

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

**YAÇANA POSTIGLIONI FERRAZ**

**A RELAÇÃO *DIABETES MELLITUS* E ENDODONTIA: REVISÃO DE  
LITERATURA**

**PORTO ALEGRE**

**2018**

YAÇANA POSTIGLIONI FERRAZ

**A RELAÇÃO *DIABETES MELLITUS* E ENDODONTIA: REVISÃO DE  
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Endodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito obrigatório para obtenção do título de Especialista em Endodontia.

**Orientador:** Profº Drº João Ferlini Filho

PORTO ALEGRE

2018

## RESUMO

O *Diabetes Mellitus* (DM) é o descontrole metabólico de maior prevalência encontrado na prática odontológica. É caracterizado por quadros de hiperglicemia que acomete a homeostasia do indivíduo em níveis sistêmicos e bucais. As evidências científicas apontam para a associação do *Diabetes Mellitus* e a Endodontia no que diz respeito a processos de reabsorção óssea periapical. Diversos ensaios científicos têm mostrado os mecanismos de atuação e o efeito do meio hiperglicêmico nos tecidos periapicais e o impacto no tratamento endodôntico. Frente a isto, o objetivo desta revisão de literatura é expor as evidências científicas a respeito do papel do *Diabetes Mellitus* na saúde do paciente e sua influência sobre a polpa e tecidos periapicais.

**Palavras-chave:** diabetes mellitus, periodontite periapical, prevalência, tratamento do canal radicular, periodontite apical, hiperglicemia, endodontia.

## **ABSTRACT**

Diabetes Mellitus (DM) is the most prevalent metabolic disorder found in dental practice. It is characterized by pictures of hyperglycemia that affects the homeostasis of the individual at systemic and oral levels. The scientific evidence points to the association of Diabetes Mellitus and Endodontics with regard to periapical bone resorption processes. Several scientific studies have shown the mechanisms of action and the effect of the hyperglycemic medium on periapical tissues and the impact on endodontic treatment. The objective of this literature review is to present the scientific evidence regarding the role of Diabetes Mellitus in the patient's health and its influence on the pulp and periapical tissues.

**Keywords:** diabetes mellitus, periapical periodontitis, prevalence, root canal treatment, apical periodontitis, hyperglycemia, endodontics.

## LISTA DE ABREVIATURAS

DM: *Diabetes Mellitus*

HbA1c: Hemoglobina glicada

PCR: Proteína C reativa

TNF- $\alpha$ : Fator de necrose tumoral

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	7-9
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	10-18
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	19-21
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	22-29

## 1. INTRODUÇÃO

*Diabetes Mellitus* (DM) é considerada uma desordem metabólica crônica que se manifesta através dos tipos I e II afetando entre 5 a 10% os casos de DM tipo I e 85 a 90% dos casos no DM tipo II. É uma patologia em que não há cura e é caracterizada por uma deficiência na produção e quantidade de insulina promovendo um quadro de hiperglicemia. (MAROTTA et al. 2012; LIMA et al. 2013)

O *Diabetes Mellitus* é considerado o principal fator de risco associado à mortalidade na população brasileira, mostrando uma prevalência de 7,6%. (GRAVES, LIU e OATES, 2007).

Ambos os tipos de DM estão relacionados a níveis altos de marcadores inflamatórios e conseqüentemente ao aumento da suscetibilidade à infecção. São considerados fatores moduladores da progressão da infecção oral, portanto podem afetar o desfecho da terapia endodôntica. (GRAVES, LIU e OATES, 2007).

O impacto do DM na saúde bucal tem sido demonstrado em estudos importantes, sobretudo, na endodontia evidenciando a prevalência de processo periapical crônico em pacientes portadores de DM descompensado. (SEGURA-EGEA et al, 2012)

A literatura evidencia o papel do DM na cavidade oral podendo influenciar o desenvolvimento, a progressão e a resposta ao tratamento endodôntico diante de uma periodontite apical crônica. (SIQUEIRA JR 2011; DIAS et al. 2006)

De acordo com a Associação Americana de Diabetes, os sinais e sintomas incluem polidipsia, poliúria, polifagia e glicosúria. (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE DIABETES, 2018)

O DM manifesta-se através de dois tipos: DM tipo I e II. O DM tipo I é, sobretudo, uma reação de origem auto-imune em que as células  $\beta$ -pancreáticas inibem a liberação de insulina, sendo conhecido como diabetes insulino-dependente. Já o mais comum tipo de manifestação do DM é o tipo II,

onde ocorre uma resistência à ação insulínica com intolerância ao hormônio glicose ou disfunção das células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans pancreáticas. (AL-MASKARI e AL-SUDAIRYS, 2011)

No indivíduo acometido pelo DM, os efeitos em nível sistêmico, geram insuficiência e disfunção a longo prazo de estruturas importantes como olhos, coração, rins, vasos sanguíneos e nervos; outras características como distúrbios do sono e depressão estão presentes. Entre os fatores de riscos no DM tipo II estão associados a idade, sistema imunológico, dieta, tabagismo, baixo peso ao nascer e estresse. (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017)

A inter-relação entre DM e a saúde bucal foi respaldada na comunidade científica através de estudos que demonstram que os pacientes portadores de DM são acometidos por cárie, xerostomia, candidíase, patologias envolvendo a integridade da polpa dentária, dificuldade no processo de cicatrização, halitose, abscessos, osteoporose e maior prevalência de lesões periapicais. (ELDARRAT, 2011) Com isso, tornou-se evidente o potencial efeito da hiperglicemia a nível celular e dos tecidos.

Diante de um quadro hiperglicêmico, as estruturas pulpareas podem sofrer alterações importantes devido a circulação colateral prejudicada e um aumento na atividade da fosfatase alcalina, aumentando as chances de necrose, além disso há uma redução na concentração de colágeno, modificando a estrutura no tecido pulpar. (CATANZARO et al. 2006; LEITE, GANZERLA e NICOLAU, 2008)

Um alto quadro de glicose no sangue acarreta efeitos negativos no que se refere ao sistema imune, sobretudo, na inibição da função dos macrófagos, levando a um estado inflamatório que prejudica o hospedeiro com o aumento do risco de adquirir infecção pulpar. (GARBER et al. 2009)

A hiperglicemia também exerce papel importante no estímulo à reabsorção óssea, sendo considerada responsável pela diminuição no processo de formação e diferenciação de osteoblastos com impactos na secreção da matriz óssea. (NG, MANN e GULABILAVA, 2011)



Diante disso, o transporte de glicose pelos osteoclastos é duas vezes mais alto em um meio hiperglicêmico, resultando no aumento dos níveis de reabsorção óssea maior quando comparado a um indivíduo saudável. (WILLIAMS et al. 1997)

O exame de hemoglobina glicosada é considerado o padrão ouro como medida de verificação do risco de desenvolvimento de complicações em torno do DM. A associação americana de endocrinologistas considera o controle glicêmico ideal em níveis menores que 6,5%. (TUNES, FOSS-FREITAS e NOGUEIRA, 2010)

Em face ao acima exposto, o objetivo desta revisão de literatura é levantar as evidências científicas a respeito do papel do *Diabetes Mellitus* e sua influência sobre a polpa e tecidos periapicais.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

O prognóstico do tratamento endodôntico será considerado favorável quando forem corretamente executadas todas as fases da terapia, onde o objetivo é sanificar o sistema de canais radiculares, bem como restabelecer a saúde, a estética e a função do elemento dentário.

Em meados do século XIX acreditava-se que as bactérias bucais eram agentes causais das desordens sistêmicas. (O'REILLY e CLAFFEY, 2000)

Frente a isso, estudos têm demonstrado fatores metabólicos sistêmicos que influenciam diretamente os tecidos pulpares e periapicais. A literatura relata que esses distúrbios como o DM estão intimamente relacionados com a endodontia, são considerados fatores moduladores da progressão da infecção oral, onde haverá altos níveis de marcadores inflamatórios, culminando em uma maior suscetibilidade a infecções e envolvimento sistêmico. (NAVID KHALIGHINEJAD et al. 2016; FOUAD, 2009)

Os tecidos periapicais podem ser acometidos por patologias crônicas, radiograficamente representadas por uma área radiolúcida em torno de um ápice radicular e constituem sequela de infecção microbiana no sistema de canais radiculares. (SIQUEIRA JR e RÔÇAS, 2014)

A possível ligação entre processos periapicais crônicos e doenças sistêmicas é, atualmente, um dos aspectos mais interessantes no meio científico. Entretanto, esta relação têm sido pouco estudada e pode estar ocultando os riscos, bem como a real importância e vantagens para a saúde do indivíduo e previsibilidade do tratamento. (SEGURA-EGEA, CASTELLANOS-COSANO e GONZÁLES. 2017)

No entanto, no que se refere a evidências entre DM e envolvimento de processos periapicais crônicos, um dos primeiros estudos realizados em modelo animal observou alterações histológicas e histométricas em tecidos pulpares e periapicais após exposição da polpa em ratos diabéticos. O resultado mostrou maior grau de inflamação no ligamento periodontal, reabsorção radicular e reabsorção óssea mais grave quando comparado ao grupo controle. (KOSAKA, KUMAZAWA e NAKAMURA, 1996)

A evidência em relação aos efeitos da hiperglicemia no papel de cicatrização pulpar é demonstrada em um estudo onde as polpas de ratos foram expostas ao agregado de trióxido mineral. Os pesquisadores descobriram que houve uma maior inflamação pulpar e menor função dos macrófagos. Além disso, a formação da ponte dentinária foi inibida em ratos com diabetes. (GARBER, SHABAHANG, ESCHER e TORABINEJAD, 2009)

Em evidências mais recentes, autores puderam investigar os processos periapicais crônicos e os efeitos nas concentrações de glicose sanguínea e os níveis de hemoglobina glicosada. O resultado mostrou infiltrado inflamatório e maior severidade de reabsorção óssea alveolar em ratos diabéticos, concluindo que as infecções orais são capazes de afetar os índices glicêmicos e os níveis de hemoglobina glicosada em ratos diabéticos com impacto no estado de integridade dos tecidos periapicais. (CINTRA et al. 2014)

Em seres humanos ainda é de se especular se realmente há uma relação entre DM e a prevalência de periapicopatias crônicas. Diante dessa hipótese, os primeiros estudos começaram a concluir que há uma alta taxa de pacientes diabéticos com quadros de infecções odontogênicas. Os autores salientam que um quadro de DM descontrolado pode atrasar o processo de cicatrização dos processos crônicos ou ainda aumentar seu tamanho. Já em casos de DM bem controlados a cura ocorre sem interferências como nos pacientes saudáveis. (BENDER, SELTZER e FREEDLAND, 1963)

Um estudo transversal com pacientes portadores de DM controlado teve o intuito de avaliar os níveis de hemoglobina glicosada e exames radiográficos. Os resultados evidenciaram sinais de processos periapicais crônicos em torno de 74% em relação ao grupo controle (42%), sendo estatisticamente quatro vezes maior a probabilidade de pacientes diabéticos apresentarem periodontite apical. (LÓPEZ-LÓPEZ, 2011)

A literatura sustenta, até o momento, que os processos periapicais crônicos desempenham papel fundamental para o descontrole metabólico diabético. Diante disto, foi desenvolvido um estudo transversal onde 83 pacientes com DM tiveram os níveis de hemoglobina glicosada verificados e foram classificados em pacientes diabéticos bem controlados (HbA1C <6,5%) e

mal controlados (HbA1c >6,5%). A conclusão da investigação revelou que a situação dos tecidos periapicais teve correlação estatisticamente significativa com as taxas de hemoglobina glicosada avaliada, ( $p < 0,05$ ). (SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ et al. 2015)

O DM é o terceiro comprometimento sistêmico crônico mais prevalente entre os pacientes que buscam atendimento odontológico, portanto, o cirurgião dentista deve tomar conhecimento sobre esta provável interação entre o binômio infecção-endodontia e DM. (DHANUTHAI et al, 2009)

Para uma melhor compreensão sobre os mecanismos biológicos que ocorrem para que haja a influência do DM em áreas de interesse endodôntico, é necessário atentar que em pacientes diabéticos há três alterações fisiológicas específicas do que em um indivíduo normal: sistema imunológico, hiperglicemia e formação de proteínas glicadas formadoras de AGEs. O sistema imune é considerado a primeira linha de defesa contra agentes patogênicos. No DM essa função é totalmente alterada, ou seja, há uma considerável diminuição no processo de fagocitose em macrófagos e neutrófilos, resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias. (LIMA, 2013)

A hiperglicemia, conforme já citado, é responsável substancialmente por alterações prejudiciais de estrutura na polpa dentária, tecidos periapicais e sistema de circulação colateral. (GARBER et al. 2009; BENDER, 2003)

No entanto, há uma regulação na atividade das células clásticas, o que poderia aumentar a reabsorção óssea. (DIENELT e ZUR NIEDEN, 2011)

E em terceiro lugar, foi confirmado que os AGEs são, em substancial, responsáveis no desenvolvimento e complicações de doenças crônicas como o DM. Os AGEs são produtos finais de glicação avançada e sintetizados via glicose não enzimática e da oxidação das proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos durante quadros hiperglicêmicos crônicos. Eles interagem com os receptores específicos dos macrófagos, resultando na ativação do fator nuclear-kappa beta(NF-kB), fazendo com que haja um aumento do estresse oxidativo e citocinas pró-inflamatórias envolvidas na indução do desequilíbrio imunológico crônico. (CAI, RAMDAS, CHEN, STRIKER e VLASSARA, 2012)

Entretanto, a literatura também ressalta que os AGEs ligam-se ao colágeno, culminando em desajustes no metabolismo ósseo e na redução, proliferação e diferenciação celular osteoblástica. (TANAKA, YAMAGUCHI, KANAZAWA e SUGIMOTO, 2013) Ainda neste seguimento, a ação dos AGEs podem prejudicar o processo de reparo após uma intervenção endodôntica, pois ocorre uma ligação entre os AGEs nos receptores dos fibroblastos do ligamento periodontal levando assim uma apoptose e inibição na produção de matriz de colágeno. (LI, DENG, LV e KE, 2014)

Em linhas gerais, com a interferência desses mecanismos na constituição da matriz celular, torna-se claro que os AGEs ao ligarem-se ao colágeno, geram impacto negativo no metabolismo ósseo, proliferação e diferenciação celular osteoblástica e redução da formação óssea. (GURAV, 2013)

A resposta imunológica destes indivíduos envolve a regulação de citocinas pró-inflamatórias, leucócitos e monócitos. Em virtude disto, a inflamação crônica periapical poderia perpetuar ou, até mesmo, ter o potencial de indução de um elevado quadro de inflamação crônica e ser responsável por um aumento da resistência, quantidade de insulina e controle glicêmico e metabólico em pacientes com processo periapical crônico e DM. (MONTROYA-CARRALERO, SAURA-PÉREZ, CANTERAS-JORDANA e MORATA-MURCIA, 2010; HU H, JIANG, REN, HU X, WANG e HAN, 2015)

Em virtude do que foi mencionado, um estudo transversal teve por objetivo avaliar a prevalência de processo periapical crônico em pacientes diabéticos tipo II de uma população brasileira. Como resultado, foi encontrado, em diabéticos tipo II maior prevalência de processo periapical crônico em dentes não tratados. O estudo sugere que o DM pode modificar a doença periapical, sendo assim, mais propensos a desenvolvê-la; no entanto, os achados não confirmaram que o DM possa exercer influência na resposta a uma intervenção endodôntica. (MAROTTA, FONTES, ARMADA et al. 2012)

Com o objetivo de investigar, em modelo animal, se as lesões periapicais causam resistência à insulina, autores conduziram o estudo e puderam constatar que as lesões periapicais crônicas são capazes de alterar a

sinalização e a sensibilidade de insulina devido à elevação de TNF- $\alpha$  plasmático. Os autores ainda ressaltam a importância de prevenir inflamações locais e por conseqüência, gerar a prevenção da resistência insulínica. (ASTOLPHI, CURBETE, COLOMBO, SHIRAKASHI et al. 2013)

Uma revisão sistemática e meta-análise buscou investigar se a periodontite apical é capaz de modificar níveis sistêmicos de marcadores inflamatórios. No estudo puderam identificar que os níveis séricos de IgA, IgG e IgM estavam aumentados em indivíduos com periodontite apical quando comparados ao grupo controle; já os níveis de PCR, IgA, IgE, IgG e IgM não foram estatisticamente significantes entre pacientes com periodontite apical antes e depois do tratamento. Como conclusão, o estudo sugere que há níveis aumentados de PCR, IL-1, IL-2, IL-6, dimetilarginina assimétrica, IgA, IgG e IgM em humanos e que a presença de periodontite apical contribui para resposta imunológica, resultando em uma maior inflamação sistêmica. (GOMES, BLATTNER, GRECCA et al. 2013)

A associação entre doenças sistêmicas e periodontite apical foi tema de um estudo sistemático que procurou avaliar a relação entre o hospedeiro/fatores modificadores com a endodontia; dezesseis artigos foram identificados e incluídos, a qualidade dos estudos e risco de viés foram considerados moderados e apenas três estudos tiveram baixo nível de viés. Ao final, os autores apontam que pode existir risco moderado na correlação entre doenças sistêmicas e a formação de periodontite apical. (KHALIGHINEJAD et al. 2016)

Por meio de uma revisão crítica da literatura com estudos em seres humanos, autores investigaram a associação entre o DM e periodontite apical. Na busca de evidências puderam concluir que todos os resultados até o momento são escassos e incipientes e esta associação não é conclusiva; apesar disto, há uma tendência em convergir para uma inter-relação positiva entre DM e maiores achados de lesões periapicais crônicas. (TIBÚRCIO-MACHADO, BELLO, MAIER et al. 2017)

Um estudo em modelo animal avaliou os efeitos do DM tipo II no desenvolvimento de lesão periapical após exposição pulpar. A pesquisa

permitiu identificar lesões periapicais e reabsorções ósseas alveolares mais graves em ratos diabéticos sugerindo que condições metabólicas ocasionados pelo DM tipo II aumenta o surgimento de lesões perirradiculares em ratos. (IWANA, NISHIGAKI, NAKAMURA et al, 2003)

Com relação à hipótese do DM exercer influência no prognóstico de dentes tratados endodonticamente, o objetivo de uma revisão sistemática e meta-análise foi o de analisar as evidências científicas sobre essa possível associação. A literatura disponível indica que o DM está diretamente ligado a um maior grau de prevalência de lesões periapicais crônicas em dentes que já receberam intervenção endodôntica. Esses dados são considerados importante fator prognóstico pré-intervenção. (SEGURA-EGEA et al. 2016)

Um estudo de coorte procurou estudar a possível associação entre periodontite apical e o controle glicêmico de pacientes com DM tipo II; Oitenta e três pacientes foram analisados através de exames sanguíneos (HbA1c) e diagnosticados com lesões periapicais radiolúcidas. De acordo com os dados estatísticos da pesquisa, os autores puderam concluir que há uma associação dos níveis de HbA1c com o estado dos tecidos periapicais. Este resultado vai de encontro ao que já foi citado em artigos anteriores que também evidenciaram forte relação entre o controle da glicemia e inflamação perirradicular em indivíduos portadores de DM. (SANCHÉZ-DOMÍNGUEZ, LÓPEZ-LÓPEZ, JANÉ-SALAS et al, 2015)

O processo de cicatrização periapical pós tratamento endodôntico não-cirúrgico foi tema de um estudo prospectivo que teve como objetivo comparar o sucesso da intervenção endodôntica entre pacientes diabéticos e não diabéticos e avaliar o efeito da cicatrização nos pacientes diabéticos tipo II com lesão periapical. As estatísticas permitiram verificar que 43% dos pacientes diabéticos apresentavam menor cicatrização periapical em comparação com o grupo dos não diabéticos, os níveis de HbA1c em pacientes com DM aumentaram a cada consulta de acompanhamento após o tratamento. Diante das evidências é possível concluir que o DM exerce efeito negativo no que se refere ao processo de cicatrização e reparo periapical após a terapia endodôntica; já os níveis glicêmicos sanguíneos não apresentaram melhora

após o tratamento do canal radicular em pacientes diabéticos. (ARYA, DUHAN, TEWARI, SANGWAN et al, 2017)

Em contrapartida, um estudo de revisão sistemática da literatura, apontou que as atuais evidências no que tange as doenças sistêmicas e o comprometimento do prognóstico no tratamento endodôntico ainda são inconclusivas, sobretudo, no diabetes. Todavia, a pesquisa sugere que outras doenças como as cardiovasculares possam estar associadas ao desfecho do tratamento endodôntico. (AMINOSHARIAE, KULILD, MICKEL et al, 2016)

Por outro lado, existem bases biológicas em estudos que acusam o DM como um obstáculo no processo de regeneração periapical e dificuldades em uma resposta imune efetiva. Um estudo de coorte retrospectivo teve por objetivo estudar a prevalência de periodontite apical em pacientes com e sem DM tipo II. Participantes do grupo com diabetes e grupo controle foram examinados e submetidos a radiografias periapicais de toda a boca, totalizando 14 radiografias; os testes estatísticos foram realizados e o resultado mostrou que pelo menos em um dente a periodontite apical estava presente em 81,3% dos diabéticos e 58% no grupo controle; pacientes portadores de DM tiveram 7% dos dentes acometidos pela periodontite apical, enquanto o grupo controle teve 4% dos dentes afetados. Os resultados permitiram concluir que a presença de um fator modificador como o DM tipo II está intimamente associado a um aumento da prevalência de periodontite apical. (SEGURAGEA, JIMENÉZ-PINZÓN, RÍOS-SANTOS et al. 2005)

Já outro estudo não encontrou diferenças estatisticamente significativas na prevalência de periodontite apical entre indivíduos com DM e controle; no entanto, foi possível observar que pacientes do sexo masculino portadores de DM tipo II que receberam intervenção endodôntica foram mais propensos a apresentar lesão após o tratamento. (BRITTO, KATZ, GUELMANN e HEFT et al. 2003)

Algumas evidências disponíveis avaliaram o efeito da infecção endodôntica sobre o estado de saúde do periodonto, os autores demonstraram que dentes tratados endodonticamente na presença de periodontite apical tiveram pior situação periodontal do que casos sem a presença de periodontite



apical. (JANSSON, EHNEVID, LINDSKOG e BLOMLOF, 1993; FAIK, HUGOSON, THORSTENSSON, 1989)

Um estudo buscou comparar a prevalência de lesões periapicais em adultos insulino-dependentes e não diabéticos com idades entre 20 e 70 anos. No geral, foi constatado que pacientes com DM do sexo feminino tiveram maior presença de tratamento endodôntico com lesões periapicais do que mulheres sem diabetes e submetidas a terapia endodôntica. (FAIK et al, 1989)

A presença de citocinas inflamatórias oriundas de um processo de inflamação estão associadas à sinalização, resistência e diminuição da insulina. Sendo assim, pesquisadores procuraram avaliar distúrbios com relação ao perfil de glicemia e insulina em 28 ratos Wistar não diabéticos divididos no grupo com lesões periapicais crônicas induzidas e grupo controle; o experimento concluiu que as lesões periapicais crônicas possuem associação com a diminuição da resistência e sinalização insulínica em modelo animal, os quais constituem principal fator de risco para a manifestação do DM tipo II. (ASTOLPHI et al. 2015)

Os mecanismos envolvidos na formação e manutenção das lesões perirradiculares são de alta complexidade e geram uma vasta gama de respostas inflamatórias como consequência de uma exposição persistente a uma comunidade microbiana, culminando em uma reação imunológica. Neste acontecimento, mediadores inflamatórios vão desempenhar papel na regulação da resposta imune como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) produzido principalmente pelos macrófagos. Este mediador dará estímulo à resposta inflamatória do hospedeiro fazendo-a liberar outras diversas citocinas pró-inflamatórias que difundem-se na circulação, gerando comprometimento sistêmico. Também é relatado que outras fontes de inflamação oral, como a doença periodontal, que apresenta incidência semelhante às infecções endodônticas, colabora com o aumento dos níveis de (TNF- $\alpha$ ). (CHIBA, COLOMBO, SHIRAKASHI et al, 2012; PETERS, LINDEBOOM, ELST, WESSELINK, 2011; COLOMBO, SHIRAKASHI, CHIBA et al. 2012)

No geral, os resultados de investigações científicas afirmam que as desordens metabólicas, assim como o DM, dependem da inflamação sistêmica

de baixo grau causada por uma resposta imune; o aumento de citocinas como (TNF- $\alpha$  e IL-1) são essenciais no desenvolvimento dos distúrbios, piorando a condição metabólica. Por outro lado, a condição primária para o aparecimento das lesões periapicais, que são os microorganismos, não se sobrepõe aos distúrbios metabólicos; a resposta imune mediada pelas citocinas é mecanismo fundamental que liga a periodontite apical àqueles distúrbios. (SASAKI et al. 2016)

Outro aspecto importante observado em pesquisas é o fato de dentes posteriores estarem associados a periodontite apical e/ou obturações endodônticas insatisfatórias. É possível inferir que as habilidades técnicas do profissional e a complexidade anatômica podem estar relacionadas com a persistência de lesão periapical crônica em pacientes com ou sem DM. (HUSSEIN, LIEW, RAMLEE et al. 2016)

Considerando esse contexto, a comunidade científica médica e odontológica é unânime em afirmar que o DM é uma condição extremamente prejudicial à saúde, bem-estar e a qualidade de vida da população; dados disponíveis também apresentam forte respaldo científico mostrando um grande número amostral de pacientes adultos portadores de DM. Estudos recentes realizaram uma estimativa global da prevalência de DM com projeções para o ano de 2035 e alertam que nos próximos 22 anos o número de indivíduos de classe baixa a média com DM no mundo deverá subir de 382 milhões para 592 milhões nos países em desenvolvimento. (GUARIGUATA, WHITING, HAMBLETON et al. 2014)

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *Diabetes Mellitus* é uma síndrome complexa onde a glicemia está comumente presente. É caracterizada por anormalidades no metabolismo de proteínas, lipídios e carboidratos acarretando a deficiência de insulina. Esta deficiência é relacionada ao sistema imunológico com destruição das células produtoras de insulina  $\beta$ -pancreáticas denominada de DM tipo I e DM tipo II onde há resistência do metabolismo celular, os quais estão relacionados a má-alimentação e obesidade. (VERNILLO, 2003)

De acordo com os autores citados nesta revisão bibliográfica, nos últimos anos houve um considerável aumento no número de indivíduos com manifestação de doenças crônicas, mais especificamente o *Diabetes Mellitus*. Esta condição está relacionada com o aumento das taxas de expectativa de vida. (SEYMOUR, 2003) Entretanto, o DM ainda representa uma das principais causas de morte na população. Esta desordem relacionada à resistência insulínica irá interferir nas funções imunológicas, oftalmológicas, neurológicas e redução da síntese e maturação de colágeno, além do comprometimento renal. (KIDAMBI e PATEL, 2008)

Entre os pacientes que buscam atendimento odontológico, o DM também está presente através de manifestações bucais, tais como boca seca, cárie, gengivite, doença periodontal, síndrome da ardência bucal e maior suscetibilidade a infecções bacterianas e fúngicas, com isso o DM é apontado em estudos como fator prejudicial para a cicatrização de lesões periapicais. (LAMSTER, LALLA e BORGNAKKE, 2008; MILEY e TEREZHALMY, 2005).

O papel do Cirurgião Dentista é fundamental na vida do portador de DM por contribuir na melhora do controle metabólico, na saúde bucal e informar o médico do paciente sobre sinais e sintomas graves decorrentes do DM descompensado. O dentista também deve adquirir o hábito de utilizar o glicosímetro de maneira preventiva antes das consultas e ter disponível no ambiente de trabalho um carboidrato simples de rápida absorção e, assim, evitar situações de emergências. Os sinais e sintomas de alerta incluem confusão, tremores, sudorese, agitação e taquicardia. (VERNILLO, 2001)

A má cicatrização sistêmica em pacientes diabéticos é semelhante na polpa dentária, pois o meio hiperglicêmico inibe a formação de fibrilas de colágeno e interfere na reticulação, o que prejudica e degrada as proteínas da matriz e a subsequente remodelagem tecidual. (LIEN, STERN e SIEGEL, 1984)

Estudos demonstram significativa associação entre a prevalência de lesões periapicais e o perfil diabético. Aspectos importantes foram observados como uma alta taxa de lesões periapicais não tratadas em diabéticos (5,5% em pacientes diabéticos e 2,7% em não-diabéticos). Fatores comportamentais no cuidado da saúde bucal, tratamentos endodônticos sem sucesso e perfil socioeconômico podem estar envolvidos. Além disso, a taxa de sucesso em casos de retratamento endodôntico convencional foi reduzida em diabéticos. (AGGARWAL e PANAT, 2012; CONNOLLY, UNWIN, et al., 2000) Esses dados reforçam que o DM contribui para um prognóstico desfavorável, o qual poderá resultar em lesões periapicais refratárias ou ainda na perda do elemento dentário. (WANG, CHUEH, CHEN, et al., 2011)

A resposta imunológica em pacientes diabéticos tem sua função prejudicada onde a glicemia é responsável por modular a imunidade do hospedeiro a um estágio inflamatório mais elevado. As citocinas derivadas de células imunológicas participam na regulação da perda óssea e inflamação nos tecidos periapicais, estimulando a reabsorção óssea pelos osteoclastos e inibindo a formação óssea. Dentre todas as citocinas inflamatórias já citadas, a IL-1 está fortemente associada à gravidade da perda óssea periapical; esses mediadores inflamatórios associados ao DM tipo II afetam negativamente a inflamação perirradicular local, semelhante à doença periodontal. (YU, RUDDY, WONG, et al., 2007)

Conforme a literatura levantada neste trabalho, diante de um quadro de DM este torna-se um fator de risco para que ocorra a destruição óssea, a qual é estimulada por uma infecção presente devido a uma indução do perfil de citocinas pró-inflamatórias, elevando os níveis de TNF-  $\alpha$ , IL-1 e IL-6. Essas alterações impactam diretamente a maior destruição óssea em diabéticos em comparação aos não diabéticos. (ALSHWAIMI, BERGGREEN, FURUSHO, et al., 2013)

O perfil de pacientes com diagnóstico clínico de lesões endoperiodontais tem sido investigados. Estudos indicam que a demanda de insulina foi associada a uma maior exacerbação da lesão; no entanto, a sensibilidade à insulina apresentou melhora em seus níveis após a intervenção endodôntica. (SCHULZE, SCHONAUER e BUSSE, 2007)

Pela observação dos aspectos analisados, o DM e a relação entre os processos periapicais crônicos dividem mecanismos que são fundamentais na regulação da inflamação local e sistêmica, o que pode aumentar o risco de necrose pulpar, alterações periapicais e insucessos diante de um retratamento endodôntico, devido à cicatrização alterada, alterações imunológicas e vasculares.

Nas evidências científicas disponíveis podemos perceber que há uma íntima relação de patologias sistêmicas com a especialidade da endodontia e que o entendimento desses mecanismos por parte do Cirurgião Dentista é de suma importância para que este tome consciência de que uma intervenção endodôntica corriqueira, algumas vezes, pode significar complicações, riscos a saúde do paciente e prognóstico incerto.

Para tal entendimento, é necessário interesse e dedicação aos estudos das doenças sistêmicas, podendo assim, o profissional prestar um atendimento seguro, eficaz e com previsibilidade de tratamento, de modo a se precaver de um insucesso do tratamento endodôntico, além de orientar e promover a saúde geral do indivíduo.

Diante da literatura exposta nas plataformas de pesquisas, é possível perceber maior frequência de artigos publicados a partir dos anos 2012, tornando-se um promissor campo de investigação. Portanto, mais estudos necessitam ser executados a fim de fornecer maior respaldo científico.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Marotta SP., Fontes VT., Armada L., Lima CK., Rôças NI., Siqueira JR. Type 2 Diabetes Mellitus and Prevalence of Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in na Adult Brazilian Population. Journal of Endodontics. V: 38, Nº 3, 2012.
- 2) Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Gonçalves-Júnior JF, Arruda MP, Rezende TMB. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. International Endodontic Journal, 46, 700-709, 2013.
- 3) Graves DT, Liu R, Oates TW. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis: impacto on periodontal pathosis. Periodontol 2000 2007;45:128-37.
- 4) Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal 17, e356-61, 2012.
- 5) Siqueira JF Jr. Treatment of Endodontic Infections. London: Quintessence Publishing; 2011.
- 6) Armada-Dias L, Breda j, Provenzano JC, et al. Development of periradicular lesions in normal and diabetic rats. J Appl Oral Sci 2006;14:371-5.
- 7) Associação Americana de Diabetes, (Internet); disponível em: <http://www.diabetes.org/>; acessado Abril 10, 2018.
- 8) Al-Maskari AY, Al-Maskari MY, Al-Sudairys. Oral manifestations and complications of diabetes mellitus: a review. Qaboos University Medical Journal 11,179-86; 2011.
- 9) American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec.2. In Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1): S11-S24.
- 10) Eldarrat AH. Awareness and attitude of diabetic patients about their increased risk for oral diseases. Oral Health and Preventive Dentistry 9, 235-41; 2011.

- 11)** Catanzaro O, Dziubecki D, Lauria LC, Ceron CM, Rodriguez RR. Diabetes and its effects on dental pulp. *Journal of Oral Science* 48, 195-9; 2006.
- 12)** Leite MF, Ganzerla E, Marques MM, Nicolau J. Diabetes induces metabolic alterations in dental pulp. *Journal of Endodontics* 34, 1211-4; 2008.
- 13)** Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *Journal of Endodontics* 35, 60-2; 2009.
- 14)** Ng YL, Mann V, Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of nongurgical root canal treatment. Part 1: periapical health. *International Endodontic Journal* 44, 583-609; 2011.
- 15)** Williams JP, Blair HC, McDonald JM et al. Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 235, 646-51; 1997.
- 16)** Tunes RS, Foss-Freitas MC, Nogueira Filho GR. Impact of periodontitis on the diabetes-related inflammatory status. *Journal of the Canadian Dental Association* 76, a35; 2010.
- 17)** O'Reilly PG, Claffey NM. A history of oral sepsis as a cause of disease. *Periodontol* 2000;23:13-8.
- 18)** Navid Khalighinejad, M. Reza Aminoshariae, et al., Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. *Journal of Endodontics* 2016; Vol. 42:10.
- 19)** Fouad AF. Endodontic infections and systemic disease. In: Fouad AF, ed. *Endodontic Microbiology*. Ames, IA: Willey Blackwell; 320-32; 2009.
- 20)** Siqueira JRJF, Rôças IN. Present status and future directions in endodontic microbiology. *Endodontic Topics* 30, 3-22; 2014.
- 21)** Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L., Martín-González J et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 17, e356-61; 2012.

- 22)** Kohsaka T, Kumazawa M, Yamasaki M, Nakamura H. Periapical lesions in rats with streptozotocin induced diabetes. *Journal of Endodontics* 22, 418-21; 1996.
- 23)** Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *Journal of Endodontics* 35, 60-2; 2009.
- 24)** Cintra LT, Samuel RO, Facundo AC et al. Relationships between oral infections and blood glucose concentrations or HbA1c levels in normal and diabetic rats. *International Endodontic Journal* 47, 228-37; 2014.
- 25)** Bender IB, Seltzer S, Freedland J. The relationship of systemic diseases to endodontic failures and treatment procedures. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 16, 1102-15; 1963.
- 26)** López-López J, Jané-Salas E, Estrugo Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-González J, Segura-Egea JJ. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *Journal of Endodontics* 37, 589-601; 2011.
- 27)** Sánchez-Domínguez B, López-López J, Jané-Salas E, Castellanos-Cosano L, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Glycated haemoglobin levels and prevalence of apical periodontitis in type 2 diabetic patients. *Journal of Endodontics* 41, 601-6; 2015.
- 28)** Dhanuthai K, Sappayatosok K, Bijaphala P, Kulvitit S, Sereerat T. Prevalence of medically compromised conditions in dental patients. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 14, e287-91; 2009.
- 29)** Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Gonçalves-Júnior JF, Arruda MP, Rezende TMB. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *International Endodontic Journal*, 46, 700-709, 2013.
- 30)** Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *Journal of Endodontics* 35, 60-2; 2009.



- 31)** Bender IB, Bender AB. Diabetes mellitus and the dental pulp. *Journal of Endodontics* 29, 383-9; 2003.
- 32)** Dienelt A, Zur Nieden NI. Hyperglycemia impairs skeletogenesis from embryonic stem cells by affecting osteoblast and osteoclast differentiation. *Stem Cells and Development* 20, 65-74; 2011.
- 33)** Cai W, Ramdas M, Zhu L, Chen X, Striker GE, Vlassara H. Oral advanced glycation endproducts (AGES) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and sirtuin 1. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America* 109, 15888-93; 2012.
- 34)** Tanaka K, Yamaguchi T, Kaji H, Kanazawa I, Sugimoto T. Advanced glycation end products suppress osteoblastic differentiation of stromal cells by activating endoplasmic reticulum stress. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 438, 463-7; 2013.
- 35)** Li DX, Deng TZ, Lv J, Ke J. Advanced glycation end products (AGES) and their receptor (RAGE) induce apoptosis of periodontal ligament fibroblasts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 47,1036-43; 2014.
- 36)** Gurav AN. Advanced glycation end products: a link between periodontitis and diabetes mellitus? *Current Diabetes Reviews* 9, 355-61; 2013.
- 37)** Montoya-Carralero JM, Saura-Pérez M, Canteras-Jordana M, Morata-Murcia IM. Reduction of HBA1C levels following nonsurgical treatment of periodontal disease in type 2 diabetics. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* 15, e808-12; 2010.
- 38)** Hu H, Jiang H, Ren H, Hu X, Wang X, Han C. AGES and chronic subclinical inflammation in diabetes: disorders of immune system. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 31, 127-37; 2015.
- 39)** Marotta SP., Fontes VT., Armada L., Lima CK., Rôças NI., Siqueira JR. Type 2 Diabetes Mellitus and Prevalence of Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in na Adult Brazilian Population. *Journal of Endodontics*. V: 38, Nº 3, 2012.

- 40)** Astolpho DR, Curbete MM, Colombo HN, Shirakashi JD, Chiba YF, Prieto CKA et al. Periapical Lesions Decrease Insulin Signal and Cause Insulin Resistance. *Journal of Endodontics* 39, 648-652; 2013.
- 41)** Gomes SM, Blattner CT, Filho SM, Grecca SF, Hugo NF, Fouad FA, Reynolds AM. Can Apical Periodontitis Modify Systemic Levels of Inflammatory Markers? A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endodontics* 39, 1205-1217; 2013.
- 42)** Khalighinejad N, Aminoshariae RM, Aminoshariae A, Kulild CJ, Mickel A, Fouad FA. Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. *Journal of Endodontics* 42, 1427-1434; 2016.
- 43)** Tibúrcio-Machado SC, Bello CM, Maier J, Wolle BFC, Bier SAC. Influence of Diabetes in the Development of Apical Periodontitis: A Critical Literature Review of Human Studies. *Journal of Endodontics* 43, 370-376; 2017.
- 44)** A. Iwama, N. Nishigaki, K. Nakamura, I. Imaizumi, N. Shibata, M. Yamasaki, H. Nakamura, Y. Kameyama and Y. Kapila. The Effect of High Sugar Intake on the Development of Periradicular Lesions in Rats with Type 2 Diabetes. *Journal of Dental Research* 82(4): 322-325; 2003.
- 45)** Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D, Fouad FA, Velasco-Ortega E, López-López J. Association between diabetes and the prevalence periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Invest*. DOI 10.1007/S00784-016-1805-4; 2016.
- 46)** Sánchez-Domínguez B, López-López J, Jané-Salas E, Castellanos-Cosano L, Velasco-Ortega E, Segura-Egea JJ. Glycated Hemoglobin Levels and Prevalence of Apical Periodontitis in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Endodontics* 1-6; 2015.
- 47)** Arya S, Duhan J, Tewari S, Sangwan P, Ghalaut V, Aggarwal S. Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Endodontics* 1-5; 2017.

- 48)** A. Aminoshariae, James C. Kulild, Andre Mickel, Ashraf F. Fouad. Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. *Journal of Endodontics* 1-6; 2016.
- 49)** J. J. Segura-Egea, A. Jiménez-Pinzón, J. V. Ríos-Santos, E. Velasco-Ortega, R. Cisneros-Cabello, M. Poyato-Ferrera. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *International Endodontic Journal*, 38, 564–569, 2005.
- 50)** Britto LR, Katz J, Guelmann M, Heft M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96:449–52; 2003.
- 51)** Jansson L, Ehnevid H, Lindskog S, Blomlof L. Relationship between periapical and periodontal status. A clinical retrospective study. *J Clin Periodontol* 20:117–23; 1993.
- 52)** Jansson L, Ehnevid H, Lindskog S, Blomlof L. The influence of endodontic infection on progression of marginal bone loss in periodontitis. *J Clin Periodontol* 22:729–34; 1995.
- 53)** Faik H, Hugoson A, Thorstensson H: Number of teeth, prevalence of caries and periapical lesions in insulin-dependent diabetics. *Scand J Dent Res* 97: 198-206; 1989.
- 54)** Astolpho et al. Periapical Lesions Decrease Insulin Signaling in Rat Skeletal Muscle. *Journal of Endodontics* 1-6; 2015.
- 55)** Peters LB, Lindeboom JA, Elst ME, Wesselink PR. Prevalence of apical periodontitis relative to endodontic treatment in an adult Dutch population: a repeated cross-sectional study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111:523–8; 2011.
- 56)** Chiba FY, Colombo NH, Shirakashi DJ, et al. NaF treatment increases TNF- $\alpha$  and resistin concentrations and reduces insulin signal in rats. *J Fluor Chem* 136:5; 2012.

- 57)** Colombo NH, Shirakashi DJ, Chiba FY, et al. Periodontal disease decreases insulin sensitivity and insulin signaling. *J Periodontol* 83:864–70; 2012.
- 58)** Sasaki et al. Interrelationship between Periapical Lesion and Systemic Metabolic Disorders. *Curr Pharm Des.* 22(15): 2204–2215; 2016.
- 59)** Hussein EF, Liew CKA, Ramlee AR et al. Factors Associated with Apical Periodontitis: A Multilevel Analysis. *Journal of Endodontics* 42:1441-1445; 2016.
- 60)** L. Guariguata, D.R. Whiting, I. Hambleton, J. Beagley, U. Linnenkamp, J.E. Shaw. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice* 103; 107-149; 2014.
- 61)** Vernillo T. A. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *JADA*, Vol. 134, October 2003.
- 62)** Seymour RA. Dentistry and the medically compromised patient. *Surgeon* 1:207–14, 2003.
- 63)** Kidambi S, Patel SB. Diabetes mellitus: considerations for dentistry. *J Am Dent Assoc* 139(Suppl):8S–18, 2008.
- 64)** Lamster IB, Lalla E, Borgnakke WS, Taylor GW. The relationship between oral health and diabetes mellitus. *J Am Dent Assoc* 139(Suppl):19S–24, 2008.
- 65)** Miley DD, Terezhalmay GT. The patient with diabetes mellitus: etiology, epidemiology, principles of medical management, oral disease burden, and principles of dental management. *Quintessence Int* 36:779–95, 2005.
- 66)** Vernillo T. A. Diabetes mellitus: Relevance to dental treatment. (*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 91:263-70), 2001.
- 67)** Lien YH, Stern R, Fu JC, Siegel RC. Inhibition of collagen fibril formation in vitro and subsequent cross-linking by glucose. *Science.* 225:1489–91. [PubMed: 6147899], 1984.
- 68)** Aggarwal A, Panat SR. Oral health behavior and HbA1c in Indian adults with type 2 diabetes. *J Oral Sci.* 54:293–301. [PubMed: 23221154], 2012.

**69)** Connolly V, Unwin N, Sherriff P, Bilous R, Kelly W. Diabetes prevalence and socioeconomic status: a population based study showing increased prevalence of type 2 diabetes mellitus in deprived areas. *J Epidemiol Community Health.* 54:173–7. [PubMed: 10746110], 2000.

**70)** Wang CH, Chueh LH, Chen SC, Feng YC, Hsiao CK, Chiang CP. Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *J Endod.* 37:1–5. [PubMed: 21146066], 2011.

**71)** Yu JJ, Ruddy MJ, Wong GC, Sfintescu C, Baker PJ, Smith JB, Evans RT, Gaffen SL. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood.* 109:3794–802. [PubMed: 17202320], 2007.

**72)** AlShwaimi E, Berggreen E, Furusho H, Rossall JC, Dobeck J, Yoganathan S, Stashenko P, Sasaki H. IL-17 receptor A signaling is protective in infection-stimulated periapical bone destruction. *J Immunol.* 191:1785–91. [PubMed: 23863904], 2013.

**73)** Schulze A, Schonauer M, Busse M. Sudden improvement of insulin sensitivity related to an endodontic treatment. *J Periodontol.* 78:2380–4. [PubMed: 18052712], 2007.