

Racha Aicha Palmyra Deiri

**Associação entre a Diabetes Mellitus tipo II e lesão periapical: Revisão Narrativa**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2023



Racha Aicha Palmyra Deiri

**Associação entre a Diabetes Mellitus tipo II e lesão periapical: Revisão Narrativa**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2023

Racha Aicha Palmyra Deiri

**Associação entre a Diabetes Mellitus tipo II e lesão periapical: Revisão Narrativa**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau de

Mestre em Medicina Dentária

---

Racha Aicha Palmyra Deiri

## RESUMO

A *Diabetes Mellitus* é uma doença sistêmica crônica, de origem endócrina caracterizada pela presença de hiperglicemia. A *Diabetes Mellitus* e a terapêutica associada, apresenta manifestações na cavidade oral, que envolvem predisposição inflamatória e infecciosa, incluindo prejuízos periodontais e aumento da incidência de cárie dentária. As infecções endodônticas envolvem a invasão e a multiplicação de microrganismos, com uma elevada diversidade, na polpa dentária e nos tecidos periapicais. Esta condição pode levar à aparição da periodontite apical.

O objetivo da realização deste trabalho científico é avaliar através da realização de uma revisão bibliográfica a possibilidade de existir uma associação entre a *Diabetes Mellitus* tipo II e as infecções endodônticas, identificar o seu impacto clínico e fisiopatológico sobre a polpa dentária, estabelecer a sua importância no desenvolvimento das lesões periapicais, bem como analisar a sua repercussão sobre a prática clínica em medicina dentária.

Procedeu-se ao levantamento de artigos nas bases de dados *PubMed*, *Bon*, *Elsevier*, *Science Direct*, considerando essencialmente os últimos 10 anos de publicação (2013 a 2023).

Tratando-se de uma patologia que representa um grave problema de saúde pública, importa que o Médico Dentista compreenda bem a sua fisiopatologia e as formas de atuar perante o paciente diabético. É necessária investigação adicional para fornecer mais maior evidência científica que sustentem esta associação.

**Palavras-chave:** *diabetes mellitus*; periodontite apical; infecções endodônticas; inflamação periapical; tratamento endodôntico; lesão periapical.

## **ABSTRACT**

Diabetes Mellitus is a chronic systemic disease of endocrine origin characterized by the presence of hyperglycemia. Diabetes Mellitus and the associated therapy, represents manifestations in the oral cavity, involving inflammatory and infectious predisposition, including periodontal damage and increased incidence of dental caries. Endodontic infections involve the invasion and multiplication of microorganisms, with a high diversity, in the dental pulp and periapical tissues. This condition may lead to the appearance of apical periodontitis.

The aim of this scientific study is to assess, through a literature review, the possibility of an association between type II Diabetes Mellitus and endodontic infections, to identify its clinical and pathophysiological impact on the dental pulp, to establish its importance in the development of periapical lesions, and to analyse its repercussions on clinical practice in dentistry.

A research of articles was developed in PubMed, Bon, Elsevier, Science Direct, considering essentially the last 10 years of publication (2013 to 2023).

As this is a pathology that represents a serious public health problem, it is important that the dentist has a good understanding of its pathophysiology and the ways to act in the presence of the diabetic patient. Additional research is required to provide further scientific evidence supporting this association.

**Keywords:** diabetes mellitus; apical periodontitis, endodontic infections, periapical inflammation, endodontic treatment; periapical lesion.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho em memória ao meu padrinho, à pessoa que me deu asas para voar.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço do fundo do coração a todos os que me ajudaram a tornar este sonho realidade. Sem vocês, nada disto seria possível.

Aos meus pais, aqueles que construíram, pedra por pedra o meu caminho para o sucesso. Quero agradecer-vos em todas as línguas existentes e mesmo assim não seria suficiente.

Ao meu pai, o lutador, aquele que me ensinou o verdadeiro significado da palavra "determinação", a essa pessoa que quando olha para ele vejo brilhar o reflexo da minha felicidade e do meu sucesso.

À minha mãe, minha esperança, aquela que sempre me levanta a moral, aquela que ora por mim no silêncio da noite enquanto o resto do mundo mergulha num sono profundo. Serás sempre a luz que me guia nas noites mais escuras.

Ao refúgio do meu coração, meus orgulhos e alegrias, o meu irmão e as minhas irmãs, os pilares imutáveis do meu bem-estar e meu apoio emocional incondicional. Não tenho palavras para descrever o quanto estou orgulhosa de vocês, tenho sorte por ser vossa irmã.

Ao meu padrinho, meu modelo de vida, a pessoa que me amou na minha força e fraqueza e sempre acreditou em mim, mesmo quando eu parei de acreditar. Espero que a tua força e bondade continuem a viver através de mim.

À minha avó, à fonte de afeto eterno, o refúgio e o lugar seguro da família.

E a toda a minha família, obrigado pelo vosso apoio, aos que estão perto, aos que estão longe e aos que perdemos inesperadamente e demasiado cedo.

À Joud, uma amizade que desafia as noções de tempo e espaço, tua memória ultrapassa as limitações geográficas e existe fora do tempo. Serás sempre a minha melhor amiga.

À minha binómia Safo, crescemos juntas e enfrentamos as dificuldades juntas, és uma pérola rara e se voltássemos atrás no tempo, gostaria de voltar a ser a tua binómia.

E a todos os meus amigos, meus raios de sol, aqueles que conseguem sempre desenhar um sorriso na minha cara, as pessoas que compartilharam comigo todos os detalhes deste “viagem”,

tanto os bons quanto os maus, um agradecimento especial a Anaïs, Rosita, Léa, Marie, Antea, Joana, Marine, Cirine, Julie, Biquette, Laure, Alizée, Samy, Maryse, Inès, Leyla, Carla, Miguel, Juan, Nava, Anna, Thierry, Nathalia, Juliette e todos os amigos da turma 2. Vocês foram como uma segunda família.

Aos professores, as estrelas no céu do conhecimento, obrigada por tudo o que me transmitiram, bem como aos inúmeros outros futuros médicos dentistas. Um obrigado especial a professora Liliana Gavinha, professora Cláudia Barbosa, professora Filipa Oliveira, professora Natália Vasconcelos, professora Alexandra Arcanjo e à professora Niágara Dionisio.

À minha orientadora professora Augusta Silveira, por toda a sua atenção, disponibilidade e confiança. Desde o primeiro momento, tive a certeza de que seria a escolha certa para me orientar no final deste capítulo. um exemplo a seguir.

Ao meu co-orientador professor Ricardo Esteves, pela sua disponibilidade, bons conselhos e gentileza. Admiro-o pelo que é.

A todos os funcionários da faculdade, e a todas as pessoas que cruzaram meu caminho e me deixaram doces lembranças.

E por fim, a Deus, pela força, motivação e perseverança.

Muito obrigada!

## ÍNDICE

RESUMO .....	v
ABSTRACT .....	vi
DEDICATÓRIA.....	vii
AGRADECIMENTOS.....	viii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS .....	xiii
I. INTRODUÇÃO .....	1
1. Materiais e Métodos .....	3
II. DESENVOLVIMENTO.....	5
1. Diabetes Mellitus e periodontite apical: que relações? .....	5
i. Repercussões da Diabetes Mellitus na saúde oral .....	5
ii. Associação entre a Diabetes Mellitus e as infecções endodônticas .....	5
a. Semelhanças entre infecções de origem periodontal e endodôntica .....	5
b. Prevalência da periodontite apical em pacientes diabéticos.....	6
c. Impacto da Diabetes Mellitus descontrolada.....	6
iii. Alterações pulpares e dos tecidos periapicais.....	7
a. Alterações na polpa dentária .....	7
b. Alterações nos tecidos periapicais.....	8
iv. Repercussões sobre o tratamento endodôntico .....	9
a. Critérios de sucesso da terapia endodôntica .....	9

b. A influência do Diabetes Mellitus sobre o prognóstico do tratamento endodôntico ..	9
c. Resolução da lesão periapical.....	10
d. Ocorrência do flare-up .....	11
e. Impacto das modificações tecidulares sobre o tratamento endodôntico .....	11
2. Gestão do paciente diabético na consulta de medicina dentária: endodontia em foco.....	12
i. Gestão do paciente diabético na consulta de medicina dentária .....	12
a. História clínica e diagnóstico .....	13
b. Atendimento .....	13
c. Instruções de higiene oral .....	14
d. Gestão de uma crise de hipoglicemia .....	15
ii. Abordagem em consulta de endodontia.....	15
a. A importância da Endodontia para o paciente diabético .....	15
b. Controle glicêmico, profilaxia e tratamento endodôntico .....	16
c. Follow-up e tratamento endodôntico .....	17
d. Considerações a ter em conta no tratamento endodôntico do paciente diabético .....	18
d.1. Proteção pulpar direta.....	18
d.2. Desinfecção endodôntica.....	18
d.3. Outcome e taxa de sucesso .....	19
e. Tratamento das lesões periapicais .....	19
III. DISCUSSÃO.....	21
IV. CONCLUSÃO .....	26

BIBLIOGRAFIA..... 27

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>AGEs</b>	Produtos Finais de Glicosilação Avançada
<b>DM</b>	<i>Diabetes Mellitus</i>
<b>EDTA</b>	Ácido Etilenodiamino Tetraacético
<b>g</b>	Gramma
<b>HBA1c</b>	Hemoglobina Glicada
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>mg</b>	Miligramma
<b>mg/dl</b>	Miligramma por Decilitro
<b>MTA</b>	Agregado de Trióxido Mineral
<b>PA</b>	Periodontite Apical
<b>RAGEs</b>	Recetores de Produtos Finais de Glicosilação Avançada
<b>TCFC</b>	Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Fator de Necrose Tumoral Alpha

## I. INTRODUÇÃO

A *diabetes mellitus* (DM) é definida como uma doença complexa multissistêmica que afeta 537 milhões de pessoas mundialmente (American Diabetes Association, 2021; Marrero *et al.*, 2022). É considerada uma das doenças mais prevalentes na população adulta (Smadi, 2017). Para 2045 prevê-se que 783 milhões de pessoas sofram de DM (Pimenta *et al.*, 2022; Sun *et al.*, 2022).

Esta doença crônica apresenta várias características fisiopatológicas (American Diabetes Association, 2013; Smadi, 2017) em que existem alterações na produção da insulina que auxilia na manutenção da concentração normal de glicose no sangue (Mendes *et al.*, 2019). A DM é diagnosticada como um nível de jejum superior a 125 mg/dl (Jain *et al.*, 2013).

A DM pode ser classificada em tipo I, tipo II, diabetes gestacional e outros tipos específicos (American Diabetes Association, 2021). No tipo II, ocorre resistência à ação de insulina, além disso, o pâncreas sofre desgaste por um processo de hiperfunção compensatória e reduz a produção dessa hormona (Mendes *et al.*, 2019). Geralmente este tipo representa 90-95% dos casos de DM e o seu risco aumenta com a idade, obesidade e falta de atividade física (American Diabetes Association, 2021). Alguns sintomas comuns da DM tipo II incluem: polidipsia, poliúria, fadiga, polifagia, visão turva, cicatrização lenta de feridas e infecções recorrentes (Ramachandran, 2014).

A característica comum da DM é a hiperglicemia (Nagendrababu *et al.*, 2020) que é a causa principal do aparecimento das complicações associadas (Ferreira, Carrilho e Carrilho, 2014). De facto, os indivíduos com DM são suscetíveis de sofrer alterações do metabolismo ósseo, lesões ao nível renal e ocular, alterações nos nervos periféricos e dos vasos sanguíneos, bem como disfunção autoimune (Lima *et al.*, 2013; Konark e Singh, 2019). Adicionalmente, a DM tem repercussões sobre a saúde oral (Silva *et al.*, 2021). Sendo esta relação tem sido amplamente investigada (Smadi, 2017).

A infecção endodôntica é uma das principais causas de dor orofacial (Sasaki *et al.*, 2016). As infecções endodônticas são categorizadas em primárias, secundárias ou persistentes (Lins *et al.*, 2013). Essas infecções podem resultar em duas categorias de patologias: as pulpares, que incluem a pulpíte reversível, a pulpíte irreversível e a necrose pulpar; e as periapicais, que

abrangem o abscesso apical agudo, o abscesso apical crônico, a periodontite apical aguda, a periodontite apical crônica, o granuloma perirradicular e o quisto perirradicular (Siqueira Jr e Rôças, 2011). A resposta imunopatológica resultante da manifestação tanto a nível pulpar como periapical pode ser uma resposta inflamatória aguda ou uma inflamação crônica que pode depender de fatores predisponentes intrínsecos, tais como condições genéticas, stress, compromissos imunológicos, deficiências nutricionais e distúrbios metabólicos (Ríos-Osorio *et al.*, 2020).

Geralmente, quando a necrose pulpar se desenvolve, as bactérias com toxinas, agentes imunológicos e os produtos de degradação e necrose tecidual atingem os tecidos perirradiculares através de várias vias, principalmente o foramen apical, dando origem a uma reação inflamatória e imunológica que provoca a periodontite apical (PA) (Segura-Egea *et al.*, 2019). A PA é definida como uma doença inflamatória crônica ou aguda que se desenvolve geralmente a partir de infecções endodônticas, predominantemente devido a bactérias anaeróbias gram-negativas que invadem a polpa dentária (Sasaki *et al.*, 2016; Pereira *et al.*, 2021). Está frequentemente associada à presença de cáries, restaurações profundas, dentes fraturados ou lesão periodontal prévia. O diagnóstico é realizado com base nos sintomas relatados pelo paciente, sinais clínicos e na observação de radiolucências perirradiculares no dente afetado em radiografias (Caplan *et al.*, 2006). De facto; esta patologia periapical caracteriza-se por uma perda óssea na região do periápice dentário, resultante da continuação do sistema dos canais radiculares (Mendes *et al.*, 2019). A destruição óssea pode ser identificada radiograficamente como uma zona radiolúcida localizada no tecido ósseo adjacente (Sisli, 2019). A apresentação clínica pode variar desde a formação de uma lesão osteolítica apical assintomática até a exibição de sinais acentuados de inflamação, como dor, edema, rubor e perda de função (Georgiou *et al.*, 2019). No entanto, a maioria dos casos de PA são assintomáticos e detetados nos exames radiográficos de rotina (Ahmed, Ali e Mudawi, 2020; Mashyakhy e Alkahtany, 2021).

Uma vasta gama de fatores químicos e físicos podem induzir a inflamação perirradicular, a evidência científica indica que a infeção da PA é muito prevalente é causada por fatores microbianos que são bastante semelhantes aos que causam a doença periodontal (Smadi, 2017). A primeira opção terapêutica para a PA é o tratamento endodôntico (Ferreira *et al.*, 2022). Idealmente, o tratamento endodôntico deve limpar, desinfetar e preencher hermeticamente todo o canal radicular, com o objetivo de curar a PA, no entanto, erros de procedimento e doenças

sistêmicas podem perturbar o mecanismo de recuperação de um tratamento endodôntico e causar PA persistente (Sisli, 2019).

A potencial relação entre a PA e os distúrbios de saúde sistêmicos é atualmente um dos tópicos mais importantes que as comunidades científicas médicas e dentárias têm de investigar (De la Torre-Luna *et al.*, 2020). De facto, algumas condições sistêmicas dos indivíduos podem modificar o curso da doença e permitir uma resposta diferente à infeção. Tais condições podem influenciar o desenvolvimento, o diagnóstico, a gravidade ou mesmo a resposta ao tratamento (Borgo Sarmiento *et al.*, 2023).

Mesmo que a PA seja um processo inflamatório local, a sua progressão e sua resolução podem ser influenciadas por doenças sistêmicas, como o DM (Mendes *et al.*, 2019).

Face ao exposto, o objetivo da realização desta revisão bibliográfica é avaliar a possibilidade de existir uma associação entre a DM tipo II e as infeções endodônticas, e identificar o seu impacto clínico e fisiopatológico sobre a polpa dentária, estabelecer a sua importância no desenvolvimento das lesões periapicais, bem como analisar a sua repercussão sobre a prática clínica em medicina dentária.

## **1. Materiais e Métodos**

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura apropriada à atualização do conhecimento em endodontia, evidenciando as perspetivas científicas mais recentes.

Procedeu-se ao levantamento de artigos nas bases de dados *PubMed*, *Elsevier*, *Science Direct*, considerando os últimos 10 anos de publicação (2013 a 2023). Os termos de indexação utilizados foram “diabetes mellitus”, “periodontite apical”, “infeções endodônticas”, “inflamação periapical”, “tratamento endodôntico”, “lesão periapical”, e os termos equivalentes em língua inglesa, com diferentes combinações utilizando o operador booleano “AND”.

Os critérios utilizados para inclusão das publicações foram (a) presença dos descritores utilizados na busca no título ou resumo; (b) artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa, (c) artigos publicados preferencialmente nos últimos 10 anos. Os critérios de exclusão foram (a) duplicidade de artigos; (b) artigos cujo conteúdo integral não atendiam ao tema proposto; (c) artigos com textos não disponibilizados completamente; (d) artigos publicados em outras

línguas daquelas selecionadas nos critérios de inclusão. A partir daí, prosseguiu-se com a análise da fundamentação teórica dos estudos. Por fim, realizou-se a apreciação da metodologia aplicada, resultados obtidos e discussão. Para analisar a produção científica identificada, não se utilizaram técnicas qualitativas e/ou quantitativas específicas de tratamento de dados, tendo sido feita a análise de cada um dos textos individualmente. Assim sendo, realizou-se esta revisão selecionando 80 artigos.

Para além dos artigos da revisão, 25 referências anteriores a 2013 e/ou indexados em outras bases de dados foram utilizadas pela pertinência considerada no alinhamento do texto ou pela sua importância na contextualização histórica. Assim, realizou-se este trabalho académico por meio da análise de 105 referências bibliográficas.

## II. DESENVOLVIMENTO

### 1. Diabetes Mellitus e periodontite apical: que relações?

#### i. Repercussões da Diabetes Mellitus na saúde oral

Nos pacientes diabéticos, sobretudo quando o controle glicêmico é inadequado, a hiperglicemia crônica provoca alterações fisiológicas (Mendes *et al.*, 2019). Estas demonstram causar danos em órgãos vitais a longo prazo, incluindo a cavidade oral (Fenn, Narayanan e Jacob, 2019; De la Torre-Luna *et al.*, 2020).

Dentre as manifestações orais relacionadas, podem ser citadas as seguintes: boca seca (disfunção salivar) devido à diminuição do fluxo salivar (xerostomia) favorecendo a proliferação e colonização de bactérias, cáries, doença periodontal, gengivite e síndrome da ardência bucal (Burning mouth syndrome) (Ferreira, Carrilho e Carrilho, 2014; Mauri-Obradors *et al.*, 2017; Moraru *et al.*, 2017; Verhulst *et al.*, 2019; Bernardo *et al.*, 2021; Owlia *et al.*, 2022). Infecções fúngicas orais (principalmente candidíase) tendem a estar mais presentes, e que segundo Gomes *et al.*, tem uma prevalência maior e virulência aumentada no paciente diabético (Gomes *et al.*, 2017). Assim como alterações da mucosa oral, como líquen plano, língua geográfica, língua fissurada, úlceras traumáticas, atraso na cicatrização de feridas e aumento da incidência de infecções. A esta lista podem juntar-se perturbações do paladar (disgeusia), outros distúrbios neurosensoriais, mucormicose, aspergilose, erupção dentária prejudicada e hipertrofia benigna da parótida (Mauri-Obradors *et al.*, 2017).

#### ii. Associação entre a Diabetes Mellitus e as infecções endodônticas

##### a. Semelhanças entre infecções de origem periodontal e endodôntica

Vários estudos têm demonstrado a relação entre a PA e distúrbios de saúde (Sasaki *et al.*, 2016; Smadi, 2017; Pereira *et al.*, 2021; Budreikaitė *et al.*, 2022; Pinto *et al.*, 2023). Sabe-se que a DM é considerada um fator modificador das condições no microambiente da cavidade oral, sendo frequentemente associada à doença periodontal. Em particular, foi relatada uma alta percentagem de infecções periapicais em pacientes diabéticos (Marrero *et al.*, 2022). É considerada a sexta complicação da DM (Lima *et al.*, 2013). De facto, as formas agressivas de

doenças periodontais têm sido associadas ao aumento dos níveis séricos de glicose (López-López *et al.*, 2011).

Além disso, foi demonstrado que estes pacientes são propensos a desenvolver infecções pulpares e periapicais (Bender e Bender, 2003; Iwama *et al.*, 2006; Ríos-Osorio *et al.*, 2020).

De acordo com Segura Egea *et al.*, os processos inflamatórios crônicos periodontais e endodônticos partilham algumas semelhanças importantes: ambos são infecções crônicas polimicrobianas da cavidade oral com predominância de bactérias gram negativas e as manifestações agudas ou crônicas de ambas as doenças podem libertar níveis elevados de citocinas sistemicamente. É, portanto, possível supor que a PA crônica e o tratamento endodôntico também estão associados à DM (Segura-Egea *et al.*, 2012; Segura-Egea, Martín-González e Castellanos-Cosano, 2015; Verhulst *et al.*, 2019).

#### **b. Prevalência da periodontite apical em pacientes diabéticos**

Vários estudos experimentais e clínicos mostraram que a prevalência de PA era maior em pacientes diabéticos em comparação com os não diabéticos (Iwama *et al.*, 2003, 2006; Segura-Egea *et al.*, 2005; Garber *et al.*, 2009; López-López *et al.*, 2011; Marotta *et al.*, 2012; Segura-Egea *et al.*, 2012; Yip *et al.*, 2021). É acompanhada de destruição óssea grave nos tecidos periapicais (Sisli, 2019) e mais ainda nos casos de DM de longa duração (Mesgarani *et al.*, 2014), bem como nos casos de DM não controlada (Guízar-Mendoza *et al.*, 2020; Marrero *et al.*, 2022).

#### **c. Impacto da Diabetes Mellitus descontrolada**

Foi relatado que níveis elevados de Hemoglobina Glicada (HBA1c) estão associados ao aumento da taxa de incidência de PA e tratamento endodôntico (Sánchez-Domínguez *et al.*, 2015; Perez-Losada *et al.*, 2020; Budreikaitė *et al.*, 2022; Marrero *et al.*, 2022). De facto, a DM não controlada pode causar alterações no sistema antioxidativo da polpa dentária e reduzir a sua atividade (Lima *et al.*, 2013). Por outro lado, outros achados histológicos indicam que os níveis descontrolados de glicose no sangue são responsáveis pela disseminação da inflamação na polpa dentária e pela perpetuação de um estado sistêmico inflamatório crônico que

contribuiria para um aumento da resistência à insulina e para um mau controlo glicémico devido à libertação de citocinas pró-inflamatórias e de prostaglandina E2 a partir do tecido periapical afetado, que podem atingir a corrente sanguínea, alterando ainda mais o controlo metabólico dos pacientes diabéticos de tipo II (Perez-Losada *et al.*, 2020; Ríos-Osorio *et al.*, 2020). Assim, o controlo inadequado da DM pode predispor os pacientes à infeção da polpa dentária e à presença de PA, o que demonstra uma relação de suscetibilidade cruzada entre ambas as condições (Lima *et al.*, 2013).

### **iii. Alterações pulpares e dos tecidos periapicais**

#### **a. Alterações na polpa dentária**

A DM também tem demonstrado alterar a expressão de mediadores inflamatórios e modificar componentes estruturais da polpa (Fenn, Narayanan e Jacob, 2019; Marrero *et al.*, 2022). A polpa dentária é um tecido conjuntivo com características específicas que a torna propensa a alterações inflamatórias irreversíveis e isso pode ser significativamente aumentado para pacientes diabéticos, pois eles são conhecidos por terem vulnerabilidade tecidual causada por distúrbios macro e microcirculatórios (Moraru *et al.*, 2017). De facto, a polpa de pacientes que sofrem de DM tem uma tendência para ter uma circulação colateral limitada, uma resposta imune prejudicada e um risco aumentado de adquirir infeção ou necrose pulpar, dor de origem dentária e uma tendência para necrose pulpar causada por isquemia (Lima *et al.*, 2013; Smadi, 2017). O paciente diabético apresenta alterações vasculares que incluem um crescimento anormal e diminuição da regeneração dos vasos sanguíneos que podem se manifestar na microcirculação (Mendes *et al.*, 2019). Além disso, existem outras alterações estruturais como a redução da concentração de colágeno, aumento da espessura da membrana basal dos vasos sanguíneos, maior frequência de calcificação e endarterite obliterativa (Ríos-Osorio *et al.*, 2020; Alsamahi *et al.*, 2022); bem como transformação fibrótica, presença de arteriosclerose e infiltrado inflamatório (Puşcaşu *et al.*, 2021) que provocam a formação de áreas de degeneração e mineralização na polpa dentária (Pimenta *et al.*, 2022).

Estas alterações vasculares podem ser devidas aos depósitos ateromatosos que se acumulam na membrana basal, resultando numa diminuição da resposta dos leucócitos e da capacidade de defesa das células polimorfonucleares (Bender e Bender, 2003; Lima *et al.*, 2013). A isto pode ser adicionada a presença de Produtos Finais de Glicosilação Avançada (AGEs), característicos

da DM tipo II (Segura-Egea *et al.*, 2012) produzidos durante a hiperglicemia crónica que se acumulam nas paredes dos vasos sanguíneos (Mendes *et al.*, 2019) e que desempenham um papel na complicação a longo prazo da DM (Chakravarthy, 2013). A sua interação com os seus recetores, os Recetores de Produtos Finais de Glicosilação Avançada (RAGEs) e a sua acumulação alteram a capacidade de resposta à infeção (Bender e Bender, 2003; Mesgarani *et al.*, 2014; Karamifar, Tondari e Saghiri, 2020). As alterações vasculares podem ser atribuídas a um estado inflamatório, conforme evidenciado pelo aumento dos níveis de citocinas inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) no plasma sanguíneo. Esses níveis elevados de citocinas criam um ambiente prejudicial para os vasos sanguíneos (Verhulst *et al.*, 2019).

Todas as alterações plurais mencionadas acima resultam numa capacidade limitada de reação do sistema imunológico, alteração da expressão de células imunes e citocinas, tornando os pacientes com DM tipo II mais suscetíveis ao desenvolvimento de processos infecciosos (Britto *et al.*, 2003; Iwama *et al.*, 2006; Segura-Egea *et al.*, 2012; Lima *et al.*, 2013; Ríos-Osorio *et al.*, 2020; Borgo Sarmiento *et al.*, 2023) e lesões periodontais devido à alteração no seu sistema imunitário, bem como às alterações na sua flora microbiana oral (Mesgarani *et al.*, 2014). Os microrganismos e as substâncias que produzem desempenham um papel crucial no início, no avanço e no estabelecimento das condições perirradiculares (Karamifar, Tondari e Saghiri, 2020), de facto, foi sugerido em alguns estudos que existe uma correlação entre o aumento da prevalência de microrganismos endodônticos virulentos e uma infeção periapical mais pronunciada em diabéticos (Chakravarthy, 2013). Num estudo realizado por Ramos *et al.*, foi revelado que a microbiota do canal radicular associada à PA em pacientes com DM tipo II alberga um maior número de genes de resistência antimicrobiana. Consequentemente, este nicho patológico pode ser considerado como um reservatório alargado de resistência antimicrobiana (Vazquez-Ramos *et al.*, 2023).

### **b. Alterações nos tecidos periapicais**

Os tecidos pulpare e periodontais partilham uma microbiota semelhante o que permite a contaminação cruzada entre os dois sistemas (Gomes *et al.*, 2017). Em relação ao estado periodontal, haverá uma resposta imune inata alterada refletida na redução da fagocitose pelos neutrófilos, apesar do aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias pelos macrófagos

devido ao estado de inflamação crônica dos pacientes diabéticos (Ríos-Osorio *et al.*, 2020). A inflamação crônica e a redução do reparo tecidual podem ocorrer devido ao comprometimento das funções dos leucócitos, aumento de citocinas pró-inflamatórias e redução dos fatores de crescimento de macrófagos, elevação de AGEs, regula positivamente o stress oxidativo e as respostas inflamatórias (Graves, Liu e Oates, 2007; Cabanillas-Balsera *et al.*, 2019; Nagendrababu *et al.*, 2020; Bernardo *et al.*, 2021). De acordo com os resultados de Borgo Sarmiento *et al.*, pacientes com DM apresentam um aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-17) envolvidas na reabsorção óssea na área da lesão periapical, o que pode resultar numa maior prevalência de lesões periapicais radiolúcidas (Borgo Sarmiento *et al.*, 2023). Por outro lado, a hiperglicemia é um estímulo para a reabsorção óssea, inibindo a diferenciação osteoblástica e reduzindo a recuperação óssea devido a uma regulação negativa na proliferação de osteoblastos primários e uma regulação positiva da atividade dos osteoclastos (Iwama *et al.*, 2003; Lima *et al.*, 2013). Isto resulta em uma aceleração da reabsorção óssea, comprometimento da cicatrização óssea e comprometimento da regeneração óssea (Wang *et al.*, 2022).

#### **iv. Repercussões sobre o tratamento endodôntico**

##### **a. Critérios de sucesso da terapia endodôntica**

A Sociedade Europeia de Endodontia definiu como critérios de sucesso da terapia endodôntica os seguintes: a ausência de dor, de tumefação e da fístula, manutenção de dentes funcionais, um espaço sem alterações do ligamento periodontal e a ausência de PA, bem como a ausência de reabsorção radicular (Ferreira, Carrilho e Carrilho, 2014). O resultado do tratamento do canal radicular é verificado clinicamente, radiograficamente, bem como por avaliação histopatológica (Al-Nuaimi *et al.*, 2018). O resultado do tratamento do canal radicular pode ser influenciado por fatores pré-operatórios, intraoperatórios e pós-operatórios (Cabanillas-Balsera *et al.*, 2019).

##### **b. A influência do Diabetes Mellitus sobre o prognóstico do tratamento endodôntico**

A presença de inflamação local pulpar e periapical está cada vez mais ligada aos resultados do tratamento endodôntico, perda de dentes e DM tipo II (Alsamahi *et al.*, 2022). De fato, foi sugerido que o DM pode influenciar o desenvolvimento, o curso e a resposta ao tratamento da

PA (De la Torre-Luna *et al.*, 2020; Loureiro *et al.*, 2022) e, portanto, pode ser considerado como um fator de risco pré-operatório para o tratamento endodôntico (Sasaki *et al.*, 2016; Jakovljevic e Duncan, 2020; Nagendrababu *et al.*, 2020; Perez-Losada *et al.*, 2020) que conduz a uma maior taxa de insucesso do tratamento (Britto *et al.*, 2003; Chakravarthy, 2013; Smadi, 2017; Guízar-Mendoza *et al.*, 2020; Segura-Egea *et al.*, 2023) especialmente no caso da presença de uma lesão perirradicular pré existente ou nos casos de retratamentos endodônticos (Fouad e Burleson, 2003); assim como um pior prognóstico dos dentes obturados com menor preservação do dente a longo prazo, e um maior risco de extração dentária (Mindiola *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2011; Segura-Egea *et al.*, 2016; Cabanillas-Balsera *et al.*, 2019; Segura-Egea *et al.*, 2019; Guízar-Mendoza *et al.*, 2020).

O impacto negativo do DM no sucesso do tratamento endodôntico pode ser atribuído aos níveis elevados de glicose que podem dificultar o processo de reparo das lesões periapicais em pacientes diabéticos submetidos a procedimentos odontológicos, resultando numa diminuição da capacidade de cicatrização de feridas (Britto *et al.*, 2003; Fouad, 2003; Fouad e Burleson, 2003; Smadi, 2017).

### **c. Resolução da lesão periapical**

A cicatrização de feridas é um processo complexo que envolve inflamação, formação de tecido de granulação e formação de novas estruturas, bem como remodelação de tecidos. Estes processos complexos são controlados por citocinas e fatores de crescimento e podem ser influenciados por condições sistêmicas, como a DM (Graves, Liu e Oates, 2007).

Estudos em animais apoiam uma relação causal entre a DM e o tamanho, bem como a cicatrização dos tecidos periapicais (Perez-Losada *et al.*, 2020), tendo demonstrado que os indivíduos com DM são propensos a sofrer alterações perirradiculares extensas e de tamanho maior daqueles encontrados nos pacientes saudáveis (Rudranaik, Nayak e Babshet, 2016). E com tempo de cicatrização maior após o tratamento endodôntico, particularmente em indivíduos com níveis elevados de glicose no sangue (Arya *et al.*, 2017; Laukkanen, Vehkalahti e Kotiranta, 2019; Uğur Aydın *et al.*, 2021). Esta suscetibilidade pode advir de uma diminuição da capacidade de defesa contra agentes microbianos (Armada-Dias *et al.*, 2006; Smadi, 2017). A regressão e a cicatrização das lesões periapicais é mais lenta em pacientes diabéticos (Iwama *et al.*, 2006; Ferreira, Carrilho e Carrilho, 2014; Arya *et al.*, 2017; Segura-Egea *et al.*, 2019;

Perez-Losada *et al.*, 2020), também foi relatada uma maior frequência de PA persistente mesmo após a realização de tratamento endodôntico (Segura-Egea *et al.*, 2016), o que é provavelmente atribuído à DM que exacerba vários processos como inflamação, stress oxidativo e apoptose (Loureiro *et al.*, 2022), bem como imunidade alterada (Rudranaik, Nayak e Babshet, 2016).

#### **d. Ocorrência do flare-up**

O desenvolvimento de dor e inchaço: o "flare-up" durante ou após a terapia endodôntica continua a ser uma questão contínua e frequentemente desafiadora no campo da endodontia. Foi relatado que os pacientes diabéticos apresentam uma maior incidência de *Flare ups* (Fouad, 2003; Fouad e Burlison, 2003; Chowdhury *et al.*, 2019). De facto, com a presença de hiperglicemia, alteração da resposta imunitária e inflamatória, angiopatia, neuropatia e aumento da virulência dos microorganismos, o paciente diabético tem uma maior tendência para desenvolver infecções e uma resposta inflamatória aguda e mais extensa, acompanhada de dor significativa provocada no tecido periapical durante ou após a terapêutica endodôntica (Chowdhury *et al.*, 2019).

#### **e. Impacto das modificações tecidulares sobre o tratamento endodôntico**

Além disso, estudos demonstraram que a DM tem um impacto nas propriedades físico-químicas da dentina radicular com aumento de densidade e diâmetro dos túbulos dentinários, o que pode ter influência negativa no resultado clínico e aumentar o potencial de infecções persistentes (Puşcaşu *et al.*, 2021; Saghiri *et al.*, 2022).

Por outro lado, a experiência de Garber *et al.* demonstrou uma cicatrização inadequada de feridas em dentes de ratos diabéticos quando o capeamento pulpar direto foi realizado usando agregado de trióxido mineral (MTA). O resultado foi uma menor formação de pontes de dentina e um aumento da inflamação pulpar. A polpa dentária possui capacidades reparadoras significativas que desempenham um papel crucial nas abordagens terapêuticas destinadas a preservar a vitalidade pulpar (Garber *et al.*, 2009). Da mesma forma, Tao *et al.* concluíram que os ratos afetados pela DM tipo II apresentaram uma formação inadequada de dentina reparadora quando comparados com ratos saudáveis. A cicatrização prejudicada da polpa pode ser atribuída a ultra-estruturas danificadas nas células da polpa devido ao elevado teor de glicose,

AGEs e vasculopatia (Tao *et al.*, 2023). Desta forma, essas modalidades de tratamento podem enfrentar desafios, incluindo distúrbios microcirculatórios, que podem comprometer sua eficácia e contribuir para o fracasso do tratamento (Ilić, 2016).

Adicionalmente, e antes de proceder ao tratamento restaurador ou endodôntico, é crucial avaliar a condição da polpa dentária. Esta avaliação desempenha um papel vital no processo de diagnóstico (Modaresi *et al.*, 2017). A identificação de calcificações, dentina irregular e tecido neural degenerativo sugere que essas alterações estruturais, comumente associadas à DM tipo II podem reduzir a sensibilidade da polpa dentária. Como resultado, os indivíduos podem apresentar pulpite assintomática, o que torna difícil o diagnóstico preciso da saúde pulpar com base na história do paciente e em testes de sensibilidade. Esta dificuldade de avaliação, por sua vez, tem impacto na tomada de decisões clínicas, nos resultados do tratamento e no prognóstico do tratamento (Alsamahi *et al.*, 2022).

## **2. Gestão do paciente diabético na consulta de medicina dentária: endodontia em foco**

### **i. Gestão do paciente diabético na consulta de medicina dentária**

A DM é um dos distúrbios sistêmicos mais frequentemente encontrados entre os pacientes com condições médicas comprometidas (Iliescu *et al.*, 2019). Tanto os endocrinologistas como os médicos dentistas devem possuir uma compreensão abrangente e consciência da fisiopatologia, manifestações e gestão de vários tipos de infecções orofaciais relacionadas com a DM. Este conhecimento é crucial para otimizar os cuidados prestados aos doentes diabéticos (Rajkumaar e Gheena, 2020).

O objetivo do tratamento da DM é conseguir uma regulação da glicose plasmática que se assemelhe aos níveis normais. A gestão da hiperglicemia em doentes diabéticos é um processo complexo que envolve normalmente uma abordagem gradual que inclui modificações dietéticas (como a limitação da ingestão de sódio, gorduras e álcool), ajustes no estilo de vida (incluindo a atividade física e a cessação do tabagismo), medicamentos orais para baixar a glicose e, em certos casos, a administração de insulina (McKenna, 2006).

### **a. História clínica e diagnóstico**

A gestão dentária eficaz dos pacientes diabéticos baseia-se numa compreensão abrangente do historial de saúde do doente. As informações históricas essenciais incluem as especificidades do seu regime de tratamento diabético atual, juntamente com uma avaliação da adequação do controlo da glicose no sangue. Perguntar sobre o valor mais recente da HbA1c revela-se valioso para avaliar o nível de controlo da glicose no plasma (McKenna, 2006).

O doente não diagnosticado é a condição que exige a maior atenção. O diagnóstico precoce desempenha um papel crucial na prevenção de complicações a longo prazo, que são responsáveis por taxas de morbilidade e mortalidade significativas (Tomazoli, Endo e Pavan, 2018). A triagem adequada desses pacientes permite o diagnóstico de tais doenças ainda desconhecidas. O diagnóstico de DM desconhecida em pacientes que procuram tratamento dentário é possível através do reconhecimento precoce de sinais e sintomas orais, juntamente com um questionamento minucioso sobre o seu historial médico pelo médico dentista (Ahirwar, Bhargava e Gupta, 2021). Neste contexto, os médicos dentistas precisam de possuir uma compreensão abrangente das técnicas de diagnóstico e prevenção. A gestão bem-sucedida dos pacientes diabéticos requer a colaboração entre o paciente, o médico assistente, o médico dentista e outros profissionais de saúde. Um exame minucioso da cavidade oral pode revelar uma condição sistémica subjacente, facilitando o diagnóstico e o tratamento precoces (Mauri-Obradors *et al.*, 2017).

### **b. Atendimento**

De acordo com vários autores, as consultas dos doentes diabéticos devem ser marcadas de manhã cedo para minimizar o risco de episódios de hipoglicemia. Idealmente, as consultas devem ser breves e, no caso de consultas prolongadas, devem ser interrompidas para um lanche rápido (de Sousa *et al.*, 2003; Chakravarthy, 2013).

Na marcação de consultas de medicina dentária, é fundamental ter em conta a importância de manter a consistência nutricional e evitar consultas que coincidam ou dificultem as refeições programadas. Se for exetável que uma consulta resulte num atraso ou numa falta de refeição, podem ser necessárias modificações ao regime diabético com a orientação do médico assistente do doente (McKenna, 2006). De facto, antes do procedimento dentário, é essencial verificar se

o doente comeu normalmente e tomou a sua medicação conforme prescrito. O stress emocional e físico pode elevar a secreção de cortisol e epinefrina, levando à hiperglicemia. Por conseguinte, se o doente sentir uma apreensão significativa, é aconselhável considerar a sedação antes do tratamento (Azodo, 2009). Recomenda-se a escolha de uma benzodiazepina na mesma dosagem utilizada para pacientes normais. A sedação por inalação também é outra opção viável (Tomazoli, Endo e Pavan, 2018).

Geralmente, recomenda-se a avaliação dos níveis de glicose no sangue do paciente antes e depois do período de sedação ou anestesia geral. Para procedimentos prolongados, é aconselhável a avaliação intraoperatória da glicemia. O uso de anestésicos locais com epinefrina é considerado seguro para pacientes que tomam medicamentos hipoglicémicos (Tomazoli, Endo e Pavan, 2018).

### **c. Instruções de higiene oral**

Devido ao risco aumentado de doença periodontal em pacientes diabéticos, a terapia periodontal preventiva é um componente crucial do tratamento dentário abrangente. Esta terapia deve incluir uma avaliação completa do estado periodontal do paciente, seguida de instruções de higiene claras e contínuas, profilaxia regular e monitorização consistente da saúde periodontal (McKenna, 2006).

Os profissionais de saúde dentária que tratam pacientes com DM têm a responsabilidade não só de os educar sobre práticas adequadas de saúde oral, mas também de elucidar a relação bidirecional entre a DM e a doença periodontal como parte integrante da gestão abrangente da DM (Yuen, 2018).

O médico dentista deve demonstrar com cautela a técnica correta de higiene oral e fornecer feedback visual aos pacientes diabéticos. É essencial enfatizar as recomendações de fio dentário, escovas interdentais e/ou escovas de dentes elétricas. As consultas de acompanhamento devem ser marcadas com uma frequência superior a seis meses (Yuen *et al.*, 2009). Portanto, o manejo eficaz da saúde oral pode ser realizado tanto através de um controlo mais rigoroso dos níveis de glicose sistematicamente como por meio de uma melhoria na higiene oral local. É fundamental conscientizar os indivíduos com DM sobre a necessidade de monitorar seus níveis de glicose no sangue, realizar uma higiene oral minuciosa para remover

a placa bacteriana diariamente, gerenciar a boca seca, abandonar os hábitos tabágicos, supervisionar a alimentação e garantir consultas dentárias profissionais regulares para limpeza e cuidados adequados (Yuen *et al.*, 2009; Tomazoli, Endo e Pavan, 2018).

#### **d. Gestão de uma crise de hipoglicemia**

Em procedimentos dentários mais demorados, é crucial monitorizar constantemente os níveis de glicose no sangue, pois a hipoglicemia é uma complicação comum. Os sintomas podem variar de leve (ansiedade, sudorese e taquicardia) a grave (alteração do estado mental, convulsões e coma) (Tomazoli, Endo e Pavan, 2018).

A hipoglicemia severa constitui uma emergência médica, exigindo um tratamento imediato. Mesmo um breve período de hipoglicemia grave (glicose sérica inferior a 40-50 mg/dL) pode ser prejudicial, podendo provocar arritmias cardíacas e défices cognitivos transitórios. A hipoglicemia precoce deve ser tratada imediatamente com 15 g de hidratos de carbono orais, equivalentes a 170,1 g de sumo de laranja, 113,4 g de cola ou 3 a 4 colheres de chá de açúcar de mesa. Se o doente não puder cooperar ou engolir, pode ser administrado glucagon 1 mg por injeção subcutânea ou intramuscular, seguido de hidratos de carbono orais quando o doente os puder consumir. É importante notar que o glucagon pode causar efeitos secundários como náuseas, vômitos e dores de cabeça. Em alternativa, no caso de um doente diabético que não responda, a hipoglicemia deve ser corrigida de forma agressiva através da administração de dextrose intravenosa (McKenna, 2006).

### **ii. Abordagem em consulta de endodontia**

#### **a. A importância da Endodontia para o paciente diabético**

Uma prática endodôntica bem-sucedida requer um conhecimento abrangente de várias condições médicas e a capacidade de adaptar os planos de tratamento em conformidade, garantindo cuidados adequados com medidas de segurança eficazes (Rajeswari, Kandaswamy e Karthick, 2016). De fato, a evidência acumulada sugere que a PA perturba o ritmo do sistema imunitário em pacientes com DM através de múltiplas vias. A investigação demonstrou que uma via crucial na resposta inflamatória do hospedeiro envolve a ativação da resposta

imunitária por IL-6 e TNF- $\alpha$  (Wang *et al.*, 2023). Estes mediadores, que demonstraram ter uma expressão aumentada em indivíduos diabéticos (Prasetyo *et al.*, 2023) e que são produzidos como resultado da inflamação periapical, inibem a sinalização da insulina, levando à redução da sensibilidade à insulina e ao aumento da intolerância à glucose em indivíduos diabéticos. No entanto, alguns estudos demonstraram que uma terapia endodôntica bem-sucedida melhora a cicatrização da PA, o controle glicêmico e a inflamação sistêmica em pacientes com DM tipo II. Foi demonstrado que este tratamento reduz as citocinas inflamatórias na corrente sanguínea. (Niazi e Bakhsh, 2022; Wang *et al.*, 2023). Assim, se os pacientes diabéticos desenvolverem patologia pulpar ou periapical, pode ser necessária uma atenção adicional na gestão da mesma através do tratamento do canal radicular (Chowdhury *et al.*, 2019).

### **b. Controle glicêmico, profilaxia e tratamento endodôntico**

Ao tratar pacientes diabéticos, os médicos dentistas devem avaliar o nível de controle diabético. Essa avaliação deve englobar informações detalhadas sobre os resultados dos exames mais recentes do paciente (Chakravarthy, 2013). O relatório de investigação laboratorial favorável para a realização de procedimentos endodônticos inclui os seguintes critérios: os níveis de açúcar no sangue em jejum devem ser inferiores a 100 mg/dl, os níveis de açúcar no sangue pós-prandial devem ser inferiores a 200 mg/dl e os níveis de HbA1c devem ser inferiores a 7% (Rajeswari, Kandaswamy e Karthick, 2016; Chowdhury *et al.*, 2019). Os pacientes com DM bem controlada, sem complicações associadas, tais como: doença renal, hipertensão ou doença aterosclerótica coronária, são candidatos adequados para o tratamento endodôntico. No entanto, os doentes diabéticos não controlados com insulina podem necessitar de insulina, enquanto os doentes dependentes de insulina podem necessitar de um ajuste na dosagem de insulina (Chakravarthy, 2013).

Os antibióticos profiláticos não são necessários para a terapia endodôntica em diabéticos bem controlados, uma vez que estes não correm um risco mais elevado de infecção pós-operatória em comparação com indivíduos não diabéticos. No entanto, no caso de diabéticos mal controlados, os antibióticos profiláticos devem ser considerados devido à alteração da função dos neutrófilos (Chakravarthy, 2013).

Além disso, uma intervenção cirúrgica pode aumentar a resistência à insulina, levando potencialmente a hiperglicemia pós-operatória, o que pode exigir a prescrição de antibióticos

(Chakravarthy, 2013). Quando se trata de infecções agudas em doentes diabéticos não controlados, é importante iniciar o tratamento antibiótico antes do procedimento invasivo e continuá-lo depois de se atingir o controlo primário, o estado em que a diabetes do paciente é estabilizada e mantida sob controle adequado. Ou seja, é quando os níveis de glicose no sangue estão dentro de uma faixa aceitável e estável. Uma abordagem recomendada é uma dose única de 1g de amoxicilina administrada uma hora antes da intervenção. Para pacientes alérgicos, recomenda-se a prescrição de 500mg de claritromicina ou 600mg de clindamicina (Chakravarthy, 2013; Tomazoli, Endo e Pavan, 2018).

### **c. Follow-up e tratamento endodôntico**

De uma forma geral, em pacientes diabéticos, deve ser dada a devida atenção aos dentes vitais e não vitais, bem como a qualquer outra forma de inflamação dentária, pois estas condições têm o potencial de aumentar a resistência à insulina, destacando a importância de as abordar eficazmente (Schulze, Schönauer e Busse, 2007). De facto, devido à associação observada entre a DM e a patologia apical, é importante considerar a probabilidade de os pacientes diabéticos desenvolverem PA crónica, tanto em dentes tratados endodonticamente como em dentes não tratados. É crucial garantir o acompanhamento adequado dos dentes com preenchimento radicular em pacientes diabéticos, juntamente com o controlo glicémico regular, para aumentar a sua sobrevivência a longo prazo (Iliescu *et al.*, 2019). Este facto enfatiza ainda mais a importância de realizar avaliações clínicas e radiográficas completas para monitorizar todos os pacientes após o tratamento endodôntico, particularmente aqueles com DM. Esse acompanhamento ajuda a controlar a ocorrência ou regressão da PA (Silva *et al.*, 2021) e, por consequência, é essencial para monitorar o progresso da cicatrização em pacientes com DM. É obrigatório agendar estes acompanhamentos com intervalos de tempo mais curtos para garantir uma avaliação atempada e uma gestão adequada (Arya *et al.*, 2017; Martinho *et al.*, 2021).

## **d. Considerações a ter em conta no tratamento endodôntico do paciente diabético**

### **d.1. Proteção pulpar direta**

As alterações teciduais presentes na polpa do paciente diabético e sua resposta prejudicada são importantes no planejamento de qualquer tratamento que dependa das particularidades da resposta da polpa, como o capeamento direto (Leite *et al.*, 2008). Neste cenário, a abordagem do médico dentista para preservar a vitalidade pulpar em dentes cariados de pacientes diabéticos deve ser cautelosa e limitada (Puşcaşu *et al.*, 2021). Como consequência, o estado diabético de um paciente deve ser considerado como um fator prognóstico significativo ao tomar decisões sobre o manejo endodôntico conservador (Iliescu *et al.*, 2019).

### **d.2. Desinfecção endodôntica**

A eliminação de agentes infecciosos e tecidos inflamados através do tratamento endodôntico é um passo crucial para estes pacientes (Tomazoli, Endo e Pavan, 2018). Durante um tratamento endodôntico, a complexa estrutura interna do sistema dos canais radiculares do dente pode dificultar a eliminação de patógenos e bactérias apenas por meios mecânicos. Um protocolo de irrigação eficaz pode contribuir para a distribuição de agentes antimicrobianos nas áreas de acesso difícil do sistema de canais radiculares, penetrando e removendo biofilme e a camada superficial de detritos. O agente de irrigação tem vários objetivos principais, incluindo a dissolução de resíduos orgânicos e tecidos pulpare, sejam eles saudáveis ou necróticos, a dissolução de componentes inorgânicos específicos, a eliminação de micro-organismos e a neutralização de endotoxinas (Darcey *et al.*, 2016). Devido à possibilidade da necrose pulpar ter um perfil microbiano mais agressivo em indivíduos diabéticos, devem ser utilizados regimes antimicrobianos eficazes para o tratamento do canal radicular. A clorexidina e o hipoclorito de sódio demonstraram ser irrigantes eficazes neste contexto (Rudranaik, Nayak e Babshet, 2016). (Rudranaik, Nayak e Babshet, 2016), enquanto a utilização de Ácido Etilenodiamino Tetraacético (EDTA) deve ser limitada ou evitada em doentes diabéticos, uma vez que pode reduzir a dureza da dentina (Saghiri *et al.*, 2022). Durante todo o tratamento, devem ser realizadas estratégias meticolosas para evitar a disseminação de microrganismos. Isto inclui o uso de desinfetantes intracanaís e agentes de descontaminação antes da instrumentação, garantindo uma desinfecção eficaz durante todo o procedimento (Lima *et al.*, 2013).

### **d.3. Outcome e taxa de sucesso**

As características distintas observadas nas lesões periapicais de pacientes com DM enfatizam a necessidade de ajustar os objetivos do tratamento para abordar eficazmente as suas necessidades específicas e alcançar resultados de sucesso (Tarigan e Abidin, 2013). Os médicos dentistas devem estar cientes da correlação entre o resultado do tratamento endodôntico e a DM (Segura-Egea *et al.*, 2016; Segura-Egea *et al.*, 2019).

O paciente deve ser informado sobre as evidências que indicam um risco maior de maus resultados e falha no tratamento associado à DM no tratamento endodôntico. Esta informação deve ser incluída como parte do processo de consentimento informado. O planejamento dos cuidados deve também envolver a comunicação e a coordenação com o médico assistente do doente (Niazi e Bakhsh, 2022). No entanto, em casos de elevada ocorrência de insucesso do tratamento endodôntico em pacientes diabéticos, pode ser necessário o encaminhamento para um endodontista para explorar opções de tratamento alternativas, como o retratamento ortógrado ou o retratamento cirúrgico (Chakravarthy, 2013).

### **e. Tratamento das lesões periapicais**

Em caso de desconforto severo, a necessidade de tratamento é óbvia e obrigatória. No entanto, muitas vezes, a PA é assintomática e pode passar despercebida durante anos, a menos que, por qualquer outro motivo, seja tirada uma radiografia do dente afetado. Existem diversas opções de tratamento para a PA, essas opções incluem a administração de antibióticos, a drenagem, o tratamento endodôntico conservador e o tratamento endodôntico cirúrgico. O tratamento alternativo seria a extração dentária (Georgiou *et al.*, 2019). Para a PA sintomática, os *guidelines* clínicos sugerem que o tratamento inicial deve centrar-se na remoção local da fonte de inflamação ou infecção. Os antibióticos sistêmicos só são recomendados se houver evidência de propagação da infecção (como celulite, envolvimento de nódulos linfáticos ou inchaço difuso) ou envolvimento sistêmico (febre, mal-estar) (Cope *et al.*, 2018).

Os dentes afetados por PA podem ser tratados eficazmente através do tratamento endodôntico não cirúrgico do canal radicular ou cirurgia apical. Em geral, o tratamento endodôntico não cirúrgico inclui tanto o tratamento endodôntico inicial como o retratamento não cirúrgico. O Tratamento endodôntico não cirúrgico é a opção preferida para o tratamento da PA, uma vez

que envolve o desbridamento químico-mecânico para eliminar os microrganismos do sistema de canais radiculares. Segue-se a obturação radicular, que cria um ambiente biológico favorável para a cicatrização da PA (Liu *et al.*, 2021).

Apesar de ser evitável ou tratável com o tratamento endodôntico, a PA pode ainda persistir ou recorrer mesmo após a conclusão do tratamento (Caplan, 2004). Muitas patologias podem não responder adequadamente ao tratamento do canal radicular devido a erros de procedimento ou devido à intrincada estrutura anatômica do sistema de canais radiculares. Estes erros e estruturas podem ser um desafio pois podem impedir a remoção completa do conteúdo da cavidade pulpar e de infecções intracanalais de áreas não instrumentadas. Consequentemente, essas áreas podem ainda conter bactérias e tecidos necróticos, mesmo que a obturação do canal radicular pareça radiograficamente adequada, nesses casos, pode ser considerada a extração do dente ou uma cirurgia apical microscópica adicional (Karamifar, Tondari e Saghiri, 2020; Luo *et al.*, 2022).

### III. DISCUSSÃO

O conceito de “Medicina Endodôntica” está a receber um reconhecimento crescente e está a emergir como um aspeto crucial em medicina dentária. De fato, a Medicina Endodôntica tem como objetivo fornecer conhecimentos e respostas relativamente ao potencial impacto da saúde periapical, no bem-estar geral e à influência das condições sistémicas tanto na saúde periapical como na eficácia do tratamento do canal radicular (Segura-Egea *et al.*, 2019).

Vários estudos exploraram a relação e as associações potenciais entre condições sistémicas, incluindo a DM, doenças cardiovasculares, hábitos tabágicos, entre outros e variáveis endodônticas, tais como: a prevalência da PA, a frequência do tratamento endodôntico, o prognóstico do tratamento do canal radicular, especificamente em termos da presença de dentes obturados com lesões periapicais radiolúcidas ou dentes obturados não conservados (Segura-Egea *et al.*, 2005; Marotta *et al.*, 2012; Segura-Egea, Martín-González e Castellanos-Cosano, 2015; Smadi, 2017)

Por outro lado, a DM tem vindo a ser cada vez mais reconhecida como uma doença crónica prevalente e significativa na sociedade contemporânea. Assim, é crucial estabelecer uma correlação entre esta doença sistémica e a PA, de modo a conceber estratégias de tratamento mais eficientes. Este facto tem imensa importância no contexto clínico quando se lida com estes pacientes, permitindo melhores práticas clínicas. Em pacientes diabéticos com níveis de glicemia mal controlados, ocorrem várias alterações fisiológicas, tais como função imunitária comprometida, cicatrização de feridas prejudicada e remodelação óssea interrompida. Essas alterações sugerem uma potencial ligação entre DM e o desenvolvimento e progressão da PA (Mendes *et al.*, 2019).

Lopez-Lopez *et al.*, Segura Egea *et al.*, Segura-Egea, Martín-González e Castellanos-Cosano, Segura Egea *et al.*, Smadi e Nagendrababu *et al.*, consideram que existe evidência que suporta a associação entre a DM e PA em dentes que receberam tratamento endodôntico (López-López *et al.*, 2011; Segura-Egea *et al.*, 2012, 2016; Segura-Egea, Martín-González e Castellanos-Cosano, 2015; Smadi, 2017; Nagendrababu *et al.*, 2020). No entanto, no estudo de Bernardo *et al.*, 2021, essa associação só foi significativa no caso de dentes sem tratamento endodôntico. Neste estudo, nos indivíduos saudáveis de controlo, foi observada a associação entre a presença de PA e a qualidade da obturação do canal radicular após o tratamento endodôntico. Além disso,

o grupo de controlo tinha um maior número de dentes e canais radiculares obturados em comparação com o grupo diabético, o que poderia ter influenciado a avaliação (Bernardo *et al.*, 2021).

Segura-Egea *et al.*, Lopez-Lopez *et al.* e Marotta *et al.* encontraram uma prevalência significativamente maior de lesões periapicais em diabéticos em comparação com indivíduos saudáveis (Segura-Egea *et al.*, 2005; López-López *et al.*, 2011; Marotta *et al.*, 2012), pelo contrário Britto *et al.* e Smadi não encontraram uma associação significativa (Britto *et al.*, 2003; Smadi, 2017). Por outro lado, no que diz respeito à prevalência de dentes com tratamento endodôntico, Smadi e Lopez-Lopez *et al.* encontraram uma maior prevalência (López-López *et al.*, 2011; Smadi, 2017), enquanto Segura Egea *et al.* e Marotta *et al.* consideraram-na insignificante (Segura-Egea *et al.*, 2005; Marotta *et al.*, 2012).

Relativamente ao resultado do tratamento em termos de presença de dentes obturados com radiolucências periapicais, a revisão sistemática realizada por Segura Egea *et al.* sugeriu que a associação é consistente (Segura-Egea *et al.*, 2016); no entanto, Gupta *et al.*, consideraram que, apesar de os dados sugerirem uma forte ligação entre a presença de radiolucências periapicais em dentes tratados endodonticamente e a DM, não é possível fazer uma afirmação conclusiva (Gupta *et al.*, 2020). A revisão de Segura-Egea *et al.* foi realizada com base principalmente em estudos observacionais de coorte e transversais. No entanto, é importante notar que a cicatrização do tecido periapical é um processo contínuo e dependente do tempo, que é difícil de avaliar com precisão apenas através de estudos transversais (Segura-Egea *et al.*, 2016).

Em relação à preservação de dentes tratados endodonticamente, alguns estudos sugeriram uma maior probabilidade de perda de dentes em pacientes diabéticos (Mindiola *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2011), enquanto que, de acordo com a revisão Cabanillas-Balsera *et al.*, a conclusão de que a perda de dentes foi meramente devido à falha da endodontia não pode ser conclusiva (Cabanillas-Balsera *et al.*, 2019).

Como exposto, a correlação entre a DM e patologias endodônticas ainda é inadequadamente compreendida, com dados conflitantes disponíveis. A associação clínica entre DM e PA permanece inconclusiva, pois faltam evidências científicas clínicas que sustentem uma relação bidirecional entre as duas condições (Silva *et al.*, 2021).

Segundo Segura-Egea *et al.*, a mera demonstração de uma associação não estabelece uma relação de causa e efeito. É possível que duas variáveis apresentem correlação estatística sem

que uma influencie diretamente a outra. O grau em que essa relação é causal ou simplesmente uma associação continua a ser objeto de debate (Segura-Egea *et al.*, 2019).

Apesar de existirem inúmeros estudos que confirmam a relação entre a DM e as infecções endodônticas, ainda persistem lacunas significativas na literatura atual. A principal limitação encontrada em todos os estudos revistos foi a ausência de controle adequado sobre fatores de confusão importantes. Tibúrcio-Machado *et al.*, numa revisão crítica da literatura, destacaram limitações nos estudos que examinaram a associação entre PA e DM. Essas limitações englobaram fatores como ausência ou cálculo inadequado do tamanho da amostra, dependência do status diabético auto referido sem confirmação, análise englobando pacientes diabéticos tipo I e tipo II sem diferenciação, embora o DM tipo I tenha um efeito mais severo nos tecidos, e a ausência de examinadores calibrados para análise radiográfica. Além disso, alguns estudos utilizaram radiografia panorâmica, que fornece detalhes limitados das estruturas ósseas, embora a tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) seja amplamente reconhecida como o método preferido para avaliação de lesões periapicais, aumentando a probabilidade de diagnóstico incompleto (Tibúrcio-Machado *et al.*, 2017).

De acordo com Tibúrcio-Machado *et al.*, alguns estudos incluídos na avaliação tinham um período de tempo limitado para a avaliação clínica do desenvolvimento da lesão periapical. Outra limitação foi a não consideração da coexistência de doenças sistêmicas e hábitos tabágicos. Além disso, foram observadas disparidades na análise do grupo de controle em relação à idade e ao gênero, uma vez que a DM tipo II e a PA são mais prevalentes em grupos etários mais avançados (Tibúrcio-Machado *et al.*, 2017).

Nos dentes que foram submetidos a tratamento endodôntico prévio, a qualidade da obturação e da restauração coronária influenciaram os resultados globais, de acordo com Ferreira *et al.*, a PA foi significativamente associada à qualidade do tratamento endodôntico (Ferreira *et al.*, 2022).

Outro fator de confusão que pode ser observado em alguns dos estudos citados é a inclusão de pacientes diabéticos com níveis de glicose no sangue bem controlados. Nesses casos, esses indivíduos podem ser equivalentes a indivíduos saudáveis, dificultando o estabelecimento de uma correlação entre PA e DM não controlada nesses pacientes (Tibúrcio-Machado *et al.*, 2017).

Em 2020, Nagendrababu *et al.*, numa revisão geral, relataram outros fatores de confusão, como a doença periodontal. A evidência disponível indica uma associação significativa entre a perda dentária e a doença periodontal em indivíduos com DM. No entanto, não é claro se o risco de perda de dentes associado à doença endodôntica é independente do risco representado pela doença periodontal, pelo que se sugere uma monitorização da saúde periodontal dos pacientes. Além disso, foram citados outros fatores de confusão, tais como polimorfismos genómicos que poderiam aumentar a suscetibilidade à doença, medicamentos sistémicos e o diagnóstico endodôntico, diferenciando os níveis de inflamação pulpar e determinando se a lesão PA era pré-operatória, pós-operatória ou em fase de cicatrização (Nagendrababu *et al.*, 2020).

Em relação ao diagnóstico, o DM tipo II fica frequentemente não diagnosticado durante períodos prolongados, uma vez que a hiperglicemia se desenvolve gradualmente. Durante as fases iniciais, a doença pode não ser suficientemente grave para que os doentes reconheçam qualquer um dos sintomas clássicos da DM (American Diabetes Association, 2013). Muitas pessoas tendem a ignorar os sinais e sintomas da diabetes devido à sua natureza crónica. A progressão gradual da doença pode levar as pessoas a subestimar a sua gravidade, uma vez que as consequências da hiperglicemia não são imediatamente visíveis. No entanto, o que as pessoas muitas vezes não se apercebem é que os danos podem começar vários anos antes de surgirem sintomas visíveis. Esta manifestação tardia pode levar a uma falta de sensibilização para os riscos potenciais associados à DM e para a importância da deteção e gestão precoces (Ramachandran, 2014).

O médico dentista pode e deve diagnosticar estas doenças ainda desconhecidas através da realização de exames adequados aos seus pacientes. Muitos médicos dentistas confiam apenas na confirmação verbal para determinar a presença ou ausência dessas doenças antes de iniciar um procedimento endodôntico, ignorando o potencial impacto das mesmas nos resultados do tratamento. Através de um rastreio atempado e de uma gestão eficaz destas condições subjacentes, podem ser evitadas inúmeras complicações durante o tratamento pré, médio e pós-endodôntico, o que conduz a uma melhoria dos cuidados prestados ao doente e ao sucesso do tratamento (Yuen *et al.*, 2009; Ahirwar, Bhargava e Gupta, 2021). Numa revisão sistemática de Poudel *et al.* verifica-se que os indivíduos com DM não têm conhecimentos suficientes sobre saúde oral, apresentam atitudes desfavoráveis em relação à higiene oral e demonstram um menor cumprimento das práticas de higiene oral recomendadas e das consultas dentárias. Para além disso, não recebem informação adequada sobre saúde oral e aconselhamento dos seus

prestadores de cuidados de saúde para a DM. Por consequência é crucial educar as pessoas com DM sobre o seu risco acrescido de problemas de saúde oral e encorajá-las a fazer consultas de medicina dentária regulares (Poudel *et al.*, 2018).

De um outro lado, clinicamente, a PA pode manifestar-se sem quaisquer sintomas visíveis e pode ser descoberta acidentalmente. Esta ausência de sinais óbvios pode levar a que os casos não sejam detetados durante longos períodos. Como resultado, mesmo os casos assintomáticos podem afetar significativamente a saúde geral de um doente. Consequentemente, a doença endodôntica representa uma preocupação e um encargo significativos para a saúde global (Niazi e Bakhsh, 2022).

O aumento da compreensão molecular das características associadas às lesões periapicais, aos microrganismos e à resposta imunoinflamatória tem o potencial de fornecer informações valiosas para um tratamento endodôntico eficaz. Para além disso, pode abrir novas vias terapêuticas para beneficiar estes doentes (Rajkumaar e Gheena, 2020). Por exemplo, alguns estudos estabeleceram uma ligação entre a deficiência de vitamina D e a DM, e a suplementação com vitamina D foi proposta como uma potencial abordagem terapêutica para controlar a DM através da modulação do sistema imunitário. Tanto os estudos como as observações clínicas indicaram que a vitamina D pode ter um papel na prevenção ou no retardamento da DM tipo I e tipo II. Além disso, estudos em animais demonstraram o impacto da vitamina D no sistema imunitário e na inflamação (Su e Ye, 2010). A vitamina D pode desempenhar um papel crucial no controle da glicose, melhorando a resposta à insulina, o que é considerado essencial para o controle da patogenicidade da DM. Além disso, a vitamina D pode ter influência na regeneração do osso alveolar e nas respostas inflamatórias nos tecidos perirradiculares. Portanto, a vitamina D pode ser um agente terapêutico potencial na intervenção endodôntica em pacientes diabéticos (Ferreira, Carrilho e Carrilho, 2014).

Por conseguinte, existe um consenso entre vários autores sobre a necessidade de realizar estudos epidemiológicos prospetivos adicionais de elevada qualidade. Estes estudos devem ter períodos de seguimento mais longos, um melhor controlo das variáveis e dos fatores de confusão e utilizar metodologias padronizadas. Tais esforços de investigação são cruciais para melhorar a compreensão da relação entre a DM e as doenças inflamatórias com origem endodôntica. Além disso, eles fornecerão evidências mais fortes que ligam essas duas condições e a influência do DM tipo II na evolução pulpar e periapical.

#### **IV. CONCLUSÃO**

A DM tipo II é uma condição sistêmica altamente prevalente entre pacientes procurando tratamentos dentários. Quando não diagnosticada ou inadequadamente controlada, pode se manifestar globalmente, incluindo a cavidade oral, onde se pode incluir a PA. Vários estudos analisaram esse tema e sugerem uma possível associação entre DM tipo II e infecções endodônticas. A DM tipo II pode atuar como um fator de risco, afetando a suscetibilidade, prevalência, severidade, progressão e prognóstico de infecções de origem endodôntica, devido a uma maior suscetibilidade a infecções, uma resposta imunológica alterada, modificações nos tecidos do sistema de canais, incluindo alterações vasculares, e capacidade de cicatrização prejudicada. Portanto, o tratamento de pacientes diabéticos que necessitam de procedimentos endodônticos pode apresentar maiores desafios em comparação com pacientes não diabéticos. Consequentemente, a fim de tratar os pacientes diabéticos de forma competente, é crucial que o médico dentista reconheça os primeiros sinais de DM não diagnosticada, compreenda seu impacto fisiopatológico na saúde oral, a sua possível associação com lesões periapicais, bem como o seu impacto no tratamento endodôntico. É igualmente importante adaptar alguns tratamentos às necessidades específicas desses pacientes, fornecendo-lhes cuidados adicionais e monitoramento meticuloso durante e após o tratamento endodôntico, a fim de garantir a completa eliminação da infecção e facilitar uma cicatrização ótima. Devido à natureza inconclusiva de alguns estudos, investigações adicionais com menor risco de viés são necessárias para estabelecer uma relação causal entre as duas condições.

## BIBLIOGRAFIA

Ahirwar, A., Bhargava, A. e Gupta, N. (2021). Prevalence of diabetes mellitus and hypertension in endodontic patients: A cross-sectional study. *Advances in Human Biology*, 11(1), pp. 44–48.

Ahmed, I. A., Ali, R. W. e Mudawi, A. M. (2020). Risk indicators of apical periodontitis in an adult Sudanese population. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 7(3), pp. 204–212.

Al-Nuaimi, N. *et al.* (2018). Pooled analysis of 1-year recall data from three root canal treatment outcome studies undertaken using cone beam computed tomography. *International Endodontic Journal*, 51, pp. e216--e226.

Alsamahi, S. *et al.* (2022). Type 2 diabetes and the clinically normal pulp: An in vitro study. *International Endodontic Journal*, 55(6), pp. 660–671.

American Diabetes Association (2013). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(Supplement\_1), pp. S62--S69.

American Diabetes Association (2021). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care*, 44(Supplement\_1), pp. S15--S33.

Armada-Dias, L. *et al.* (2006). Development of periradicular lesions in normal and diabetic rats. *Journal of Applied Oral Science*, 14(5), pp. 371–375.

Arya, S. *et al.* (2017). Healing of apical periodontitis after nonsurgical treatment in patients with type 2 diabetes. *Journal of Endodontics*, 43(10), pp. 1623–1627.

Azodo, C. C. (2009). Current Trends In The Management Of Diabetes Mellitus: The Dentist's Perspective. *Benin Journal of Postgraduate Medicine*, 11(1).

Bender, I. B. e Bender, A. B. (2003). Diabetes mellitus and the dental pulp. *Journal of Endodontics*, 29(6), pp. 383–389.

Bernardo, J. É. *et al.* (2021). Periapical status and prevalence of apical periodontitis in patients with type 2 Diabetes mellitus. *Research, Society and Development*, 10(12), p. e142101220135.

- Borgo Sarmiento, E. *et al.* (2023). Proinflammatory Cytokine Expression in Apical Periodontitis from Diabetic Patients. *International Journal of Dentistry*, 2023.
- Britto, L. R. *et al.* (2003). Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 96(4), pp. 449–452.
- Budreikaitė, K. *et al.* (2022). Association between apical periodontitis and root canal treatment in patients with type II diabetes. A systematic review. *Stomatologija*, 24(4), pp. 100–103.
- Cabanillas-Balsera, D. *et al.* (2019). Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*, 52(3), pp. 297–306.
- Caplan, D. J. (2004). Epidemiologic issues in studies of association between apical periodontitis and systemic health. *Endodontic Topics*, 8(1), pp. 15–35.
- Caplan, D. J. *et al.* (2006). Lesions of endodontic origin and risk of coronary heart disease. *Journal of Dental Research*, 85(11), pp. 996–1000.
- Chakravarthy, P. V. K. (2013). Diabetes mellitus: An endodontic perspective. *European Journal of General Dentistry*, 2(03), pp. 241–245.
- Chowdhury, S. S. *et al.* (2019). Incidence of endodontic flare-up in diabetic and normal individual: a 100 case study. *Update Dental College Journal*, 9(2), pp. 3–6.
- Cope, A. L. *et al.* (2018). Systemic antibiotics for symptomatic apical periodontitis and acute apical abscess in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(9), pp. 1–7.
- Darcey, J. *et al.* (2016). Modern endodontic principles part 4: irrigation. *Dental Update*, 43(1), pp. 20–33.
- Fenn, S. M., Narayanan, M. e Jacob, M. (2019). Insidious Role of Diabetes Mellitus on Nerves and Dental Pulp. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 13(3), pp. 1–10.
- Ferreira, M. L. *et al.* (2022). Factors related to apical periodontitis in a southern Brazilian population: a multilevel analysis. *Brazilian Oral Research*, 36.

Ferreira, M. M., Carrilho, E. e Carrilho, F. (2014). Diabetes mellitus e sua influência no sucesso do tratamento endodôntico: um estudo clínico retrospectivo. *Acta Medica Portuguesa*, 27(1), pp. 15–22.

Fouad, A. F. (2003). Diabetes mellitus as a modulating factor of endodontic infections. *Journal of Dental Education*, 67(4), pp. 459–467.

Fouad, A. F. e Burleson, J. (2003). The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from an electronic patient record. *The Journal of the American Dental Association*, 134(1), pp. 43–51.

Garber, S. E. *et al.* (2009). The effect of hyperglycemia on pulpal healing in rats. *Journal of Endodontics*. Elsevier, 35(1), pp. 60–62.

Georgiou, A. C. *et al.* (2019). Apical periodontitis is associated with elevated concentrations of inflammatory mediators in peripheral blood: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 45(11), pp. 1279–1295.

Gomes, C. C. *et al.* (2017). Investigations of the prevalence and virulence of *Candida albicans* in periodontal and endodontic lesions in diabetic and normoglycemic patients. *Journal of Applied Oral Science*, 25, pp. 274–281.

Graves, D. T., Liu, R. e Oates, T. W. (2007). Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis—impact on periodontal pathosis. *Periodontology 2000*, 45(1), pp. 128–137.

Guízar-Mendoza, J. M. *et al.* (2020). Evolution of Endodontic Treatment at 12-Month Follow-Up in Patients with Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Dental Sciences*, 12(3), pp. 132–136.

Gupta, A. *et al.* (2020). Diabetes mellitus and the healing of periapical lesions in root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*, 53(11), pp. 1472–1484.

Ilić, J. (2016). Diabetes mellitus and reparative response of dental pulp. *Stomatološki Glasnik Srbije*, 63(2), pp. 85–90.

Iliescu, A. A. *et al.* (2019). Chronic Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Relationship in Oral Rehabilitation. *Romanian Journal of Oral Rehabilitation*, 11(2), pp. 71–77.

Iwama, A. *et al.* (2003). The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. *Journal of Dental Research*, 82(4), pp. 322–325.

Iwama, A. *et al.* (2006). Increased number of anaerobic bacteria in the infected root canal in type 2 diabetic rats. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(5), pp. 681–686.

Jain, A. *et al.* (2013). Endodontic considerations in a medically compromised patient: An overview. *Asian Journal of Oral Health and Allied Sciences*, 3(7), pp. 66–73.

Jakovljevic, A. e Duncan, H. F. (2020). Diabetes Mellitus May Negatively Influence the Outcome of Conventional Nonsurgical Root Canal Treatment. *Journal of Evidence Based Dental Practice*, 20(3), p. 101467.

Karamifar, K., Tondari, A. e Saghiri, M. A. (2020). Endodontic periapical lesion: an overview on the etiology, diagnosis and current treatment modalities. *European Endodontic Journal*, 5(2), pp. 54–62.

Konark, D. e Singh, D. A. (2019). Prevalence of Apical Periodontitis in Type 2 Diabetic Patients in Northern Indians: an Original Research. *Journal of Current Medical Research and Opinion*, 02(11).

De la Torre-Luna, R. *et al.* (2020). 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 & Infectious Diseases*, 39, pp. 131–138.

Laukkanen, E., Vehkalahti, M. M. e Kotiranta, A. K. (2019). Impact of systemic diseases and tooth-based factors on outcome of root canal treatment. *International Endodontic Journal*, 52(10), pp. 1417–1426.

Leite, M. F. *et al.* (2008). Diabetes induces metabolic alterations in dental pulp. *Journal of Endodontics*, 34(10), pp. 1211–1214.

Lima, S. M. F. *et al.* (2013). Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: A review. *International Endodontic Journal*, 46(8), pp. 700–709.

- Lins, R. X. *et al.* (2013). Antimicrobial resistance and virulence traits of *Enterococcus faecalis* from primary endodontic infections. *Journal of Dentistry*, 41(9), pp. 779–786.
- Liu, S.-Q. *et al.* (2021). Outcomes and prognostic factors of apical periodontitis by root canal treatment and endodontic microsurgery—a retrospective cohort study. *Annals of Palliative Medicine*, 10(5), pp. 5027–5045.
- López-López, J. *et al.* (2011). Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. *Journal of Endodontics*, 37(5), pp. 598–601.
- Loureiro, C. *et al.* (2022). Proteomic analysis of infected root canals with apical periodontitis in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. *International Endodontic Journal*, 55(9), pp. 910–922.
- Luo, X. *et al.* (2022). Mechanisms of bone remodeling and therapeutic strategies in chronic apical periodontitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 12, p. 908859.
- Marotta, P. S. *et al.* (2012). Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult Brazilian population. *Journal of Endodontics*, 38(3), pp. 297–300.
- Marrero, Y. G. *et al.* (2022). Altered prevalence of pulp diagnoses in diabetes mellitus patients: a retrospective study. *Journal of Endodontics*, 48(2), pp. 208–212.
- Martinho, J. P. *et al.* (2021). Impairment of the angiogenic process may contribute to lower success rate of root canal treatments in diabetes mellitus. *International Endodontic Journal*, 54(10), pp. 1687–1698.
- Mashyakhy, M. e Alkahtany, M. (2021). Prevalence of apical periodontitis between root canal-treated and non-treated teeth and between genders: a cross-sectional CBCT study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 24(11), pp. 1656–1661.
- Mauri-Obradors, E. *et al.* (2017). Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 22(5), pp. e586–e593.
- McKenna, S. J. (2006). Dental management of patients with diabetes. *Dental Clinics*, 50(4), pp. 591–606.

Mendes, L. N. *et al.* (2019). Associação entre a periodontite apical e o diabetes mellitus: uma revisão da literatura. *Revista da Faculdade de Odontologia*, 24(1), pp. 58–66.

Mesgarani, A. *et al.* (2014). Frequency of odontogenic periradicular lesions in diabetic patients. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 5(1), pp. 22–25.

Mindiola, M. J. *et al.* (2006). Endodontic treatment in an American Indian population: a 10-year retrospective study. *Journal of Endodontics*, 32(9), pp. 828–832.

Modaresi, J. *et al.* (2017). The comparison of tooth pulp electrical threshold in patients with type II uncontrolled diabetes and healthy subject. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*, 9(1), pp. 20–24.

Moraru, A. I. *et al.* (2017). Histological and immunohistochemical study on the dental pulp of patients with diabetes mellitus. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 58(2), pp. 493–499.

Nagendrababu, V. *et al.* (2020). Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review. *International Endodontic Journal*, 53(4), pp. 455–466.

Niazi, S. A. e Bakhsh, A. (2022). Association between Endodontic Infection, Its Treatment and Systemic Health: A Narrative Review. *Medicina*, 58(7), p. 931.

Owlia, F. *et al.* (2022). Comparison of the Response to Pulpal Sensibility Tests in Well-Controlled and Uncontrolled Type II Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Dentistry*, 2022.

Pereira, R. F. *et al.* (2021). Apical periodontitis promotes insulin resistance and alters adaptive immunity markers in rats. *The Saudi Dental Journal*, 33(8), pp. 979–986.

Perez-Losada, F. de L. *et al.* (2020). Apical periodontitis and diabetes mellitus type 2: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), pp. 540–551.

Pimenta, R. M. N. *et al.* (2022). Effects of diabetes mellitus on dental pulp: A systematic review of in vivo and in vitro studies. *Oral Diseases*.

Pinto, K. P. *et al.* (2023). Association between Apical Periodontitis and Chronic Diseases: An Umbrella Review. *Iranian Endodontic Journal*, 18(3), pp. 134–139.

Poudel, P. *et al.* (2018). Oral health knowledge, attitudes and care practices of people with diabetes: A systematic review. *BMC Public Health*, 18(1), pp. 1–12.

Prasetyo, E. P. *et al.* (2023). Effect of Lipopolysaccharide-Induced Apical Periodontitis in Diabetes Mellitus Rats on Periapical Inflammation. *European Journal of Dentistry*, pp. 1–8.

Puşcaşu, C. G. *et al.* (2021). Histological Aspects Regarding Dental Pulp of Diabetic Patients. *Applied Sciences*, 11(20), p. 9440.

Rajeswari, K., Kandaswamy, D. e Karthick, S. (2016). Endodontic management of patients with systemic complications. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 8(Suppl 1), p. S32.

Rajkumaar, R. J. e Gheena, S. (2020). Post Endodontic Treatment in Diabetic Patients and Correlation with their Glycemic Status: A Study. *Indian Journal of Public Health Research & Development*, 11(03), p. 3404.

Ramachandran, A. (2014). Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian Journal of Medical Research*, 140(5), pp. 579–581.

Ríos-Osorio, N. *et al.* (2020). Association between type 2 diabetes mellitus and the evolution of endodontic pathology. *Quintessence International*, 51(2), pp. 100–107.

Rudranaik, S., Nayak, M. e Babshet, M. (2016). Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8(5), p. e498.

Saghiri, M. A. *et al.* (2022). Diabetes Mellitus Affects the Microhardness of Root Dentine: An in-vitro Study. *European Endodontic Journal*, 7(2), pp. 122–128.

Sánchez-Domínguez, B. *et al.* (2015). Glycated hemoglobin levels and prevalence of apical periodontitis in type 2 diabetic patients. *Journal of Endodontics*, 41(5), pp. 601–606.

Sasaki, H. *et al.* (2016). Interrelationship between periapical lesion and systemic metabolic disorders. *Current Pharmaceutical Design*, 22(15), pp. 2204–2215.

Schulze, A., Schönauer, M. e Busse, M. (2007). Sudden improvement of insulin sensitivity related to an endodontic treatment. *Journal of Periodontology*, 78(12), pp. 2380–2384.

Segura-Egea, J. J. *et al.* (2012). Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 17(2), p. e356.

Segura-Egea, J. J. *et al.* (2016). Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 20, pp. 1133–1141.

Segura-Egea, J. J. *et al.* (2023). Impact of systemic health on treatment outcomes in endodontics. *International Endodontic Journal*, 56(S2), pp. 219–235.

Segura-Egea, J. J. *et al.* (2005). High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *International Endodontic Journal*, 38(8), pp. 564–569.

Segura-Egea, J. J. *et al.* (2019). Endodontics and diabetes: association versus causation. *International Endodontic Journal*, 52(6), pp. 790–802.

Segura-Egea, J. J., Martín-González, J. e Castellanos-Cosano, L. (2015). Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. *International Endodontic Journal*, 48(10), pp. 933–951.

Silva, P. A. O. *et al.* (2021). Systemic conditions of diabetic patients diagnosed with apical periodontitis. *Revista Gaúcha de Odontologia*, 69, p. e20210050.

Siqueira Jr, J. F. e Rôças, I. N. (2011). Microbiologia e Tratamento de Infecções Endodônticas. em Cohen, S. e Hargreaves, K. (eds.) *Cohen. Caminhos da Polpa*. 10.<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp. 513–535.

Sisli, S. N. (2019). 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*, 28(6), pp. 533–538.

Smadi, L. (2017). Apical periodontitis and endodontic treatment in patients with type II diabetes mellitus: comparative cross-sectional survey. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 18(5), pp. 358–362.

de Sousa, R. R. *et al.* (2003). O paciente odontológico portador de Diabetes Mellitus: uma revisão da literatura. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 3(2), pp. 71–77.

Su, Y. e Ye, L. (2010). Can vitamin D intake assist in improving the outcome of endodontic treatment for diabetic patients? *Medical Hypotheses*, 74(4), pp. 673–675.

Sun, H. *et al.* (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, p. 109119.

Tao, S. *et al.* (2023). Impaired pulp healing associated with underlying disorders in the dental pulp of rats with type 2 diabetes. *Journal of Dental Sciences*, pp. 1–12.

Tarigan, G. e Abidin, T. (2013). Diabetes mellitus, periapical inflammation, and endodontic treatment: a case report. *Prodenta Journal of Dentistry*, 1(2), pp. 55–61.

Tibúrcio-Machado, C. *et al.* (2017). Influence of diabetes in the development of apical periodontitis: a critical literature review of human studies. *Journal of Endodontics*, 43(3), pp. 370–376.

Tomazoli, A. T. P., Endo, M. S. e Pavan, N. N. O. (2018). The implications of diabetes mellitus in Endodontics. *Dental Press Endodontics*, 8(2), pp. 47–52.

Uğur Aydın, Z. *et al.* (2021). 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*, 54(2), pp. 181–189.

Vazquez-Ramos, V. R. *et al.* (2023). Root canal microbiota as an augmented reservoir of antimicrobial resistance genes in type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Applied Oral Science*, 30, p. e20220362.

Verhulst, M. J. L. *et al.* (2019). Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 10, p. 56.

Wang, C.-H. *et al.* (2011). Impact of diabetes mellitus, hypertension, and coronary artery disease on tooth extraction after nonsurgical endodontic treatment. *Journal of Endodontics*, 37(1), pp. 1–5.

Wang, H. *et al.* (2023). Bioinspired drug-delivery system emulating the natural bone healing cascade for diabetic periodontal bone regeneration. *Bioactive Materials*, 21, pp. 324–339.

Wang, S. *et al.* (2022). Effect of endodontic treatment on clinical outcome in type 2 diabetic patients with apical periodontitis. *Heliyon*, 9(3), pp. 1–8.

Yip, N. *et al.* (2021). The association of apical periodontitis and type 2 diabetes mellitus: A large hospital network cross-sectional case-controlled study. *The Journal of the American Dental Association*, 152(6), pp. 434–443.

Yuen, H. K. *et al.* (2009). Adequacy of oral health information for patients with diabetes. *Journal of Public Health Dentistry*, 69(2), pp. 135–141.

Yuen, H. K. (2018). Factors associated with additional time dental hygienists spent on educating patients with diabetes. *Special Care in Dentistry*, 38(5), pp. 313–318.