de dentes tratados endodonticamente depende não somente da adoção de técnicas operatórias corretas para promover o melhor tratamento (como o uso de soluções irrigadoras, medicação intracanal e obturação adequadas), mas também de fatores sistêmicos, como doenças crônicas, hormônios e idade, que podem alterar a resposta imune do hospedeiro e interferir no resultado do TE e do reparo apical. O DM tem uma influência direta na cicatrização tecidual, podendo o reparo não responder da forma esperada, mesmo seguindo os protocolos técnicos preconizados. A PA tem uma influência no aumento da resistência à insulina, potencializando o efeito hiperglicêmico na cicatrização.

Arya *et al.* (2017) realizaram um estudo com 60 molares inferiores necróticos e PA confirmada radiograficamente em pacientes com diabetes e sem diabetes, a fim de avaliar a cicatrização das lesões após TE. Observou-se que ambos os grupos apresentaram cicatrização. No entanto, o grupo com DM apresentou uma pior cicatrização (43%), quando comparado com o grupo sem DM (80%), em um acompanhamento após 12 meses. Além disso, o TE não cirúrgico não surtiu efeito positivo nos níveis de HbA1c em pacientes com DM2.

Laukkanen (2019) avaliou 640 dentes de 504 pacientes após 6 meses do TE para verificar o impacto do tratamento na saúde sistêmica. O sucesso do tratamento no paciente com DM e sem PA foi de 100% e nos pacientes com DM e com PA foi de 56%. Além disso, o TE obteve um prognóstico positivo, sendo considerado curados aqueles pacientes que apresentaram tecidos periapicais sem nenhuma alteração patológica ou que apresentaram considerável regressão da PA após tratamento, na maioria dos pacientes com diabetes (73, 2%), mostrando que é

necessária a intervenção, mesmo que a taxa de sucesso seja menor, para os pacientes com alterações hiperglicemiantes.

Compreender a importância da permanência dos elementos dentários em boca e de que forma o DM pode influenciar em perdas dentárias precoces é fundamental. Cabanillas-Balsera *et al.* (2019) realizaram uma revisão sistemática com 303 artigos onde foram analisados dados de 54.936 TEs, 50.301 em pacientes controles e 4.635 em pacientes com diabetes. Os pacientes com DM apresentaram uma prevalência significativamente maior de dentes com tratamento de canal e extraído do que indivíduos saudáveis sem diabetes. O diabetes é um importante fator de prognóstico pré-operatório no tratamento de canal radicular, podendo ser fator de risco maior para perda dentária pós-tratamento. Isso reforça a importância de compreender o comportamento do diabetes frente às alterações orais e reforçar a prevenção como base para a manutenção da saúde do paciente com diagnóstico de diabetes.

Nagendrababu *et al.* (2020) realizaram uma revisão sistemática, com o objetivo de avaliar uma possível associação entre DM e o resultado do TE. Foram selecionados 4 estudos publicados até 2019, valendo-se das seguintes palavras chaves: diabetes OR diabetic OR hyperglycaemia AND root canal OR endod* OR periapical periodontitis OR periapical diseases OR periapical lesion OR apical periodontitis AND systematic review OR meta-analysis. O DM é um importante fator a ser considerado quanto ao prognóstico dos TEs, pois pacientes com DM apresentam uma pior cicatrização quando comparado com os normoglicêmicos. Dessa forma, o não controle glicêmico tem uma influência importante na resposta aos tratamentos e no reparo tecidual.

Jakovljevic e Duncan (2020) avaliaram quatro revisões sistemáticas relacionando o TE em pacientes com e sem DM. Os pacientes com diabetes tiveram uma maior prevalência de PA. O diabetes influencia na perda de elementos obturados, configurando falha no tratamento. Uma das quatro revisões indicou que não houve efeito do TE para o quadro geral do DM. Conclui-se que ainda não existem estudos clínicos de alta qualidade para compreender de que forma os

processos são influenciados pelo DM, apesar de estar confirmado que o diabetes é um influente fator a ser considerado para o prognóstico de TEs.

Gupta *et al.* (2020), valendo-se de estudos transversais e ensaios clínicos prospectivos, avaliaram a prevalência de lesões periapicais em 773 pacientes com diagnóstico de DM e 1133 indivíduos sem DM, todos com dentes tratados endodonticamente. Houve uma alta prevalência de lesões periapicais em dentes obturados, em indivíduos com diagnóstico de diabetes. Dessa forma, o DM é um fator importante para o prognóstico do TE, devendo ser levado em conta na escolha do plano de tratamento.

Martinho *et al.* (2021) realizaram a preservação do TE de 93 pacientes, onde 46 pacientes possuíam DM e 47 não, para acompanhar clínica e radiograficamente as lesões periapicais e a resposta entre os dois grupos. Os pacientes com diabetes obtiveram uma menor taxa de sucesso após o tratamento de canal radicular (47, 8%), quando comparado aos pacientes que não possuíam DM (89, 4%). Tais resultados indicam que o DM é um fator de risco para um bom prognóstico do TE. Os autores apontaram para a necessidade de pesquisas que indiquem melhores estratégias para estimular a angiogênese, visando obter um melhor reparo tecidual, no caso de pacientes com DM. Além da avaliação clínica dos pacientes com DM, esse estudo realizou também uma experimentação com ratos com DM2 e PA. Ratos com DM apresentaram a área de PA significativamente maior. Histologicamente, ratos com DM apresentaram aumento dos sinais inflamatórios, indicando uma resposta inflamatória exacerbada na correlação entre as condições orais e sistêmicas.

2.6 PERIODONTITE APICAL E HIPERGLICEMIA

Em um relato de caso de Schulze *et al.* (2007), um paciente com lesão endoperiodontal combinada apresentou um aumento repentino de hiperglicemia, sendo necessário dobrar sua dose de insulina. Em associação com incidentes hiperglicêmicos, ele relatou uma sensação de formigamento neste dente e, após a avaliação clínica e radiográfica, foi diagnosticado com PA. 1 dia após instituído o TE, já houve uma diminuição de 50% da demanda de insulina. Foi observado que há

uma correlação altamente relevante entre a resistência à insulina e uma inflamação dentária local, sendo o TE local um fator positivo para o controle glicêmico.

Astolphi *et al.* (2013) em um estudo laboratorial com 28 ratos divididos entre grupo controle sem PA e grupo com PA induzida após exposição pulpar. Verificou-se que houve alterações de sinalização e sensibilização da insulina em ratos com PA e houve um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de TNF ($p < 0.05$), citocina inflamatória associada à alteração na sinalização e sensibilidade à insulina. Isso reforça a importância do controle das infecções orais para o controle glicêmico.

Cintra *et al.* (2014) avaliaram, em modelos animais com DM induzida por estreptozotocina, os efeitos da PA e da DP, a glicemia e o controle glicêmico ao longo do tempo (mensuração da HbA1c). Ratos ($n=80$) foram divididos nos seguintes grupos ($n=10$): controle (saudáveis); PA; DP; PA + DP; DM; DM + PA; DM + DP; DM + PA + DP. A PA e a DP foram induzidas pela exposição pulpar ao ambiente oral e por ligadura periodontal, respectivamente. A glicemia foi mensurada aos 0, 6, 30 e 60 dias. Após a eutanásia, as maxilas foram processadas histopatologicamente e os níveis de HbA1c foram mensurados. O infiltrado inflamatório e a reabsorção óssea alveolar foram mais severos nos ratos com DM. Além disso, ratos com DM exibiram níveis mais elevados de HbA1c, independente de PA ou DP ($P < 0,05$). A presença de infecções orais em ratos com DM foi associada a um aumento da glicemia. Os autores concluíram que infecções orais como PA e DP afetam as condições glicêmicas em ratos com DM e aumentam os níveis de HbA1c em ratos normais e com DM, reforçando a importância do TE para controle glicêmico.

Cintra *et al.* (2014) avaliaram a influência da DP e PA nos níveis séricos de IL-17 em ratos com diabetes. Para tal dividiu 80 ratos nos seguintes grupos: normoglicêmico; PA; DP; DP + PA; DM; PA + DM; DP + DM e DM + PA + DP. O DM foi induzido com estreptozocina, o AP foi induzido pela exposição pulpar ao meio bucal e a DP foi induzida através da ligadura periodontal. Após 30 dias os animais foram sacrificados. A amostra de sangue venoso foi via punção cardíaca, visando avaliar os níveis de IL-17 e neutrófilos. A combinação de PA e DP aumentaram os

níveis séricos de IL-17 em ratos DM e normoglicêmicos, mostrando que as inflamações locais causam uma resposta pró-inflamatória exacerbada, independente da associação com doenças sistêmicas. Além disso, foi observado que no grupo com DM, houve um aumento nos níveis de neutrófilos e uma maior reabsorção óssea.

Astolphi *et al.* (2015) conduziram um estudo com 28 ratos com diabetes e lesões periapicais crônicas induzidas, com o intuito de avaliar as alterações de sinalização e sensibilização da insulina no músculo esquelético. Observou-se que há uma diminuição da sinalização da insulina no músculo esquelético dos ratos avaliados resultando em uma resistência à insulina fortemente associadas às lesões periapicais.

Sasaki *et al.* (2016) avaliaram a relação das alterações sistêmicas com a saúde oral, valendo-se de estudos acerca do diabetes e alterações periapicais. No DM há um aumento de citocinas pró-inflamatórias. Como consequência, a exacerbação inflamatória causa maior destruição tecidual apical. Os autores encontraram relação entre o descontrole metabólico em pacientes com lesões periapicais, corroborando com a premissa de que a PA pode causar uma resistência à insulina.

Ferreira *et al.* (2017), visando compreender de que forma as doenças inflamatórias orais nos pacientes com DM alteram a contagem de plaquetas, realizaram um estudo com 80 ratos divididos nos seguintes grupos: controle saudável; PA; DP; PA e DP; DM; PA + DM; DP + DM e DM + PA + DP. O DM foi induzido com estreptozocina, o AP foi induzido pela exposição pulpar ao meio bucal e a DP foi induzida através da ligadura periodontal. Após 30 dias, os animais foram anestesiados para retirar uma amostra de sangue através de punção cardíaca objetivando a contagem de plaquetas. Observou-se um maior nível de glicose na presença de DM e ambas inflamações orais. A contagem de plaquetas em ratos com diabetes e DP e ratos com diabetes e DP e PA foi significativamente maior, quando comparada aos ratos normoglicêmicos.

Em um estudo com 40 ratos machos divididos em quatro grupos, um sem nenhuma alteração, um com PA, um com DM e outro com DM + PA, Prietto *et al.* (2017) observaram, valendo-se de coleta sanguínea, que o diabetes pode alterar o status antioxidante, aumentando a concentração de malondialdeído e ácido úrico e diminuindo os níveis de albumina no soro. Além disso, a PA pode potencializar os efeitos do diabetes, reduzindo ainda mais os níveis de albumina e aumentando os níveis de ácido úrico. Durante a avaliação histológica das mandíbulas dos ratos, foi verificada uma grande inflamação composta por neutrófilos e células inflamatórias mononucleadas na região periapical. Foi observado que no grupo DM + PA, essa inflamação foi maior do que no grupo PA sem DM. Histometricamente, o grupo DM + PA exibiu lesões maiores e mais significativas quando comparado com o grupo que possuía PA mas não tinha DM. Dessa forma, o DM causa uma piora na inflamação e tamanho da PA ($p < 0.05$).

Pérez- Losada *et al.* (2020), visando encontrar relação entre um pobre controle glicêmico e a prevalência da PA, avaliaram, através de um estudo transversal, o controle glicêmico e estado periapical de 216 pacientes com DM. Para a avaliação do estado periapical foi utilizado o índice periapical em radiografias panorâmicas. Para avaliação do controle glicêmico foram utilizados os níveis de HbA1c, onde $<6,5\%$ foi considerado como diabetes bem controlado e nível de HbA1c $\geq 6,5\%$ como pobre controle glicêmico. Dos pacientes estudados, 169 (78,2%) apresentaram um pobre controle glicêmico. Na avaliação radiográfica, 44% apresentaram PA e 12,5% já possuíam pelo menos um TE. Destes dentes com TE, 52,3% apresentaram PA associada ao dente tratado. Os resultados indicaram que não houve diferença significativa entre um bom ou ruim controle glicêmico na presença de PA (OR = 1,74; IC 95% = 0,89 - 3,42; $P = 0,10$).

Yip *et al.* (2021) realizaram uma pesquisa em 5.995.011 prontuários de uma rede hospitalar, onde 7.749 pacientes foram diagnosticados com PA, de 2015 até 2018. Para realização do estudo, um grupo controle sem PA englobou 7.749 pacientes para comparação entre ambos. Dentre toda a amostra, 1.719 pacientes possuíam o diagnóstico de DM2 (11%) e destes, 1.134 possuíam PA. Foi avaliado o controle glicêmico através dos níveis de HbA1c, onde níveis menores que 6,5 foram

considerados como um bom controle; níveis de 6, 5 até 8 foram considerados de controle mediano e maior que 8 como mal controlado. Na coleta de dados dos níveis de HbA1c, foi verificado que 13.169 prontuários (85%) não continham essa informação. Avaliando os 2.167 prontuários que possuíam a informação da HbA1c, 1.432 pacientes possuíam PA e destes, 928 pacientes foram considerados bem controlados, 237 moderadamente controlados e 267, mal controlados. Nos pacientes sem PA, 897 possuíam registro dos níveis de HbA1c, onde 708 foram considerados bem controlados, 125 moderadamente controlados e 64 mal controlados. Os resultados do estudo indicaram que DM2 foi associado com prevalência significativamente maior de PA (OR 2, 05). Foi observado que o uso de metformina (OR 0, 82) ou estatinas (OR 0, 70) foi associado com prevalência menor de PA. A avaliação entre o nível de HbA1c descontrolada e a prevalência de PA foi significativa (OR 2, 46) .

2.7 IMPACTO DA QUANTIDADE DE ELEMENTOS DENTÁRIOS ACOMETIDOS PELA PA SOBRE DIFERENTES CONDIÇÕES SISTÊMICAS

Samuel *et al.* (2017), objetivando determinar diferenças no perfil sanguíneo na presença de uma ou múltiplas PA, dividiram 30 ratos em três grupos, sendo um grupo controle sem nenhuma PA, um grupo com uma PA induzida por exposição pulpar ao ambiente oral e um grupo com 4 PA induzidas da mesma forma. Após 30 dias da indução de PA, o hemograma e os níveis de citocinas foram obtidos através de punção cardíaca. As maxilas foram dissecadas e coradas para avaliação histológica do infiltrado inflamatório. Na análise histológica, foi observado um predomínio de neutrófilos e de células inflamatórias mononucleadas. Um componente inflamatório moderado foi encontrado na maioria das amostras dos grupos com PA. No grupo controle não houve presença de infiltrado inflamatório. Na avaliação dos níveis séricos de IL-4, responsável por fatores anti-inflamatórios, o grupo controle apresentou níveis maiores quando comparado com os grupos com PA, independente da quantidade de lesões. Os níveis de TNF- α , responsável por apoptose celular, foram cinco vezes maior no grupo com quatro PA, em comparação com o controle e com uma PA. No hemograma foi observado um aumento

significativo de leucócitos e linfócitos no grupo com quatro PA, quando comparado ao grupo controle ($p < 0.05$). A diferença, para esse quesito, entre o grupo de uma PA e grupo controle não foi significativa. Apesar dos ratos desse estudo não possuírem DM, esse estudo aponta uma carga cumulativa de PA como importante fator modificador do perfil sanguíneo.

Cintra *et al.* (2016) avaliaram a relação entre os níveis de citocinas, interferon e óxido nítrico e a quantidade de elementos acometidos por PA. Para tal, dividiram 30 ratos em três grupos: controle sem alterações periapicais, com um elemento dental com PA (1PA) e com quatro elementos dentários com PA (4PA). Houve um grande aumento nos níveis séricos das citocinas pró-inflamatórias (TNF e IL) nos ratos com 4PA quando comparados com aqueles sem PA. Verificou-se pouca diferença entre os grupos com 1PA e aqueles sem alterações. Em relação aos níveis de óxido nítrico, que é considerado um mediador inflamatório, todos os grupos com PA apresentaram níveis mais baixos, demonstrando que a PA, por si só, já afeta a resposta inflamatória.

Cintra *et al.* (2018) realizaram revisão bibliográfica para avaliar a relação bidirecional entre infecções endodônticas e doenças sistêmicas. A doença sistêmica pode influenciar a patogênese da infecção endodôntica da mesma forma que a infecção endodôntica também pode causar alterações sistêmicas. Os estudos incluídos na revisão relacionaram as condições endodônticas a problemas sistêmicos. Dentre as relações encontradas na literatura, o diabetes possui grande relevância, pela exacerbação inflamatória que ocasiona reabsorção óssea mais grave. Doenças cardiovasculares são associadas à PA, indicando que a carga-endodôntica pode desencadear hipertensão arterial sistêmica e outras patologias cardíacas. Um possível aumento dos níveis de uréia em pacientes renais crônicos estão associado a lesões periapicais. Desta forma, fica claro que a Endodontia e suas condições patológicas oferecem risco a diversas condições sistêmicas, sendo extremamente necessário associá-la ao tratamento integral dos pacientes.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento da relação existente entre o DM e a PA é de suma importância e relevância, tanto para os profissionais da área odontológica, quanto para os profissionais da área médica, relacionados ao tratamento da PA e DM, respectivamente.

O estudo do possível efeito da PA sobre o DM e vice-versa nos motivou, justamente para que medidas assertivas no manejo e tratamento do paciente sejam melhores compreendidas e executadas, buscando o bem estar do paciente como um todo, assim como a adoção de protocolos terapêuticos multidisciplinares e que envolvam conjuntamente as equipes odontológica e médica.

A presente revisão bibliográfica deixou muito claro que o DM apresenta-se como um importante fator na progressão, gravidade e perfil da PA. Vários estudos confirmaram que o desenvolvimento da infecção é mais rápida na condição do diabetes, sendo a lesão periapical (PA) mais exacerbada, agressiva e maior (Sano *et al.*, 2011; Iwama *et al.*, 2013; Cintra *et al.*, 2018; Samuel *et al.*, 2019). Na associação com DM, a PA possui um infiltrado inflamatório maior (Armada-Dias *et al.*, 2006; Cintra *et al.*, 2014; Cintra *et al.*, 2016; Martinho *et al.* 2021), associado, conseqüentemente, a maiores áreas de reabsorções ósseas periapicais (Kohsaka *et al.*, 1996; Iwama *et al.*, 2003; Kodama *et al.*, 2011; Cintra *et al.*, 2014; Holland *et al.*, 2017; Cintra *et al.*, 2018; Sarmiento *et al.*, 2020). Dessa forma, a prevenção da instalação, o diagnóstico e o tratamento precoce da PA em um paciente com diabetes assume um papel de grande importância no âmbito da Saúde Pública nacional e mundial. Os resultados desta revisão bibliográfica servem de alerta para que os profissionais da área da saúde atuem prontamente na resolução e no controle eficaz das infecções orais.

Apesar da existência de inúmeros artigos publicados na literatura acerca do tema do DM e PA, gostaríamos de citar o de Sisli (2019), que apontou o DM como um fator de risco para a extensão de lesões periapicais. Nesse trabalho, a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) foi empregada para avaliar a presença de lesão periapical. Todos os demais artigos, avaliaram a PA valendo-se

de exames radiográficos periapicais (Segura-Egea *et al.*, 2005; Armada-Dias *et al.*, 2006; Ferreira *et al.*, 2014; Mesgarani *et al.*, 2014; Ugur Aydin *et al.*; 2021) ou panorâmicas (Mesgarani *et al.*, 2014; Al-Nazhan *et al.*, 2017; Limeira *et al.*, 2020; Pérez- Losada *et al.*, 2020). Estrela *et al.* (2008) apontaram com muita propriedade que a radiografia periapical e a panorâmica identificaram apenas 50% e 30% a presença de PA, quando comparados com a TCFC. Assim, mais estudos comparando o DM e a PA, valendo-se da TCFC para o diagnóstico e mensuração da PA deveriam ser estimulados.

Outro fato merecedor de nota é que a resposta do paciente com DM aos TEs, visando a cicatrização da PA, é mais demorada e nem sempre satisfatória (Lima *et al.*, 2013; Holland *et al.*, 2017; Jakovljevic e Duncan, 2020; Nagendrababu *et al.*, 2020; Ugur Aydin *et al.*, 2021). Isso porque a velocidade de fagocitose de microrganismos pelos neutrófilos e macrófagos é mais lenta. Os estados hiperglicêmicos constantes e repetitivos retardam a capacidade de ação do corpo (DIABETES CARE, 2021).

Ainda referente ao TE, Martinho *et al.* (2021), confirmaram que o DM é um importante fator relacionado ao prognóstico da PA. Nesse contexto, o cirurgião-dentista que atende um paciente com necessidades endodônticas e que tem diabetes, deve alertar o paciente com relação ao possível efeito negativo que o mau controle de sua glicemia poderá ter no resultado final da terapia endodôntica (Britto *et al.*, 2003; Lima *et al.*, 2013; Ferreira *et al.*, 2014; Rudranaik *et al.*, 2016; Holland *et al.*, 2017; Arya *et al.*, 2017; Laukkanen, 2019; Cabanillas-Balsera *et al.*, 2019; Nagendrababu *et al.*, 2020; Jakovljevic e Duncan, 2020; Gupta *et al.*, 2020; Martinho *et al.*, 2021). Seria interessante que o profissional odontológico solicitasse que o paciente com diabetes assinasse um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que apontasse para a sua co-responsabilidade com o resultados final da terapia endodôntica, visto que esse está relacionado também com o controle da sua doença sistêmica. Nesse particular, seria interessante que o cirurgião-dentista solicitasse exames hematológicos de glicemia em jejum e Hemoglobina glicosilada e, caso os resultados fossem insatisfatórios, comprovando um mau controle do DM, que o paciente fosse encaminhado ao endocrinologista e ao nutricionista, visando o

tratamento integral do paciente, tendo como objetivo final o reparo do problema endodôntico e a melhora do quadro relacionado a sua doença sistêmica. Isso porque muitos estudos apontaram que o TE em pacientes com DM podem não ter reparo tecidual, o que pode culminar na perda do elemento obturado (Ferreira *et al.*, 2014; Cabanillas-Balsera *et al.*, 2019; Martinho *et al.*, 2021).

Schulze *et al.* (2007) relacionaram um aumento da hiperglicemia de um paciente com diabetes desencadeado por uma infecção endodôntica, onde, após a neutralização do conteúdo séptico e tóxico do canal, ou seja, após a eliminação dos microrganismos patogênicos, os níveis glicêmicos normalizaram. Esse relato de caso, indica que a terapia endodôntica causa um efeito positivo, através da diminuição da resistência à insulina, melhorando os níveis glicêmicos. Dessa forma, o tratamento da infecção endodôntica deve ser sempre estimulado, em todos os pacientes e, de maneira particular, nos pacientes com alterações sistêmicas como o DM.

Diversos estudos em animais procuraram relacionar as condições endodônticas e/ou PA com o descontrole metabólico da glicemia. Assim, parece que indivíduos portadores de PA têm um aumento glicêmico pela falha na sinalização e sensibilidade à insulina (Astolpho *et al.*, 2013; Astolpho *et al.*, 2015) ou resistência à insulina (Cintra *et al.*, 2014). Esses resultados apontam que, além do DM causar um agravamento no perfil da PA, a PA aumenta o nível de glicose no sangue. Essa relação bidirecional é de grande valia para a compreensão da patogênese de uma sobre a outra.

Pacientes com DM apresentam diversos órgãos e funções prejudicados, podendo inclusive, entrar em falência. A coexistência de PA e DM em um mesmo paciente parece também potencializar alguns efeitos sistêmicos negativos em pesquisas animais, como aumento nos níveis de triglicerídeos (Cintra *et al.* 2013), aumento nos níveis séricos de creatinina (Cintra *et al.*, 2014), variação no peso de diferentes órgãos (Cintra *et al.*, 2017), aumento significativo nos níveis da citocina pró-inflamatória IL-17 nos tecidos renais, hepáticos e periapicais (Azuma *et al.*, 2017), aumento nos níveis de plaquetas (Ferreira *et al.*, 2017) e aumento

significativo do estresse oxidativo (Prieto *et al.*, 2017). Esses resultados servem de alerta para um tratamento integral e multidisciplinar de pacientes com ambas condições sistêmicas.

Nos últimos anos, atenção tem-se dado à carga endodôntica, ou seja, pesquisas têm sido incentivadas com relação ao potencial cumulativo da PA, sobre diferentes condições sistêmicas, como alteração no perfil sanguíneo, concentração de Il-4 e TNF alfa (Samuel *et al.*, 2017, Cintra *et al.*, 2016), interferon e óxido nítrico (Cintra *et al.*, 2016) e hipertensão arterial sistêmica (Cintra *et al.*, 2018). Nesses artigos supracitados, que avaliaram essas respostas sistêmicas sob influência da carga endodôntica de PA não correlacionaram diretamente o DM. Dessa forma, seria encorajadora a existência de pesquisas futuras avaliando a influência da carga endodôntica da PA sobre o perfil do paciente com DM.

É essencial que o paciente com DM realize um tratamento inter-relacionado, visto que as associações entre DM e PA parecem influenciar diretamente uma sobre a outra. É imprescindível que o tratamento de pacientes com DM e PA seja feito de forma interdisciplinar e relacionada, onde o paciente portador e os profissionais da saúde, cirurgião-dentista, endodontista, médico endocrinologista e nutricionista tenham comprometimento e real consciência de seu papel na promoção de saúde do indivíduo como um todo.

REFERÊNCIAS

- AL-NAZHAN, Saad A. *et al.* Prevalence of apical periodontitis and quality of root canal treatment in an adult Saudi population. **Saudi Medical Journal**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 413–421, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.15537/smj.2017.4.16409>
- AMINOSHARIAE, Anita; KULILD, James C. Association of Functional Gene Polymorphism with Apical Periodontitis. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 41, n. 7, p. 999–1007, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.03.007>
- ARMADA-DIAS, Luci *et al.* Development of periradicular lesions in normal and diabetic rats. **Journal of Applied Oral Science**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 371–375, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1678-77572006000500013>
- ARYA, Suman *et al.* Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 43, n. 10, p. 1623–1627, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.05.013>
- ASSOCIATION, AMERICAN DIABETES. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 37, n. SUPPL.1, p. 81–90, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- ASTOLPHI, Rafael Dias *et al.* Periapical lesions decrease insulin signal and cause insulin resistance. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 39, n. 5, p. 648–652, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.12.031>
- ASTOLPHI, Rafael Dias *et al.* Periapical Lesions Decrease Insulin Signaling in Rat Skeletal Muscle. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 41, n. 8, p. 1305–1310, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.04.002>
- AZUMA, Mariane Maffei *et al.* Diabetes increases interleukin-17 levels in periapical, hepatic, and renal tissues in rats. **Archives of Oral Biology**, [s. l.], v. 83, p. 230–235, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.08.001>
- BRITTO, Leandro R. *et al.* Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**,

and Endodontics, [s. l.], v. 96, n. 4, p. 449–452, 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(03\)00034-9](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(03)00034-9)

CABANILLAS-BALSERA, D. *et al.* Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. **International Endodontic Journal**, [s. l.], v. 52, n. 3, p. 297–306, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iej.13011>

CINTRA, LUCIANO *et al.* Effect of Oral Infections on Serum Creatinine Levels in Diabetic Rats. **International Journal of Diabetology & Vascular Disease Research**, [s. l.], v. 1, n. 8, p. 19–23, 2013.

CINTRA, Luciano *et al.* Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. [s. l.], v. 32, p. 66–81, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0068>

CINTRA, Luciano *et al.* Multiple Apical Periodontitis Influences Serum Levels of Cytokines and Nitric Oxide. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 747–751, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.01.022>

CINTRA, L. T.A. *et al.* Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats. **International Endodontic Journal**, [s. l.], v. 47, n. 3, p. 228–237, 2014a. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iej.12136>

CINTRA, Luciano Tavares Angelo *et al.* Apical periodontitis and periodontal disease increase serum IL-17 levels in normoglycemic and diabetic rats. **Clinical Oral Investigations**, [s. l.], v. 18, n. 9, p. 2123–2128, 2014b. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1192-7>

CINTRA, Luciano Tavares Angelo *et al.* Blood profile and histology in oral infections associated with diabetes. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 40, n. 8, p. 1139–1144, 2014c. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.01.034>

CINTRA, Luciano Tavares Angelo *et al.* Oral health, diabetes, and body weight.

Archives of Oral Biology, [s. l.], v. 73, p. 94–99, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.10.002>

CINTRA, Luciano Tavares Angelo *et al.* Pulpal and periodontal diseases increase triglyceride levels in diabetic rats. **Clinical Oral Investigations**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 1595–1599, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0853-7>

DE LA TORRE-LUNA, Rocio *et al.* Prevalence of *Candida albicans* in primary endodontic infections associated with a higher frequency of apical periodontitis in type two diabetes mellitus patients. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 131–138, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03702-z>

DIABETES CARE. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *In:* , 2021. **Diabetes Care**. [S. l.: s. n.], 2021. p. S15–S33. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>

ESTRELA, Carlos *et al.* Accuracy of Cone Beam Computed Tomography and Panoramic and Periapical Radiography for Detection of Apical Periodontitis. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 34, n. 3, p. 273–279, 2008b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2007.11.023>

FERREIRA, Luciana Louzada *et al.* Diabetic rats present high mean platelet count in the presence of oral infections. **Brazilian Dental Journal**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 548–551, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-6440201701386>

FERREIRA, Manuel *et al.* Diabetes mellitus and its influence on the success of endodontic treatment: a retrospective clinical study TT - Diabetes mellitus e sua influência no sucesso do tratamento endodôntico: um estudo clínico retrospectivo. **Acta medica portuguesa**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 15–22, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24581189>

FONTBONNE, A. *et al.* Epidemiologia e Classificação do Diabetes Mellitus. **Endocrinologia e Diabetes**. 3. ed. [S. l.]: MedBook, 31832. p. 759–762. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786557830369/>. Acesso em:

01 de fevereiro de 2021

GARCÍA, Maria Andrea Quezada; PALMA EYZAGUIRRE, Ana Maria. Relación bidireccional entre diabetes mellitus y periodontitis apical. **ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas**, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 67–76, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.11565/arsmed.v43i3.1032>

GUPTA, A. *et al.* Diabetes mellitus and the healing of periapical lesions in root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. **International Endodontic Journal**, [s. l.], v. 53, n. 11, p. 1472–1484, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iej.13366>

HOLLAND, Roberto *et al.* Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. [s. l.], v. 25, n. 5, p. 465–476, 2017.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Global Diabetes Data Report 2010-2045. **Journal IDF**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 1, 2019a. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. **Atlas de la Diabetes de la FID**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 1–169, 2019b. Disponível em: http://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_ES.pdf

IWAMA, A. *et al.* The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. **Journal of Dental Research**, [s. l.], v. 82, n. 4, p. 322–325, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/154405910308200416>

JAKOVLJEVIC, Aleksandar; DUNCAN, Henry Fergus. Diabetes Mellitus May Negatively Influence the Outcome of Conventional Nonsurgical Root Canal Treatment. **Journal of Evidence-Based Dental Practice**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 101467, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2020.101467>

KODAMA, Yasushi *et al.* Diabetes enhances dental caries and apical periodontitis in caries-susceptible WBN/KobSlc rats. **Comparative Medicine**, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 53–59, 2011.

KOHSAKA, Toshiaki. Periapical lesions in rats with streptozotocin induced diabetes. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 22, n. 8, p. 418–421, 1996. Disponível em:

[https://doi.org/10.1016/S0099-2399\(96\)80243-3](https://doi.org/10.1016/S0099-2399(96)80243-3)

LAUKKANEN, E. *et al.* Impact of systemic diseases and tooth-based factors on outcome of root canal treatment. **International Endodontic Journal**, [s. l.], v. 52, n. 10, p. 1417–1426, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iej.13143>

LIMA, S. M.F. *et al.* Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: A review. **International Endodontic Journal**, [s. l.], v. 46, n. 8, p. 700–709, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iej.12072>

LIMEIRA, Francisco *et al.* Root Canal Treatment and Apical Periodontitis in a Brazilian Population with Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-sectional Paired Study. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 756–762, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2020.02.010>

LIU, Lingshuang *et al.* Protective effect of metformin on periapical lesions in rats by decreasing the ratio of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 38, n. 7, p. 943–947, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.03.010>

LÓPEZ-LÓPEZ, José *et al.* Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: A cross-sectional study. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 37, n. 5, p. 598–601, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.01.002>

MAROTTA, Patrícia S. *et al.* Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult brazilian population. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 297–300, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2011.11.001>

MARTINHO, José P. *et al.* Impairment of the angiogenic process may contribute to lower success rate of root canal treatments in diabetes mellitus. **International Endodontic Journal**, [s. l.], v. 54, n. 10, p. 1687–1698, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iej.13572>

MESGARANI, Abbas *et al.* Frequency of odontogenic periradicular lesions in diabetic

patients. **Caspian journal of internal medicine**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 22–25, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24490009><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3894466>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigitel Brasil 2019: principais resultados. **Boletim epidemiológico**, [s. l.], v. 51, n. 16, p. 20–26, 2020.

NAGENDRABABU, V. *et al.* Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review. **International Endodontic Journal**, [s. l.], v. 53, n. 4, p. 455–466, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iej.13253>

PÉREZ-LOSADA, Flor de Liz *et al.* Apical periodontitis and diabetes mellitus type 2: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Medicine**, [s. l.], v. 9, n. 2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm9020540>

PÉREZ-LOSADA, Flor de Liz *et al.* Apical periodontitis and glycemic control in type 2 diabetic patients: Cross-sectional study. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, [s. l.], v. 12, n. 10, p. e964–e971, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4317/jced.57191>

PRIETO, Annelise Katrine Carrara *et al.* Influence of Apical Periodontitis on Stress Oxidative Parameters in Diabetic Rats. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 43, n. 10, p. 1651–1656, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.05.014>

RUDRANAİK, Sandeep *et al.* Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. e498–e504, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.4317/jced.52859>

SAMUEL, Renata O. *et al.* STREPTOZOTOCIN-INDUCED RODENT MODELS OF DIABETES: PROTOCOL COMPARISONS. *In*: GAUTHIER, Elizabeth L. (org.). **Streptozotocin: Uses, Mechanism of Action and Side Effects**. [S. l.: s. n.], 2014. p. 61–80.

SAMUEL, Renata Oliveira *et al.* Endodontic infections increase leukocyte and

lymphocyte levels in the blood. *Clinical Oral Investigations*, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 1395–1401, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2222-z>

SAMUEL, Renata Oliveira *et al.* Th1/Th2/Th17/Treg Balance in Apical Periodontitis of Normoglycemic and Diabetic Rats. *Journal of Endodontics*, [s. l.], v. 45, n. 8, p. 1009–1015, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2019.05.003>

SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ, Benito *et al.* Glycated Hemoglobin Levels and Prevalence of Apical Periodontitis in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Endodontics*, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 601–606, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.12.024>

SANO, T. *et al.* Dental caries and Caries-Related periodontitis in type 2 diabetic mice. *Veterinary Pathology*, [s. l.], v. 48, n. 2, p. 506–512, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0300985810380394>

SARMENTO, E. B. *et al.* Immunoexpression of bone resorption biomarkers in apical periodontitis in diabetics and normoglycaemics. *International Endodontic Journal*, [s. l.], v. 53, n. 8, p. 1025–1032, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iej.13305>

SASAKI, Hajime *et al.* Interrelationship Between Periapical Lesion and Systemic Metabolic Disorders. *Current Pharmaceutical Design*, [s. l.], v. 22, n. 15, p. 2204–2215, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1381612822666160216145107>

SCHULZE, A. *et al.* Sudden Improvement of Insulin Sensitivity Related to an Endodontic Treatment. *Journal of Periodontology*, [s. l.], v. 78, n. 12, p. 2380–2384, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2007.070033>

SEGURA-EGEA, J. J. *et al.* High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *International Endodontic Journal*, [s. l.], v. 38, n. 8, p. 564–569, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2005.00996.x>

SEGURA-EGEA, Juan J. *et al.* Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 1133–1141, 2016.

Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1805-4>

SEGURA-EGEA, Juan J. *et al.* Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 356–361, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.4317/medoral.17452>

SEGURA-EGEA, Juan J. *et al.* Endodontic medicine: Connections between apical periodontitis and systemic diseases. **International Endodontic Journal**, [s. l.], v. 48, n. 10, p. 933–951, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iej.12507>

SISLI, Selen Nihal. Evaluation of the Relationship between Type II Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis in Root-Filled Teeth Using Cone Beam Computed Tomography: An Observational Cross-Sectional Study. **Medical Principles and Practice**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 533–538, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000500472>

TIBÚRCIO-MACHADO, Camilla dos Santos *et al.* Influence of Diabetes in the Development of Apical Periodontitis: A Critical Literature Review of Human Studies. **Journal of Endodontics**, [s. l.], v. 43, n. 3, p. 370–376, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.11.012>

TIBÚRCIO-MACHADO, C. S. *et al.* The global prevalence of apical periodontitis: a systematic review and meta-analysis. **International Endodontic Journal**, [s. l.], v. 54, n. 5, p. 712–735, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iej.13467>

TIPOS de Diabetes. **Sociedade Brasileira do Diabetes**. Disponível em: <https://diabetes.org.br/tipos-de-diabetes/#diabetes-tipo-1>. Acesso em 15 de novembro de 2021.

UĞUR AYDIN, Z. *et al.* The effect of type 2 diabetes mellitus on changes in the fractal dimension of periapical lesion in teeth after root canal treatment: a fractal analysis study. **International Endodontic Journal**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 181–189, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/iej.13409>

VICENT, Aw. Discuss the role of microorganisms in the aetiology and pathogenesis

of periapical disease. **Australian Endodontic Journal**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 53–59, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/aej.12159>

VIER-PELISSER, F. V.; SÓ, M.V. Patologia Aplicada à Endodontia. *In*: PUBLICAÇÃO, Santos (org.). **Endodontia: As interfaces no contexto da odontologia**. 2 ed. São Paulo: [s. n.], 2020. p. 53–76.

YIP, Nathan *et al.* The association of apical periodontitis and type 2 diabetes mellitus: A large hospital network cross-sectional case-controlled study. **Journal of the American Dental Association**, [s. l.], v. 152, n. 6, p. 434–443, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2021.01.005>