



PERIAPICOPATIAS ENDODÔNTICAS E SUAS IMPLICAÇÕES NA SAÚDE SISTÊMICA DE PACIENTES DIABÉTICOS

ENDODONTIC PERIAPICOPATHIES AND THEIR IMPLICATIONS FOR THE SYSTEMIC HEALTH OF DIABETIC PATIENTS

Débora Paulino PONTES
Faculdade Ieducare (FIED)
E-mail: deborapp@outlook.com
ORCID: <http://orcid.org/0009-0008-9061-1409>

Maria Luíza Leite dos SANTOS
Faculdade Ieducare (FIED)
E-mail: maria.luiza@unintatiangua.edu.br
ORCID: <http://orcid.org/0009-0003-9810-6320>

Samuel Rocha FRANÇA
Faculdade Ieducare (FIED)
E-mail: samuelfranca@outlook.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6527-350X>

Carla Isadora Frota de ARRUDA
Faculdade Ieducare (FIED)
E-mail: carlaisadorafda@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0009-0000-2793-9470>

Luciana Abreu SOUSA
Faculdade Ieducare (FIED)
E-mail: luciana.abreu@unintatiangua.edu.br
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6510-6947>

RESUMO

Introdução: Ao longo dos anos, a endodontia ganhou visibilidade na comunidade científica devido ao aumento de estudos clínicos voltados para a medicina endodôntica, cujo objetivo é avaliar condições patológicas sistêmicas e sua inter-relação com os tecidos periapicais. Dado que, embora as infecções orais provoquem uma resposta tecidual local, estudos abordam que possam existir efeitos sistêmicos mais amplos, principalmente em pacientes diabéticos. **Objetivo:** O presente estudo objetivou averiguar as possíveis inter-relações entre a Periodontite Apical e o Diabetes *Mellitus*. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa com busca eletrônica de artigos dos últimos 5 anos, texto completo disponível e textos em inglês, nas bases

de dados BVS, Medline, BBO, Lilacs e PubMed. Incluindo os Descritores “Periapical periodontitis”, “Diabetes Mellitus type 2”, utilizando-se o operador booleano “AND”. Para critério de inclusão foram lidos títulos e os resumos dos que estavam disponíveis na plataforma de forma gratuita. Como critérios de exclusão, foram retirados aqueles que não contemplaram a temática abordada e estudos repetidos. **RESULTADOS:** Atualmente, as pesquisas evidenciam uma forte conexão entre o Diabetes Mellitus e um crescimento expressivo na prevalência de periodontite apical nesses pacientes, quando comparados aos pacientes não diabéticos. Ademais, o efeito também foi visto de forma mútua, uma vez que esses estudos apontam o efeito intensificador para desenvolver diabetes a partir da inflamação periapical. **Conclusão:** Pode-se sugerir que as desordens metabólicas em pacientes diabéticos contribuem com a prevalência aumentada no desenvolvimento e manutenção da periodontite apical. Como também, essas lesões periradiculares já instaladas podem potencializar os efeitos da diabetes

Palavras-chave: Periodontite Apical. Diabetes Mellitus. Lesões Periradiculares. Saúde Sistêmica.

ABSTRACT

Introduction: Over the years, endodontics has gained visibility in the scientific community due to the increase in clinical studies focused on endodontic medicine, the aim of which is to assess systemic pathological conditions and their interrelationship with periapical tissues. Although oral infections provoke a local tissue response, studies suggest that there may be wider systemic effects, especially in diabetic patients.

Objective: This study aimed to investigate the possible interrelationships between apical periodontitis and diabetes *mellitus*. **Methodology:** An integrative bibliographic review was carried out with an electronic search of articles from the last 5 years, full text available and texts in English, in the BVS, Medline, BBO, Lilacs and PubMed databases. Including the Descriptors “Periapical periodontitis”, “Diabetes Mellitus type 2”, using the Boolean operator “AND”. For inclusion criteria, titles and abstracts of those available for free on the platform were read. Exclusion criteria were those which did not cover the subject matter and repeated studies. **RESULTS:** Research currently shows a strong connection between Diabetes Mellitus and a significant increase in the

prevalence of apical periodontitis in these patients, when compared to non-diabetic patients. Furthermore, the effect has also been seen to be mutual, since these studies point to the intensifying effect of periapical inflammation on the development of diabetes. **Conclusion:** It can be suggested that metabolic disorders in diabetic patients contribute to the increased prevalence in the development and maintenance of apical periodontitis. Also, these periradicular lesions that are already in place can potentiate the effects of diabetes.

Keywords: Apical Periodontitis. Diabetes Mellitus. Periradicular Lesions. Systemic Health.

INTRODUÇÃO

A endodontia é a especialidade da odontologia que se aplica aos estudos das alterações da polpa dental e dos tecidos periapicais sendo responsável por averiguar sua morfologia, fisiologia e patologia, abrangendo a biologia da polpa normal, a etiologia, o diagnóstico, a prevenção e o tratamento que engloba as patologias e injúrias que atingem a polpa, relacionadas, direta ou indiretamente às alterações no periápice (Carvalho et al, 2020). Paralelamente a isso, ao longo do tempo a endodontia também tem ganhado visibilidade na comunidade científica em virtude do aumento de estudos clínicos direcionados para a medicina endodôntica, cujo intuito é avaliar as condições patológicas sistêmicas e sua inter-relação com os tecidos periapicais (Cintra et al, 2021). Sendo assim, o tratamento endodôntico tem um fator de impacto no processo saúde e doença do indivíduo. Dentre esses casos, comprometimentos sistêmicos podem influenciar o tratamento e vice-versa.

Mesmo com a ampliação dos estudos direcionados à temática, a medicina endodôntica precisa ser questionada acerca do envolvimento das infecções endodônticas, uma vez que a mesma pode intensificar problemas sistêmicos, como, por exemplo, o diabetes (Cintra et al, 2018). Dentre as condições mais prevalentes do mundo, o Diabetes *Mellitus* (DM) se destaca nas condições sistêmicas, com grande influência na cavidade oral. Segundo a American Diabetes Association (2013), globalmente o Diabetes *Mellitus* é uma doença metabólica crônica designada por hiperglicemia devido à resistência à insulina. Esta resistência e/ou falha sendo

ocasionada na secreção de insulina ou combinação de ambos, caracterizando como doença metabólica frequente na população.

A epidemiologia do DM aponta predominância em todas as faixas etárias, em um contexto crescente, em 2019 a prevalência global do diabetes foi de aproximadamente 9,3% (463 milhões de pessoas) e tende a aumentar até 2030 para 10,2% (578 milhões) e em 2045 esse número seria de 10,9% (700 milhões) (Saeedi et al, 2019). Com o crescimento do perfil de pacientes com DM com sintomatologias sistêmicas, observou-se o aumento do número de estudos sobre a possível associação entre DM e Periodontite apical (PA) (Segura-Egea et al, 2019; Pérez-Losada et al, 2020). Visto que ambas são alterações corriqueiras, e de grande impacto no fator sistêmico do indivíduo.

A periodontite apical é uma lesão resultante da presença de infecção endodôntica que não foi tratada. Isto posto, encontram-se na literatura estimativas de que metade da população mundial tenha ao menos um dente com quadro de periodontite apical. Devido a esta lesão ser excepcionalmente comum, historicamente, muitas considerações têm sido feitas com o intuito de avaliar os possíveis impactos sistêmicos que a periodontite apical pode resultar (Cintra et al, 2021). O que propõe que, embora as infecções orais provoquem uma resposta tecidual local, há efeitos sistêmicos mais amplos.

Dado que, quanto maior o número de focos de infecção endodôntica, mais elevados os níveis de mediadores inflamatórios e citocinas, tornando-se um fator predisponente para ocasionar ou exacerbar outras patologias (Samuel et al, 2018). Uma vez que a consequência da periodontite apical causa uma inflamação local e sistêmica e este processo pode intensificar um quadro de diabetes com aumento da glicemia, colocando o paciente em um estado diabético não controlado, convertendo-se em um círculo vicioso (Segura-Egea et al, 2019).

Em síntese, até onde essa correlação pode afetar a saúde dos indivíduos diabéticos? Como essas patologias pré-existentes podem impactar em outras comorbidades, ou no agravamento das mesmas? Desse modo, o objetivo deste estudo é averiguar as possíveis inter-relações entre a PA e o DM. Em vista que, o presente trabalho tem como intuito beneficiar a comunidade acadêmica e profissionais da área da saúde por meio de informações relevantes e atuais acerca da correlação das

periapicopatias endodônticas, seus mediadores, e sua relação com o agravamento da doença DM ou até mesmo, como essas infecções podem ser fatores predisponentes para o aparecimento da mesma, para aqueles indivíduos que não possuem.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura que reuniu uma avaliação criteriosa dos estudos publicados nas bases de dados eletrônicas acerca do tema proposto. Esta pesquisa apresenta de forma sucinta as bases de dados bibliográficos que foram utilizadas, as estratégias de busca que foram aplicadas, o processo de escolha dos artigos científicos, e os critérios de inclusão e exclusão dos trabalhos. Nessa perspectiva, a busca na literatura foi realizada previamente a partir da utilização da estratégia de PICO, que define população ou pacientes, intervenção, comparação ou controle e desfecho. A partir disso, o PICO formulado foi “até onde essa correlação das periapicopatias podem impactar na condição sistêmica de pacientes diabéticos, e vice-versa?”. A pesquisa e escolha dos artigos foi realizada no ano de 2024. Utilizaram-se revisões sistemáticas, meta análises, estudos transversais, ensaio clínico duplo-cego e estudo de caso-controle, por meio de pesquisa eletrônica nas plataformas BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), nas bases de dados Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), BBO (Bibliografia Brasileira de Odontologia), Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PubMed (National Library of Medicine).

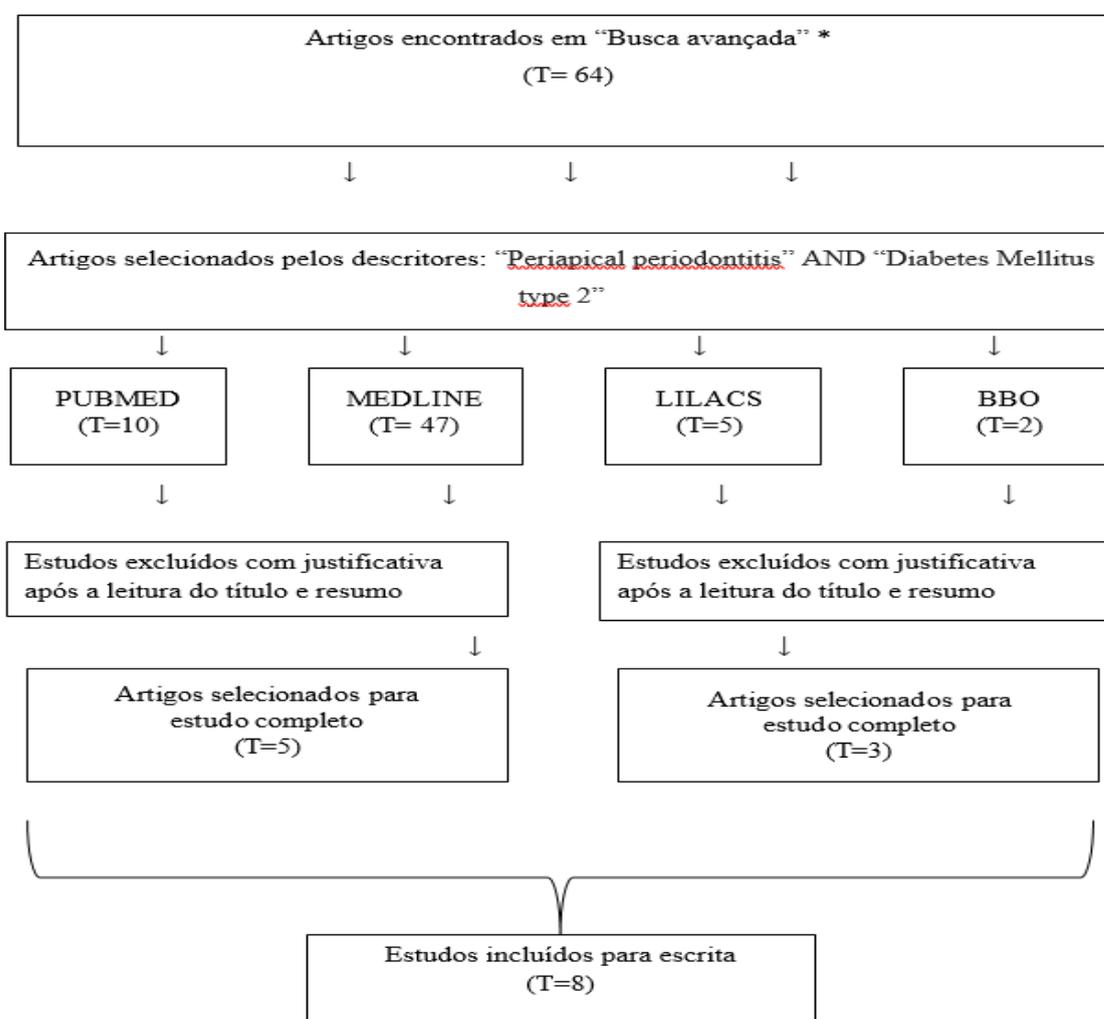
Posteriormente, durante a busca em todas as bases de dados, foram empregados os filtros: artigos dos últimos cinco (05) anos (2019-2024), texto completo disponível e textos em inglês. Inicialmente, a primeira busca foi realizada no modo busca avançada na plataforma BVS, incluindo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o Medical Subject Headings (MeSH), foram utilizadas nas seguintes combinações: “Periapical periodontitis”, “Diabetes Mellitus type 2”, utilizando-se o operador booleano “AND”. Posteriormente a busca, todos os trabalhos foram direcionados para o aplicativo *Rayyan*, uma ferramenta online de auxílio à seleção de artigos para revisões. A partir da análise e leitura de títulos e resumos foi realizada a inclusão ou exclusão dos artigos, conforme o objetivo da pesquisa. Para os critérios de inclusão foram lidos títulos e os resumos dos que estavam disponíveis na plataforma de forma gratuita. E como

critérios de exclusão dos trabalhos foram retirados aqueles que não contemplaram a temática abordada e estudos repetidos. Os artigos encontrados foram analisados e organizados em quadros, utilizando todos os critérios acima (Figura 1).

RESULTADOS

No total findou a escolha de 8 artigos para escrita desta revisão integrativa. Na figura 1, estão organizados os artigos e como eles foram selecionados. Ademais, posteriormente a seleção criteriosa dos artigos incluídos para a revisão, os dados foram organizados no quadro, contendo informações referentes às características dos estudos (autor, ano da publicação, título do artigo, desenho do estudo e desfecho) (Quadro 1).

Figura 1: Fluxograma para coleta de dados.



* **Busca avançada:** durante a fase de pesquisa nas bases de dados, os filtros foram aplicados: artigos dos últimos cinco (05) anos (2019-2024), texto completo disponível e textos em inglês.

QUADRO 1: Descrição dos artigos

AUTOR/ ANO	TÍTULO	DESENHO DO ESTUDO	DESFECHO
<i>Samuel RO et al. (2019)</i>	Equilíbrio Th1/Th2/Th17/Treg na periodontite apical de ratos normoglicêmicos e diabéticos	O estudo teve como objetivo avaliar o perfil inflamatório das células T auxiliares (Th) em ratos normoglicêmicos (N) e diabéticos com periodontite apical (PA).	O grupo DM apresentou infiltrado inflamatório mais exacerbado, reabsorção óssea em maiores tamanhos e maior presença de bactérias do que o grupo normoglicêmico.
<i>A. Gupta et al. (2020)</i>	DM e a cicatrização de lesões periapicais em dentes obturados: uma revisão sistemática e meta-análise	Esse trabalho de Meta-Análise buscou questionar se existe uma diferença entre o resultado da cicatrização do tratamento de canal radicular (em termos de presença ou ausência de lesões periapicais radiolúcidas) em pacientes com e sem DM.	Os dados da meta-análise concluíram uma ligação em termos de radiolucência periapical presente em dentes obturados em diabéticos.
<i>Pérez-Losada et al. (2020)</i>	PA e DM Tipo 2: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise	A meta-análise foi realizada utilizando a ferramenta Open Meta para análise estatística. As variáveis analisadas foram a prevalência de PA entre dentes e pacientes com DM.	A análise dos estudos selecionados nesta revisão propõe que há uma associação entre PA e DM.
<i>Nathan Yip et al. (2021)</i>	Associação de PA e DM tipo 2: Um estudo transversal de caso controlado de grande rede	O estudo transversal de caso controle teve como objetivo determinar se há uma associação independente entre	Este estudo concluiu associação altamente significativa entre T2DM e PA, em dados de uma grande rede hospitalar.

	hospitalar	PA e DM2 em uma grande rede hospitalar após o controle de variáveis de confusão.	
<i>Pao Silva et al. (2021)</i>	Condições sistêmicas de pacientes diabéticos diagnosticados com PA.	Nesse artigo transversal, 27 pacientes foram envolvidos neste estudo. Os pacientes foram separados (pacientes com DM2 controlados e mal controlados).	Pacientes com DM2 controlados apresentaram um maior número de dentes afetados.
<i>K. Budreikaitė et al. (2022)</i>	Associação entre PA e tratamento de canais radiculares em pacientes com DM tipo II. Uma revisão sistemática.	A revisão sistemática seguiu as diretrizes PRISMA e os bancos de dados PubMed, ScienceDirect e The Cochrane library, foram usados para realizar a busca.	Na maioria dos estudos abordados, foi concluído que uma relação estatisticamente significativa foi identificada entre pacientes com DM2 e a ocorrência de PA.
<i>Sarmiento et al. (2023)</i>	Expressão de citocinas pró-inflamatórias na PA de Pacientes Diabéticos	Este estudo de caso-controle avaliou a imunexpressão da IL-1 β , TNF- α , e IL-17 de vinte e seis (26) lesões periapicais de pacientes DM tipo 2 por meio de imunohistoquímica.	Conclui-se que, os achados do presente estudo sugerem que pacientes com DM estão suscetíveis a apresentar aumento de IL-17 na área da lesão periapical.
<i>S. Wang et al. (2023)</i>	Efeito do tratamento endodôntico na evolução clínica no tipo 2 de pacientes diabéticos com PA.	O estudo de ensaio clínico duplo-cego teve como objetivo avaliar 237 indivíduos clinicamente sobre os efeitos do tratamento endodôntico no controle glicêmico em pacientes com DM2 e PA.	Os resultados do presente estudo mostraram que houve associação significativa entre o tratamento endodôntico e a diminuição da PCR IL-6 níveis de TNF- α nos grupos dos pacientes com DM.

Fonte: Autoria própria

Legenda da tabela: DM: Diabetes Mellitus, DM2: Diabetes Mellitus tipo 2, PA: Periodontite Apical, Th1/Th2/Th17/Treg: células do sistema imunitário, IL-1 β : Interleucina 1-beta, TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa, IL-17: Interleucina 17, IL-6: Interleucina 6, PCR: Reação em cadeia da polimerase.

DISCUSSÃO

A interação entre odontologia e a saúde de pacientes comprometidos sistemicamente tem sido objeto de estudo em diversas pesquisas, porém, recentemente essa temática tem sido evidenciada na comunidade científica com o foco não apenas na eficácia de diversas abordagens terapêuticas, mas também na personalização no cuidado para atender às necessidades únicas desses pacientes.

Em concordância com essa afirmação, os estudos apontam que a Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) pode estar fortemente ligada a diversas complicações sistêmicas. Atualmente, as pesquisas também evidenciam uma conexão entre o Diabetes Mellitus (DM) e um crescimento expressivo na prevalência de periodontite apical (PA) em pacientes diabéticos, quando comparados aos pacientes não diabéticos (Pao Silva et al, 2021).

De modo semelhante, Pérez-Losada et al. (2020) trata em seu estudo de Meta-Análise no qual incluiu dez estudos clínicos em animais e dez estudos em humanos, as variáveis da prevalência de PA entre dentes e pacientes com DM. Inicialmente, nos casos dos estudos experimentais em animais, foi evidenciado a influência da periodontite apical nos altos níveis de glicose e hemoglobina glicada de animais diabéticos.

Além disso, trabalhos semelhantes modelo experimental, realizados por outros autores em camundongos diabéticos com PA, relataram maior glicemia e maior infiltrado inflamatório periapical com mais reabsorção óssea nesses camundongos, em comparação aos animais controle. Ademais, o efeito também foi visto de forma mútua, uma vez que esses estudos apontam o efeito intensificador do diabetes na inflamação periapical. Foi relatado ainda, que animais diabéticos apresentaram maiores lesões periapicais radiolúcidas em comparação aos controles, sugerindo que o diabetes aumenta as lesões periapicais (Samuel et al, 2019).

Já no mesmo trabalho, agora com estudos em humanos, verificou que o mecanismo biológico pelo qual a periodontite apical poderia alterar o controle

metabólico do diabetes, e assim fazendo um aumento dos níveis de HbA1c, estaria relacionado à indução de um estado inflamatório sistêmico, corroborando para o aumento da resistência à insulina desses pacientes e para o mau controle glicêmico. Dessa forma, o trabalho aponta que a qualidade dos estudos epidemiológicos realizados em humanos é média ou baixa (Pérez-Losada et al, 2020).

Em concordância com essa temática, Nathan Yip et al. (2021) no seu estudo transversal, se propôs a investigar a associação independente entre DM2 e PA em uma grande população hospitalar, entre 2010 a 2020. Dos quais 50,9% eram mulheres, com idade média acima de 42 anos. Os dados foram coletados de 11 hospitais espalhados pela Carolina do Norte, e 7 deles contemplavam clínicas odontológicas. O grupo de estudo agrupou (pacientes que receberam diagnóstico de PA) e o grupo controle (pacientes sem PA) que reuniu, cada um, 7.749 pacientes. A princípio, para investigar a correlação entre DM2 e PA, foi observado que dos pacientes com PA, (14,6%) tinham diagnóstico de DM2, o que era cerca de duas vezes a taxa em pacientes sem PA (7,6%).

Uma revisão crítica abordada neste artigo mostrou que é difícil determinar a verdadeira associação entre PA e diabetes devido à heterogeneidade relacionada ao tamanho da amostra, classificação do diabetes e falta de controle para variáveis de confusão. Porém, nesse estudo, o autor Nathan Yip et al. (2021) aponta criteriosamente cada um desses fatores usando um tamanho de amostra grande, critérios rigorosos de inclusão que conteve apenas PA aguda ou crônica de origem pulpar, abscesso periapical, e cisto radicular. Já nos de exclusão, conteve diabetes mellitus devido à condição subjacente, diabetes gestacional, diabetes tipo 1, diabetes mellitus relacionado à desnutrição e diabetes mellitus não especificado. Como também, um modelo estatístico que controla várias variáveis de confusão, sugerindo uma forte associação independente entre PA e DM2.

Além disso, Nathan Yip et al. (2021) e K. Budreikaitė et al. (2022) também evidenciam em seus trabalhos que o uso de metformina e estatina mostraram associação à prevalência reduzida de PA nos pacientes diabéticos. Os autores relatam que a descoberta desses medicamentos foi associada ao aumento da cicatrização periapical e redução da reabsorção óssea, levando a uma menor frequência de PA pós-operatória.

Já em relação às condições sistêmicas desses pacientes diabéticos, Pao Silva et

al. (2021) envolveu no seu estudo transversal, vinte e sete pacientes. No qual a pesquisa foi baseada na anamnese, exame intra e extra oral e avaliação radiográfica. Como resultados, os pacientes com DM2 controlados glicêmicos apresentaram maior número de casos de PA quando comparados ao grupo mal controlado.

Assim, embora a glicemia de jejum e a Hb1Ac sejam controladas, é possível que o desenvolvimento de PA no grupo com DM2 controlado possa ser influenciado pela evolução do DM ao longo do tempo, já que os pacientes mal controlados poderiam ter descoberto a diabetes recentemente.

Todavia, S. Wang et al. (2023) vai contra essa informação relacionada às condições sistêmicas e destaca em seu ensaio clínico duplo-cego, que pesquisas demonstraram que diabéticos mal controlados apresentaram maior prevalência de PA em comparação a pacientes bem controlados. Dado que, seu estudo tem como objetivo visar o efeito do tratamento endodôntico como coadjuvante para o controle metabólico e inflamatório em pacientes com DM2.

Os resultados deste ensaio reuniram 237 indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão e posteriormente a isso, foram alocados em três grupos. Mostraram que há melhorias significativas na cicatrização de PA nos três. Os níveis de FPG e HbA1c foram reduzidos após tratamentos endodônticos. Além disso, os resultados deste estudo indicaram que houve uma redução nos níveis de PCR, citocinas IL-6 e TNF- α , melhorando significativamente a saúde sistêmica desses pacientes.

Sarmiento et al. (2023) também aponta em seu estudo de caso-controle acerca destes mediadores químicos. Comparando a imuno expressão de IL-1 β , TNF- α , e IL-17 em lesões periapicais obtidas de indivíduos diabéticos e normoglicêmicos. Nos resultados já foram identificados um aumento da expressão de IL-17, o que pode ocasionar um aumento no processo de reabsorção óssea. Porém, a IL-1 β e TNF- α não mostram diferença estatística entre os grupos com DM e normoglicêmico.

Todavia, a análise das citocinas apontou maior expressão de IL-17 no grupo com DM, indicando uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Essa diferença pode ter ocorrido porque a IL-17 implica tanto na progressão de infecções crônicas localizadas (como PA crônica) quanto em doenças sistêmicas graves (como DM).

Finalmente, A. Gupta et al. (2020) em sua revisão sistemática e meta-análise se

propôs a questionar acerca da cicatrização de lesões periapicais em dentes obturados após o tratamento endodôntico, uma vez que esse procedimento evidenciou uma melhoria para saúde desses indivíduos. E após debaterem sete estudos transversais, um longitudinal e dois estudos clínicos prospectivos, os dados da metanálise sugerem uma ligação entre o resultado do procedimento endodôntico em termos da presença de radiolucência periapical em dentes obturados em diabéticos. No entanto, com a ajuda de apenas dois estudos clínicos, a declaração conclusiva sobre o resultado endodôntico em termos de dentes obturados associados a uma lesão periapical radiolúcida entre diabéticos e não diabéticos não pode ser definida.

CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que as desordens metabólicas em pacientes diabéticos contribuem com a prevalência aumentada no desenvolvimento e manutenção da periodontite apical. Como também, pode suceder de forma mútua, uma vez que essas lesões periradiculares já instaladas podem potencializar os efeitos da diabetes, acarretando em lesões maiores e mais graves. Logo, quanto mais pesquisas acerca dessa temática, que visem evidenciar essa correlação de forma clara e concisa, melhor para a comunidade científica. Através desses resultados as abordagens terapêuticas serão mais eficientes e desenvolvidas para atender esses pacientes.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Diagnóstico e classificação do diabetes mellitus. **Diabetes Care** 36 (Suplemento 1): S67-S74, 2013.

BUDREIKAITE, K. et al. Association between apical periodontitis and root canal treatment in patients with type II diabetes. A systematic review. **Baltic Dental and Maxillofacial Journal**, Vol. 24, No. 4. 2022.

CARVALHO, N. K.; Monteiro, A. G. V.; Santo, L. F. E.; Porto, A. R. Acesso minimamente invasivo: revisão de literatura. **Ciência atual**. 15 (1), 74-81. 2020.

CINTRA, L.T.A.; Estrela, C.; Azuma, M.M.; Queiroz, Í.O.A.; Kawai, T.; Gomes-Filho, J.E. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. **Braz Oral Res**. Oct 18;32(suppl 1): e68. 2018.

PERIAPICOPATIAS ENDODÔNTICAS E SUAS IMPLICAÇÕES NA SAÚDE SISTÊMICA DE PACIENTES DIABÉTICOS. Débora Paulino PONTES; Maria Luíza Leite dos SANTOS; Samuel Rocha FRANÇA; Carla Isadora Frota de ARRUDA; Luciana Abreu SOUSA. JNT Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. ISSN: 2526-4281 - FLUXO CONTÍNUO. 2024 - MÊS DE DEZEMBRO - Ed. 57. VOL. 01. Págs. 51-64. <http://revistas.faculdefacit.edu.br>. E-mail: jnt@faculdefacit.edu.br.

CINTRA, L.T.A.; Gomes, M.S.; Da Silva, C.C.; Faria, F.D.; Benetti, F.; Cosme-Silva, L.; Samuel, R.O.; Pinheiro, T.N.; Estrela, C.; González, A.C.; Segura-Egea, J.J. Evolution of endodontic medicine: a critical narrative review of the interrelationship between endodontics and systemic pathological conditions. **Odontology**. Oct;109(4):741-769. 2021.

GUPTA, A.; Aggarwal, V.; Mehta, N.; Abraham, D.; Singh, A. Diabetes mellitus and the healing of periapical lesions in root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. **Int Endod J**. Nov;53(11):1472-1484. 2020.

PEREZYLOSADA, F.D.L.; Estrugo Devesa, A.; Castellanos Cosano, L.; Segura Egea, J.J.; López López, J.; Velasco Ortega, E. Apical Periodontitis and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Clin Med** 9: 540, 2020.

SAEEDI, P. et al. Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 157, n. 157, p. 107843, 10 set. 2019.

SAMUEL, RO.; Ervolino, E.; De Azevedo Queiroz ÍO.; Azuma, MM.; Ferreira, GT.; Cintra, LTA. Th1/Th2/Th17/Treg Balance in Apical Periodontitis of Normoglycemic and Diabetic Rats. **J Endod**. Aug;45(8):1009-1015. 2019.

SAMUEL, R.O.; Gomes-Filho, J.E.; Azuma, M.M.; Sumida, D.H.; Oliveira, S.H.P.; Chiba, F.Y. Endodontic infections increase leukocyte and lymphocyte levels in the blood. **Clin Oral Investig**. Apr; 22(3):1395-401. 2018.

SARMENTO, E.; Andrade, H.T.L.R.; Gomes, C.; Ramôa, P.F.; Valente, B.MI, Moreno, M.A.; Orsini, M.; Ferreira, C.D.; Gonçalves, S.L.; Armada, L. Proinflammatory Cytokine Expression in Apical Periodontitis from Diabetic Patients. **Int J Dent**. Article ID 4961827. 2023.

SEGURA-EGEA, J.J.; Cabanillas-Balsera, D.; Jiménez-Sánchez, M.C.; Martín-González, J. Endodontics and diabetes: association versus causation. **Int Endod J**. Jun;52(6):790-802. 2019.

SILVA, PAO.; Lima, SMF.; Almeida, JA.; Grisi, DC.; Kogawa, EM.; Longatti, SC.; Franco, OL.; Rezende, TMB. Systemic conditions of diabetic patients diagnosed with apical periodontitis. RGO, **Rev Gaúch Odontol**. 69:e20210050. 2021.

WANG, S.; Wang, X.; Bai, F.; Shi, X.; Zhou, T.; Li, F. Effect of endodontic treatment on clinical outcome in type 2 diabetic patients with apical periodontitis. **Heliyon**. 2023.

YIP, N.; Liu, C.; Wu, D.; Fouad, AF. The association of apical periodontitis and type 2 diabetes mellitus: A large hospital network cross-sectional case-controlled study. **J Am Dent Assoc.** Jun;152(6):434-443. 2021.