

INFLUÊNCIA DA DIABETES MELLITUS NA TERAPIA ENDODÔNTICA

The influence of Diabetes Mellitus on endodontic therapy

Vitor Conte Nunes¹, Sabrina de Castro Brasil²

¹Aluno do 5º ano do curso de graduação em Odontologia do UNIFESO; ²Mestre em Endodontia, professora do curso de Odontologia do UNIFESO.

Resumo

O diabetes *mellitus* é uma desordem metabólica caracterizada por concentrações anormalmente altas de glicose no sangue causadas por secreção de insulina inadequada e células-alvo com reações anormais ou ambas as situações, gerando assim um processo inflamatório exacerbado. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é verificar a relação entre a diabetes mellitus e as lesões perirradiculares. Para tanto, foi realizado um levantamento bibliográfico sob abordagem qualitativa. Espera-se com este estudo identificar a relação entre DM e as lesões apicais.

Palavras-chave: periodontite periapical, diabetes mellitus.

Abstract

Diabetes mellitus is a metabolic disorder characterized by abnormally high concentrations of glucose in the blood caused by inadequate insulin secretion and target cells with abnormal reactions or both, generating an exacerbated inflammatory process. Therefore, the objective of this study is to verify the relationship between diabetes mellitus and periradicular lesions. For that, a bibliographic survey was carried out under a qualitative approach. This study is expected to identify the relationship between DM and apical lesions.

Keywords: periapical periodontitis, diabetes mellitus.

INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* é uma doença que desencadeia desordens complexas no metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, e se caracteriza por um aumento dos níveis de glicose na corrente sanguínea (hiperglicemia). A doença pode ser resultado de uma profunda ou absoluta deficiência de insulina, que é a diabetes *mellitus* tipo 1, ou ainda pela resistência dos tecidos aos efeitos celulares deste hormônio, como a diabetes *mellitus* tipo 2. A diabetes também pode se manifestar como intolerância aos carboidratos no período da gravidez, sendo então conhecida como *diabetes gestacional* (VERNILLO, 2001).

O tempo de exposição e de concentração da glicose no organismo contribuem para a formação de produtos finais de glicação avançados (AGEs – *advanced glycation end-products*), que são adições não-enzimáticas de moléculas de glicose que se ligam às proteínas. Os AGEs quando formados, se ligam a receptores celulares específicos (RAGE) encontrados em células endoteliais e monócitos, causando uma série de eventos pró-inflamatórios (LALLA;

LAMSTER e FEIT, 2000; LAMSTER et al., 2008). Os AGEs podem afetar a cicatrização pelo aumento ou prolongamento da inflamação, através da sobre-regulação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), e interleucina-6 (IL-6), pelo estímulo da apoptose de células da linhagem óssea e por afetar a produção ou remodelamento de matriz extracelular (LI X et al., 2000; PRESHAW; FOSTER e TAYLOR, 2007).

A influência do diabetes no desenvolvimento, curso e resposta ao tratamento de lesões perirradiculares tem sido comprovada; a mesma pode agravar diversos sistemas ou até mesmo dificultar a cicatrização do processo inflamatório (SIQUEIRA, 2011). Segura-Egea et al. (2005) e Marotta et al. (2012) verificaram que lesões perirradiculares foram significativamente maiores em dentes de indivíduos portadores de diabetes.

O tema do estudo foi escolhido a partir da observação enquanto acadêmico dos insucessos endodônticos em pacientes portadores de doenças sistêmicas que possuem relação com a perda óssea ou dificuldades no reparo ósseo e frente à mesma surgiu como objeto do estudo a relação entre a diabetes *mellitus* e a terapia endodôntica.

Dessa forma surgiu o interesse em discutir as medidas preventivas para o insucesso do tratamento endodôntico em pacientes diabéticos.

O objetivo geral do artigo foi avaliar a influência da diabetes mellitus na terapia endodôntica; e os objetivos específicos foram verificar a influência da diabetes *mellitus* na cura das lesões perirradiculares; identificar a prevalência dos tipos de diabetes mellitus na ocorrência das lesões perirradiculares.

REVISÃO DE LITERATURA

Para produção do trabalho foram utilizados artigos de jornais e revistas odontológicas e livros como referências bibliográficas e nestes continham informações sobre características, sinais e sintomas da Diabetes Mellitus tipo 1 e 2, assim como da periodontite perirradicular e relacionamento destes itens a endodontia; excluindo referências que exponham somente relatos de caso ou explicitem a relação da Diabetes Mellitus com outros tipos de doença.

Diabetes mellitus é uma doença endócrina caracterizada por um complicado desarranjo metabólico relacionado à insulina. A função da insulina é facilitar a entrada de glicose nas células, provocando um transporte aumentado de glicose através da membrana celular por proteínas de transporte especializadas, nomeadas de transportadores de glicose. É classificada em dois tipos de acordo com a causa da deficiência deste hormônio, tipo 1 e tipo 2. (BENDER; BENDER, 2003; WOLLE et al., 2013; FERREIRA; CARRILHO e CARRILHO, 2014)

A insulina é encarregada da captação da glicose pela maior parte das células do organismo. Este hormônio secretado pelo pâncreas se liga à subunidade α (alfa) do receptor próprio para insulina na exterioridade celular, e ativa a autofosforilação (Tyr-P) da subunidade β adjacente. O receptor de insulina estimulado provoca eventos moleculares intracelulares, dentre eles, a translocação da proteína transportadora de glicose-4 (GLUT-4), dependente de insulina, do aparelho de Golgi para a membrana plasmática. A translocação da GLUT-4 simplifica a captação da glicose, levando-a para dentro da célula. Com a entrada da glicose nas células-alvo ocorre a diminuição da concentração sanguínea de glicose (COSTANZO, 2007; KIERSZENBAUM, 2008)

DIABETES TIPO 1

De acordo com Ferreira, Carrilho e Carrilho (2014), Wolle et al. (2013) e Marotta et al. (2012), o Diabetes tipo 1 é conhecida também como sendo insulino dependente, acontece quando há uma carência ou falta de secreção da insulina devido a uma disfunção nas células β das ilhotas de Langerhans do pâncreas, em resposta autoimune, infecção viral ou toxicidade, existindo assim a necessidade de insulina exógena para o controle da glicemia. Segundo Marotta et al. (2012), este tipo é responsável por 5 a 10% dos casos de diabetes. Bender; Bender (2003) dizem que ocorre durante a infância ou na adolescência, é incomum se desenvolver em pacientes mais velhos.

Além de agir na captação de glicose pelas células do tecido salvo, que são os músculos e tecido adiposo, para a construção de glicogênio, o hormônio insulina também impossibilita a glicogenólise (degradação do glicogênio) e a gliconeogênese (síntese de glicose a partir de substâncias não glicídicas). A falta ou redução da quantidade de insulina produzida impulsiona todos estes eventos que levam a um crescimento da concentração sanguínea de glicose (hiperglicemia) (COSTANZO, 2007). A insulina ainda estimula a captação de aminoácidos nas células-alvo, torna maior a síntese de proteína e inibe a sua degradação. Outra finalidade da insulina é dar estímulo a deposição de lipídios no tecido adiposo e inibir a lipólise, inibindo desta forma, a formação de cetos ácidos pelo fígado. Portanto, na falta de insulina, a concentração sanguínea de cetos ácidos aumenta, causando uma forma de acidose metabólica chamada cetoadicose diabética, que retrata um problema agudo e eventualmente fatal na diabetes tipo 1. Os pacientes portadores deste tipo de diabetes são dependentes de insulina exógena para sobreviver (VERNILLO, 2001; COSTANZO, 2007).

DIABETES TIPO 2

O tipo 2 ocorre quando nos músculos e fígado ocorre uma resistência à insulina (WOLLE et al., 2013), afetando a entrada de glicose nas células (MAROTTA et al., 2012). Esta resistência é consequência da diminuição da quantidade de receptores de insulina nas células alvo (FERREIRA; CARRILHO e CARRILHO, 2014). Pode ou não ter diminuído os níveis de insulina no sangue (ARMADADIAS et al., 2006). Podem ser tratados com agentes orais, não necessitando de reposição insulínica. É responsável por 85 a 90% dos casos (MAROTTA et al., 2012). O início é na meia-idade ou mais tarde, embora haja uma tendência para este transtorno ocorrer em

pacientes jovens obesos (BENDER; BENDER, 2003). É uma das prevalentes razões de morte no mundo (WOLLE et al., 2013). Pode, em alguns casos, avançar para tipo 1, como resultado do estresse do pâncreas (BENDER; BENDER, 2003).

O diabetes tipo 2 é provocado por uma predisposição genética. Os diabéticos tipo 2 não têm tendência à cetoacidose em condições basais como acontece com pacientes diabéticos tipo 1, e não são totalmente dependentes de insulina exógena para sobreviver, apesar de que a longo prazo muitos destes indivíduos podem transformar-se em insulino-dependentes. A obesidade é um grave fator de risco e está constantemente associada ao desenvolvimento deste tipo de diabetes. Normalmente, os pacientes têm mais de 40 anos quando descobrem a doença (VERNILLO, 2001; NEVILLE et al., 2004; KIERSZENBAUM, 2008).

DIABETES COMO MODIFICADOR DE DOENÇAS

A diabetes mellitus é uma injúria que se caracteriza pela existência de hiperglicemia, que causa uma série de complicações metabólicas crônicas. Dentre estas estão: aumento da vulnerabilidade à infecção, devido a procedimentos de defesa alterados e à complexidade de cicatrização; neuropatia, retinopatia, nefropatia, caracterizando a doença microvascular; aterosclerose acelerada associada a infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), e aneurisma aterosclerótico, caracterizando a doença macrovascular. A doença microvascular, ou microangiopatia, pode ainda levar a casos de amputação devido à gangrena (VERNILLO, 2001; GRAVES; LIU e OATES, 2007).

As mudanças metabólicas da diabetes podem abalar funções do sistema imunológico, sendo relacionadas com atraso na regeneração tecidual (SEGURAEGEA et al., 2005), predispondo o indivíduo à inflamação crônica e degradação progressiva dos tecidos (FERREIRA; CARRILHO e CARRILHO, 2014).

Na cavidade bucal é possível observar xerostomia, diminuição do paladar, alterações periodontais e aumento da vulnerabilidade à infecções (FERREIRA; CARRILHO e CARRILHO, 2014). A Diabetes também pode alterar a progressão de doenças como a cárie, periodontite e lesões dos tecidos moles, e os pacientes são propensos a infecções bacterianas e fúngicas (WOLLE et al., 2013).

DIABETES versus ENDODONTIA

A diabetes mellitus tem sido indicado como um fator agravante das infecções endodônticas, dificultando o tratamento de lesões periapicais. Evidências sugerem um vínculo entre diabetes e falha no tratamento endodôntico, aumento na prevalência de periodontite apical e na perda de dentes endodônticamente tratados (WOLLE et al., 2013).

Como alguns dos problemas de saúde oral são originários de uma resposta inflamatória do indivíduo induzida por bactérias, e a diabetes intervém nesta resposta, torna-se de considerável interesse definir se a diabetes modifica a resposta inflamatória a patógenos orais, como nos casos de microorganismos envolvidos na infecção endodôntica (GRAVES; LIU e OATES, 2007). Sugere-se que a diabetes mellitus age como fator de risco para a lesão perirradicular, tornando maior sua prevalência e podendo afetar o resultado do tratamento endodôntico (MAROTTA, 2011).

Em pacientes com Diabetes as lesões perirradiculares podem aumentar de tamanho, mesmo com o tratamento endodôntico suficiente. Eles têm o dobro de chance de flare-up quando comparados aos pacientes não diabéticos. Tratamento de dentes com lesões prévias obtém uma taxa de sucesso inferior em pacientes diabéticos (ARMADA-DIAS et al., 2006).

Ferreira, Gomes e Uchoa (2014) realizaram uma pesquisa onde foi analisada, dentro de um banco de dados, a população de pacientes que apresentavam Diabetes Mellitus tipo II. Pacientes diabéticos não compensados tiveram manutenção ou crescimento de lesões endodônticas, mesmo quando não existia combinação com sintomatologia clínica dolorosa, indicando falhas no processo de reparo apical.

Armada-Dias et al. (2006) realizaram um estudo provocando a indução da diabetes em ratos pela utilização de estreptozotocina. A análise radiográfica mostrou que estes ratos diabéticos apresentaram lesões perirradiculares consideravelmente maiores quando comparados aos do grupo controle composto por ratos não-diabéticos. Também foi achado severo exsudato inflamatório em ratos diabéticos quando relacionados ao grupo controle.

Em um trabalho, também com ratos, Kohsaka et al. (1996) estimularam ratos pela estreptozotocina tornando-os diabéticos; os autores relataram maior aparecimento de inflamação severa do ligamento periodontal apical, reabsorção radicular e do osso alveolar nestes ratos que em ratos do grupo controle. Além disso, as lesões perirradiculares mostraram-se

maiores nestes animais com diabetes. Fouad et al. (2002), em um experimento onde foram introduzidos, em polpas expostas de ratos, uma mistura de bactérias facultativas e anaeróbias, foi verificado que a resposta inflamatória se mostrou maior em ratos diabéticos que no grupo controle. Iwama, Nishigaki e Nakamura (2003) elaboraram um estudo onde ratos diabéticos que receberam solução de sacarose a 30%, também, apresentaram reabsorção do osso alveolar mais severa e lesões perirradiculares maiores que ratos do grupo controle, mostrando que as condições metabólicas produzidas pela diabetes tipo 2 exacerbam o desenvolvimento da lesão perirradicular. Armada-Dias et al. (2006), em outro estudo onde a diabetes também foi induzida em ratos através do uso de estreptozotocina, mostraram que animais que apresentavam diabetes a um prazo de tempo mais longo possuíam lesões maiores do que aqueles com menos tempo de doença.

Em humanos, por enquanto foram feitos poucos estudos que correlacionam diabetes mellitus e a lesão perirradicular (MAROTTA, 2011).

Cheraskin e Ringsdorf (1968) analisaram, através de um acompanhamento clínico, pela utilização de exames radiográficos de pacientes com baixa e alta taxa de glicose, que após 30 semanas do tratamento endodôntico feito, as lesões perirradiculares diminuíram menos em pacientes com níveis altos de glicose em comparação com os pacientes do outro grupo.

Ueta et al. (1993) verificaram uma alta porcentagem de infecções pulpares e periodontais clinicamente severas em pacientes com diabetes mellitus.

Foad e Burlison (2003) relacionaram a diabetes a uma redução do êxito do tratamento endodôntico em casos com presença de lesão perirradicular préoperatória, isto é, com presença de infecção. Este estudo concluiu que pacientes diabéticos podem manifestar uma maior ocorrência de flare-up durante o tratamento endodôntico, e aqueles que recebem insulina podem ter dor préoperatória aumentada.

Britto et al. (2003) afirmaram que Diabetes tipo 2 está associado a um risco aumentado de má resposta pelos tecidos perirradiculares aos patógenos odontogênicos. Neste trabalho consta que não houve efeitos principais de sexo, diagnóstico de diabetes ou idade nos três tópicos de interesse - tratamento endodôntico não-cirúrgico (non surgical endodontic treatment - NSE) com lesões, NSE sem lesões e sem NSE com lesões. No entanto, houve interações significativas entre sexo e

diagnóstico de diabetes para ambos os resultados endodônticos, NSE com lesões e NSE sem lesões. Isso significou que homens com diabetes tipo 2 que tiveram tratamentos endodônticos eram mais propensos a ter lesões residuais após o tratamento.

Polpas de pacientes com diabetes têm a tendência de apresentar circulação colateral dental limitada, resposta imune deficiente, aumento do risco de adquirir infecção pulpar (especialmente anaeróbias) ou necrose, além de pulpíte e tendência ocasional para necrose de polpa, causada por isquemia. Em relação à patologia molecular, a hiperglicemia é um estímulo para a reabsorção óssea, inibindo a diferenciação osteoblástica e reduzindo a recuperação do osso (LIMA et al., 2013).

Apesar de diversos estudos comprovarem a interligação entre as infecções pulpares e a Diabetes Mellitus, têm-se ainda muitas dúvidas e falta de esclarecimentos na literatura atual, como a explicitação dos diferentes fatores de virulência na via inflamatória do hospedeiro e os efeitos causados pelos diferentes agentes patogênicos pulpares. (REIS; FERREIRA e CARRILHO, 2012)

Diante dos resultados da pesquisa de Santos (2017), verificou-se a necessidade de realização mais estudos envolvendo os tratamentos endodônticos nos doentes com diabetes mellitus.

DISCUSSÃO

De acordo com Marotta (2011), em humanos, ainda são poucos os estudos correlacionando a diabetes mellitus e a lesão perirradicular. O artigo da mesma teve como objetivo avaliar, através de um desenho de estudo transversal, a relação entre a lesão perirradicular e a diabetes mellitus, e para a efetuação da pesquisa, foram colocados no estudo pacientes adultos, de ambos os sexos, da clínica odontológica da Faculdade de Odontologia da Universidade Estácio de Sá (Rio de Janeiro, Brasil), portadores ou não de diabetes mellitus, assim como em outros trabalhos (BRITTO et al., 2003; FOUAD; BURLESON, 2003; SEGURA-EGEA et al., 2005).

A avaliação de Marotta et al. (2011) em relação à presença de lesões perirradiculares foi realizada através de um estudo de radiografias periapicais e/ou panorâmicas dos pacientes. Por este critério, a simples presença da rarefação perirradicular indicou lesão ou deficiência no tratamento endodôntico, não tomando em consideração se a lesão perirradicular estava em fase de reparo ou em fase de reabsorção óssea.

Não se teve o intuito de saber se a lesão estava diminuindo ou aumentando de tamanho, e sim, se houve ou não presença de lesão perirradicular associada ao dente. Estudos anteriores (SEGURA-EGEA et al., 2005; KIRKEVANG et al., 2007) também utilizaram radiografias na intenção de analisar a prevalência da lesão perirradicular.

Ferreira, Gomes e Uchoa (2014) observaram uma maior prevalência de lesões periapicais visíveis radiograficamente nos pacientes diabéticos. Presumivelmente, a ocorrência dessas lesões, em diversos casos, não acontece de insucessos endodônticos e locais, e sim graças à insuficiência da capacidade de reparo tecidual em função de alterações metabólicas ocasionadas pela diabetes, ou seja, uma deficiência sistêmica.

Britto et al. (2003) encontraram uma correlação significativa entre homens diabéticos do tipo 2 e a presença de lesão perirradicular após tratamento endodôntico, diferentemente do verificado no estudo de Marotta et al. (2011). Porém, Britto et al. (2003) não realizaram o pareamento individual. Somente foi utilizado um grupo controle em que o limite de idade estivesse entre a máxima e a mínima dos pacientes com diabetes. Tendo que as idades estavam num intervalo de 39 a 84 anos, outras variáveis poderiam estar envolvidas no resultado, como a idade dos mesmos e o tempo de diabetes (KIRKEVANG et al., 2001).

Reis, Ferreira e Carrilho (2012) não puderam afirmar que haja alteração evidente da resposta dos tecidos periapicais em pacientes diabéticos, não podendo afirmar que o sucesso dos tratamentos endodônticos nestes doentes fosse comprometido. Contudo, tem-se que destacar a importância do acompanhamento dos pacientes com doenças sistêmicas, no caso do trabalho citado, a DM, tendo em conta os riscos potenciais dos tratamentos realizados pelos autores. Já Santos (2017) constatou que existe uma relação entre o Diabetes e a endodontia; esta patologia causa severas alterações na região periapical e provocam reabsorções ósseas e cementária apical, o que pode provocar, em alguns casos, a exposição dentinária. A existência de inflamação crônica em casos de lesões periapicais pós tratamento endodôntico torna o processo de cura mais demorado e as situações metabólicas produzidas pelo Diabetes acentuam o desenvolvimento de lesões perirradiculares.

No estudo de Marotta (2011) foram avaliados diabéticos do tipo 1 e do tipo 2, e o tempo de diabetes era variado. Em estudo similar, Segura-Egea et al. (2005) que também não trabalharam com pareamento, apenas com limite

de idade, encontraram resultados diferentes ao avaliar o tamanho das lesões perirradiculares entre pacientes diabéticos e do grupo controle, não havendo diferença significativa entre os grupos. Porém, diferentemente de Marotta (2011), os autores utilizaram pacientes que tinham um bom nível de controle glicêmico, o que pode ter influenciado no resultado da pesquisa, pois levando em consideração que quando o paciente está em um estado crônico de hiperglicemia, pode haver um acúmulo de AGEs, que leva a uma resposta inflamatória acentuada, com conseqüente reabsorção óssea aumentada e formação para reposição desse osso perdido diminuída (LIU et al., 2006).

CONCLUSÃO

Em muitos estudos não foi encontrado uma correlação significativa entre a diabetes mellitus e a lesão perirradicular. Muitos trabalhos são desenvolvidos em Periodontia relacionando diabetes mellitus e doença periodontal, e mostrando sua relação significativa. A ligação entre a diabetes e a Endodontia ainda não foi estudada tão a fundo, e merece ser mais meticulosamente destrinchada por novos trabalhos a fim de que o sucesso endodôntico seja sempre alcançado.

Porém, através dos estudos epidemiológicos revistos e pelos resultados analisados, por mais que não tenham um leque grande de estudos, fortifica-se que foi encontrada certa correlação entre a presença da lesão perirradicular e a diabetes mellitus tipo 2.

REFERÊNCIAS

1. ARMADA-DIAS, L. et al. Development of periradicular lesions in normal and diabetic rats. *J Appl Oral Sci.* 2006; v.14 n.5 p:371-5
2. BENDER, I.B.; BENDER, A.B. Diabetes mellitus and the dental pulp. *J Endod* 2003; v.29 p.: 383-389.
3. BRITTO, L.R. et al. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral radiol Endod* 2003; v.96 p: 449-452.
4. CHERASKIN, E.; RINGS DORF JR, W.M..The biology of the endodontic patient.Variability in periapical healing and blood glucose. *J Oral Med.* Jul 1968 v.23, n.3 p:87-90.

5. COSTANZO, L.S. FISILOGIA. 3ª ed. Rio de Janeiro - Elsevier, 2007
6. FERREIRA, C.M.; GOMES, F.A.; UCHOA, C.C..Prevalências de lesão endodôntica em pacientes diabéticos. RevBrasPromoç Saúde, Fortaleza,v. 27, n.2 p: 163-168, abr./jun., 2014
7. FERREIRA, M.M.; CARRILHO, E.; CARRILHO, F. Diabetes Mellitus e sua Influência no Sucesso do Tratamento Endodôntico: Um Estudo Clínico Retrospectivo. Acta MedPort 2014 Jan-Fev v.27 n.1 p:15-22
8. FOAUD, A.F.; BURLESON, J. The effect of diabetes mellitus on endodontic treatment outcome: data from and electronic patient record. J AmDentAssoc 2003; v.134 p: 43-51.
9. GRAVES, D.T.; LIU, R.; OATES, T.W. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis – impact on periodontal pathosis. Periodontol 2000 2007; v.45 p: 128-137.
10. IWAMA, A.; NISHIGAKI, N.; NAKAMURA, K.The effect of high sugar intake on the development of periradicular lesions in rats with type 2 diabetes. J Dent Res 2003; v.82 p:322-325.
11. KIRKEVANG, L.L. et al. Frequency and distribution of endodontically treated teeth and apical periodontitis in an urban Danish population. IntEndod J 2001; v.34 p:198-205.
12. KIRKEVANG L.L. et al. Risk factors for developing apical periodontitis in a general population. IntEndod J 2007; v.40 p:290-299.
13. KIERSZENBAUM, A.L..Histologia e Biologia Celular uma Introducao a Patologia. Rio de Janeiro: Elsevier. 2008
14. KOSHAKA, T. et al..Periapical lesions in rats with estreptozotocininduced diabetes.J Endod 1996; v:22 p:418-421.
15. LALLA, E, LAMSTER, I.B., FEIT, M (a). Blockade of RAGE suppresses periodontitis associated bone loss in diabetic mice. J ClinInvestv.105, 2000.P.1117-1124
16. LAMSTER, I.B., LALLA E, BORGNAKKE, W.S, TAYLOR, G. W. The relashionship between oral health and diabetes mellitus. J Am Dent Assocv.139 p: 19s-24s. 2008
17. LI, X. et al. Systemic diseases caused by oral infection. ClinMicrobiol Rev v.13 p: 547-558. 2000.
18. LIMA, S.M.F. et al., Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. International Endodontic Journal. v. 46, p.: 700709. 2013
19. LIU R. et al..Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. J Dent Res 2006; v:85 p:510514.
20. MAROTTA, P. S. Avaliação da Influência da Diebetes Mellitus sobre a lesão perirradicular. UNIVERSIDADE ESTÁCIO DE SÁ RIO DE JANEIRO, 2011.
21. MAROTTA, P.S et al. Type 2 Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in an Adult Brazilian Population. J Endod 2012 v.38 p: 297–300.
22. NEVILLE B.W. et al..Manifestações orais de doenças sistêmicas. In: Patologia Oral e Maxilofacial. 2ª ed. Rio de Janeiro - GuanabaraKoogan, 2004.
23. PRESHAW, P.M.; FOSTER, N.; TAYLOR,J.J. Cross-susceptibility between periodontal disease and type 2 diabetes mellitus: an immunobiological perspective. Periodontol 2000 2007; v.45 p: 138-157.
24. REIS, A.P.; FERREIRA, M.M.; CARRILHO, E..Diabetes Mellitus e sua influência no sucesso do tratamento endodôntico: um estudo clínico retrospectivo. Número total de folhas 27. Tese de Mestrado Integrado em Medicina Dentária. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012.
25. SANTOS, K.M. A Influência do Diabetes Mellitus sobre o Processo de Reparação Pós-Tratamento Endodôntico. 2017. Número total de folhas35. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Macapá - FAMA, Macapá, 2017.
26. SEGURA-EGEA J.J. et al..High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. IntEndod Jv.38 p.: 564-569. 2005
27. SIQUEIRA JR, J F. Treatment of endodontic infections. 1ª ed. Berlin, Germany: Quintessence. 2011. 396p.
28. UETA, E. et al. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. J Oral PatholMed 1993; v.22 p: 168-174.

29. VERNILLO, A. T.. Diabetes mellitus: relevanceto dental treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod, v.91 2001, p.263-270
30. WOLLE, C.F.B. et al..Outcome of Periapical Lesions in a Rat Model of Type

2Diabetes: Refractoriness to Systemic Antioxidant Therapy. Journal of Endodontics. v.39, n.5, Mai 2013, p: 643-647