

Flávia de Oliveira Sousa

Prevalência de Periodontite Apical em Pacientes com Diabetes Mellitus e Doenças  
Cardiovasculares

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2014



Flávia de Oliveira Sousa

Prevalência de Periodontite Apical em Pacientes com Diabetes Mellitus e Doenças  
Cardiovasculares

Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde  
Porto, 2014

Flávia de Oliveira Sousa

Prevalência de Periodontite Apical em Pacientes com Diabetes Mellitus e Doenças  
Cardiovasculares

Dissertação apresentada à  
Universidade Fernando Pessoa como  
parte dos requisitos para obtenção do  
grau de Mestre em Medicina Dentária.

---

(Flávia Sousa)

## **Resumo**

A Periodontite Apical é uma resposta inflamatória aguda ou crônica, desencadeada por uma infecção bacteriana, que atinge o tecido pulpar do dente. O diagnóstico desta patologia é feito através do exame clínico e podem ser necessários meios auxiliares de diagnóstico. O Tratamento Endodôntico Não Cirúrgico tem como objetivo o restabelecimento dos tecidos periapicais mantendo a integridade do dente.

A Diabetes Mellitus é uma patologia metabólica que se caracteriza por um estado de hiperglicemia devido a defeitos na produção de insulina ou na sua ação. Sistema imunitário comprometido e atraso na cicatrização são aspectos importantes a considerar. Vários estudos indicam o aumento da prevalência de lesões periapicais em pacientes diabéticos e uma diminuição do sucesso do Tratamento Endodôntico Não Cirúrgico, nestes pacientes. A Periodontite Apical pode também levar ao descontrole glicêmico, podendo descompensar um quadro de Diabetes Mellitus controlada.

A Hipertensão Arterial é uma patologia crônica em que os níveis de pressão sanguínea são elevados. Esta patologia é o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Nem toda a população está consciente do seu estado de saúde arterial. Alguns estudos determinaram uma associação relativa entre pacientes hipertensos e a presença de Periodontite Apical.

A Doença Cardíaca Coronária é uma patologia desencadeada pela aterosclerose, e com a posterior consequência de redução do fluxo sanguíneo. A obesidade é o principal fator de risco para desenvolver aterosclerose. Vários estudos demonstraram uma associação significativa entre a Doença Cardíaca Coronária e a presença de Periodontite Apical.

Esta monografia teve como objetivo realizar uma revisão narrativa tendo por base vários estudos que tiveram como propósito estudar a prevalência de Periodontite Apical em pacientes com Diabetes Mellitus e Doenças Cardiovasculares.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica entre Janeiro a Maio de 2014 com as seguintes palavras-chave: *Diabetes Mellitus; Coronary Heart Disease; Hypertension; Apical Periodontitis; Root Canal Treatment* e selecionou-se os artigos científicos que estavam em concordância com o tema.

Concluiu-se que, a partir da pesquisa efetuada, tanto a Diabetes Mellitus como a Doença Cardíaca Coronária apresentaram uma associação significativa com a Periodontite Apical. Já a Hipertensão Arterial não mostrou ter associação significativa com o desenvolvimento de Periodontite Apical.

## **Abstract**

Apical Periodontitis is an inflammatory response acute or chronic, developed by an infection caused by bacteria, which attack teeth's pulp tissue. The diagnosis for this pathology is made through a clinical exam and there might necessary auxiliary means of diagnosis. The main aim of Nonsurgical Endodontic Treatment is to reestablish the periapical tissues keeping the teeth's integrity.

Diabetes Mellitus is a metabolic pathology that is characterized by a hyperglycemic state due to defects on insulin production and on its action. A compromised immune system and delayed healing are important aspects to consider. Several studies indicate a raise in the prevalence of periapical lesions on diabetic patients and a decrease of the Nonsurgical Endodontic Treatment's success, in these patients. Apical Periodontitis may also lead to uncontrolled glycemic and may decompensate a framework of controlled Diabetes Mellitus.

Arterial Hypertension is a chronic pathology which the levels of blood pressure are high. This pathology is the main responsible for developing cardiovascular diseases. Not everyone is aware of their health's condition. Some studies have determined a link between hypertensive patients and Apical Periodontitis.

The Coronary Heart Disease is a pathology unchained by atherosclerosis, and a consequent reduction in the blood flux. Obesity is the main risk factor to develop atherosclerosis. Several studies have shown a link between Coronary Heart Disease and the occurrence of Apical Periodontitis.

This monograph had main aim a narrative review based on several studies which had aim to study the prevalence of Apical Periodontitis in patients with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases.

Was performed a literature search from January to May 2014 with the following keywords: *Diabetes Mellitus; Coronary Heart Disease; Hypertension; Apical Periodontitis; Root Canal Treatment* and was selected scientific articles which were in agreement with the topic.

It was concluded, from the research, which Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease showed a significant association with Apical Periodontitis. Arterial Hypertension showed no significant association with the development of Apical Periodontitis.



## **Dedicatória**

Dedico a minha monografia a todos aqueles que me apoiaram durante todo o meu percurso académico e que de alguma forma me ajudaram, em especial aos meus pais, porque sem eles, nada disto seria possível realizar, e por serem as pessoas mais importantes para mim, que me ensinaram os valores da vida, da honestidade, humildade e do amor, e também aos meus avós, que sempre se preocuparam com o meu percurso.

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, Agostinho Silva e Conceição Silva, por todo o apoio que me deram e por toda a confiança que depositaram em mim, permitindo que eu atingisse o meu objetivo.

Ao meu namorado, Pedro Almeida, pela paciência e amizade que tem demonstrado, e pela ajuda que me tem dado, neste período académico.

À minha família, por todo o apoio e carinho que me tem dado.

À minha orientadora, Professora Dra. Natália Vasconcelos, que se disponibilizou a ajudar-me neste trabalho, pelo apoio que me tem dado, e por todo o conhecimento transmitido.

A todos os professores de um modo geral, que me transmitiram todo o conhecimento que adquiri ao longo do meu percurso académico.

## Índice

Índice de Abreviaturas.....	I
I – Introdução.....	1
II – Desenvolvimento .....	4
1 – Materiais e Métodos.....	4
2 – Periodontite Apical .....	4
2.1 – Definição .....	4
2.2 – Classificação das Patologias Periapicais .....	6
2.3 – Epidemiologia .....	8
2.4 – Etiologia .....	9
2.5 – Patogénese.....	10
3 – Diabetes Mellitus .....	11
3.1 – Definição .....	11
3.2 – Classificação da Patologia.....	13
3.2.1 – Diabetes Mellitus Tipo 1 .....	13
3.2.2 – Diabetes Mellitus Tipo 2 .....	14
3.2.3 – Diabetes Gestacional .....	15
3.3 – Epidemiologia .....	15
3.4 – Fatores de Risco .....	16
4 – Doenças Cardiovasculares .....	19
4.1 – Hipertensão Arterial .....	19
4.1.1 – Definição .....	19
4.1.2 – Classificação da Patologia.....	20
4.1.3 – Epidemiologia.....	21
4.1.4 – Fatores de Risco .....	22
4.2 – Doença Cardíaca Coronária .....	25
4.2.1 – Definição .....	25
4.2.2 – Epidemiologia.....	28
4.2.3 – Patogénese .....	29
4.2.4 – Benefícios da Perda de Peso.....	31
5 – Relação da Periodontite Apical com a Diabetes Mellitus e Doenças Cardiovasculares.....	31
5.1 – Diabetes Mellitus.....	32

5.2 – Hipertensão Arterial .....	37
5.3 – Doença Cardíaca Coronária .....	37
III – Conclusão .....	40
IV – Bibliografia.....	42

## Índice de Abreviaturas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AGEs – Advanced Glycation End-products

DCC – Doença Cardíaca Coronária

DM – Diabetes Mellitus

HA – Hipertensão Arterial

HDL – Lipoproteínas de Elevada Densidade

IFN- $\gamma$  – Interferão gama

IL-1 $\alpha$  – Interleucina 1 Alfa

IL-1 $\beta$  – Interleucina 1 Beta

IL-6 – Interleucina 6

IL-8 – Interleucina 8

LDL – Lipoproteínas de Baixa Densidade

NKA – Neuroquinina A

PA – Periodontite Apical

PGE2 – Prostaglandinas E2

RAGE – Recetor para AGE

SP – Substância P

TENC – Tratamento Endodôntico Não Cirúrgico

TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral Alfa

TNF- $\beta$  – Fator de Necrose Tumoral Beta

## **I – Introdução**

Nos últimos anos tem aumentado consideravelmente o número de pacientes que procura cuidados de Medicina Dentária portadores de doenças sistêmicas. (Wolle, C.F.B. *et al.*, 2013)

São várias as doenças sistêmicas que podem afetar a saúde dos indivíduos mas, as mais frequentes e que acarretam uma maior morbidade e mortalidade em todo o mundo são a Diabetes Mellitus, a Hipertensão Arterial e a Doença Cardíaca Coronária. (Wild, S.H. *et al.*, 2004; Kearney, P.M. *et al.*, 2005; Rosamond, W. *et al.*, 2008 *cit. in* Wang, C. *et al.*, 2011)

A Diabetes Mellitus é uma doença metabólica muito comum, afetando 366 milhões de pessoas em todo o mundo. (Wittrant, Y. *et al.*, 2008; Al-Maskari, A.Y. *et al.*, 2011; Rewers, M., 2012 *cit. in* Lima, S.M.F. *et al.*, 2013)

Na Diabetes Mellitus tipo 1 há uma completa deficiência de produção de insulina, enquanto, na Diabetes Mellitus tipo 2 há uma resistência à ação da insulina nas células alvo. (Vernillo, A.T., 2003 *cit. in* Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2005).

Xerostomia, maior suscetibilidade à infecção, dificuldade de cicatrização, aumento da incidência e severidade da cárie dentária, candidíase oral, gengivite, doença periodontal e síndrome da boca ardente, são complicações já bem documentadas na literatura contemporânea que podem advir de uma Diabetes Mellitus não controlada (Little, J.W. *et al.*, 1997 *cit. in* Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2005). Nos últimos anos verificou-se, através de diversos estudos científicos, que também a prevalência e gravidade da Periodontite Apical pode estar aumentada num paciente com Diabetes Mellitus não controlada. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2005)

A Hipertensão Arterial é definida como uma elevada pressão sanguínea nas artérias. Quando não há nenhuma causa médica associada, é classificada como primária ou essencial, enquanto, se for associada a condições que afetam os rins, artérias, coração ou o sistema endócrino, é classificada como secundária. (Carretero, A.O. *et al.*, 2000 *cit. in* Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2005)

A Doença Cardíaca Coronária, é uma patologia inflamatória crónica (Anderson, K.M. *et al.*, 1987 *cit. in* Willershausen, B. *et al.*, 2009), que apresenta como alguns fatores de risco: tabaco, hipertensão arterial, lipoproteínas de baixa densidade, diabetes mellitus, género, obesidade, estado socioeconómico, bem como outros. (Stamler, J., 1979 *cit. in* Willershausen, B. *et al.*, 2009)

Por sua vez, a Periodontite Apical é uma reação inflamatória dos tecidos periapicais a uma infeção microbiana persistente a nível pulpar. (Metzger, Z. *et al.*, 2008; Nair, P.N.P., 2006 *cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2011)

Cada vez mais, como referido anteriormente, na literatura contemporânea se tem tentado investigar e perceber se há alguma associação entre as doenças sistémicas e a resposta do hospedeiro a nível periapical. (Bender, I.B. *et al.*, 2002 *cit. in* Iwama, A. *et al.*, 2006)

Assim, têm sido feitas várias investigações para estudar qual a relação entre a Doença Cardíaca Coronária e Hipertensão Arterial com a Periodontite Apical. (Caplan, D.J. *et al.*, 2006; Caplan, D.J. *et al.*, 2009; Mindiola, M.J. *et al.*, 2006; Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2010; Wang, C.H. *et al.*, 2011 *cit. in* Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012).

Deste modo, também se tem analisado a associação da Diabetes Mellitus com a Periodontite Apical. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012)

O resultado dos estudos realizados tem mostrado que, de facto, parece haver uma maior prevalência de lesões periapicais em pacientes com este tipo de distúrbios sistémicos. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012)



A realização desta monografia tem como objetivo principal relacionar a prevalência da Periodontite Apical em pacientes que padeçam de Diabetes Mellitus e Patologias Cardiovasculares.

## **II – Desenvolvimento**

### **1 – Materiais e Métodos**

Para a elaboração desta monografia, realizou-se a uma pesquisa bibliográfica, entre Janeiro e Maio do ano de 2014, tendo por base uma revisão narrativa, recorrendo a meios eletrónicos.

Utilizou-se como motores de pesquisa de artigos científicos, o Pubmed e Science Direct.

As palavras-chave utilizadas foram as seguintes: *Diabetes Mellitus; Coronary Heart Disease; Hypertension; Apical Periodontitis; Root Canal Treatment*, com o limite temporal compreendido entre 2004 e 2014, nas línguas Portuguesa e Inglesa.

A pesquisa de artigos foi feita através dos títulos, tendo como base o tema escolhido. Desta pesquisa resultaram 76 artigos científicos.

De acordo com os critérios de inclusão selecionou-se os artigos científicos que estavam em concordância com o tema, excluindo os que de alguma forma se desviavam dos objetivos desta dissertação, resultando assim em 48 artigos científicos selecionados.

### **2 – Periodontite Apical**

#### **2.1 – Definição**

“A Periodontite Apical é uma lesão inflamatória aguda ou crónica na região periapical de um dente, causada por uma infeção bacteriana do sistema de canais radiculares” (Eriksen, H.M. *et al.*, 1998 *cit. in* Caplan, D.J. *et al.*, 2006), e surge, entre outras causas, como consequência de lesões cáries profundas ou em dentes fraturados. (Caplan, D.J. *et al.*, 2006)

As lesões de cárie provocam uma inflamação da polpa dentária que, sendo um tecido muito bem vascularizado tem, muitas vezes a capacidade de regenerar após inflamação. (Fitzgerald, M., 1979; Schroeder, U., 1985; Yamamura, T., 1985 *cit. in* Garber, S.E. *et al.*, 2009)

A uma inflamação da polpa dentária não tratada segue-se uma inflamação dos tecidos perirradiculares, situação denominada de Periodontite Apical.

Burgener, B. *et al.* (2010), refere que a Periodontite Apical é uma consequência de inflamação pulpar, que desencadeia uma resposta do hospedeiro como defesa contra uma invasão bacteriana.

De acordo com Graunaitė, I. *et al.* (2011), a Periodontite Apical é uma inflamação dos tecidos periapicais, e é consequência de traumas, sejam eles físicos, infecciosos ou iatrogênicos causados à polpa dentária. Deste modo, o hospedeiro cria mecanismos de defesa. O hospedeiro usa os seus mecanismos de defesa para tentar eliminar os fatores microbianos resultando em reabsorção óssea e formação de tecido de granulação à volta das raízes dos dentes afetados, com consequente formação de lesões apicais.

A Periodontite Apical pode ser classificada como sintomática (aguda) ou assintomática (crónica), e é tratada através da realização de um Tratamento Endodôntico Não Cirúrgico (TENC). (Caplan, D.J. *et al.*, 2006)

Segundo Caplan, D.J. *et al.* (2006), a Periodontite Apical é diagnosticada, clinicamente, através dos sinais e sintomas do paciente, e através de exames complementares de diagnóstico como a imagem radiográfica.

Segundo Cotti, E. *et al.* (2010), pode haver reabsorção óssea na zona periapical do dente envolvido, formando uma área radiolúcida radiograficamente. Quando isto acontece, há formação de tecido inflamatório. Deste modo, diz-se que há uma lesão periapical. Quando há reabsorção óssea pronunciada normalmente estamos perante uma infeção crónica, que permanece assintomática e tem uma resposta negativa aos testes de sensibilidade pulpar, de percussão e palpação. Deste modo, designa-se por Periodontite Apical Crónica.

Para o tratamento da Periodontite Apical deve ser considerado como tratamento de eleição, a realização do TENC. (Metzger, Z. *et al.*, 2008 *cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2010)

O TENC consiste num procedimento que permite a instrumentação e conformação, limpeza e desinfeção dos canais radiculares e no final a obturação tridimensional do sistema de canais radiculares, permitindo assim, a reparação biológica da lesão periapical. O que antes era ocupado pelo tecido pulpar necrosado e microorganismos, após a obturação é ocupado pelo material obturador (gutta-percha e cimento obturador). Mesmo depois de ser feito o tratamento, a infeção pode persistir, e deste modo, será necessário recorrer a tratamentos mais invasivos, tais como, cirurgia apical ou mesmo exodontia do dente envolvido. (Metzger, Z. *et al.*, 2008 *cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2010)

## **2.2 – Classificação das Patologias Periapicais**

Há várias terminologias para classificar as patologias periapicais descritas na literatura. Segundo Grossman, L.I. (1940) (*cit. in* Gutmann, J.L. *et al.*, 2009), a patologia periapical é classificada da seguinte forma:

1 – Periodontite Apical Aguda: Trata-se de uma inflamação aguda dos tecidos periapicais, como resultado de irritação do sistema de canais radiculares.

2 – Periodontite Apical Crônica: Trata-se de uma inflamação crônica dos tecidos perirradiculares, por diminuição da virulência dos microorganismos e/ou aumento da resistência do hospedeiro. Não apresenta sintomatologia clínica, apenas, quando presente, uma ligeira sensação de mal-estar à percussão. Apresenta reabsorção óssea, o que implica a existência de uma área radiolúcida a nível apical.

3 – Abscesso Alveolar Agudo: Trata-se da presença de pus devido a infecção, localizado no osso alveolar na zona do ápice do dente devido a necrose pulpar, geralmente sintomático.

4 – Abscesso Alveolar Crônico: Trata-se de uma infecção do osso alveolar na zona do ápice do dente prolongado no tempo e, geralmente assintomático.

5 – Abscesso Alveolar Subagudo: Trata-se de um abscesso crônico com ligeiros sintomas agudos.

6 – Granuloma: Trata-se do crescimento do tecido de granulação nos tecidos periapicais, com extensão da infecção ou difusão de toxinas bacterianas.

7 – Quisto: Trata-se do crescimento lento do tecido de granulação delimitado por epitélio à volta do ápice, associado a necrose pulpar.

De acordo com Friedman, S. *et al.* (2003) (*cit. in* Burgener, B. *et al.*, 2010), o diagnóstico de Periodontite Apical é avaliado por exame clínico e radiográfico.

Achados radiográficos, testes de sensibilidade pulpar e testes perirradiculares são usados para o diagnóstico primário. (Burgener, B. *et al.*, 2010)

A presença de fístula nos tecidos moles, e desconforto à palpação, são sinais clínicos de sintomatologia de abscesso periapical crônico. (Cotti, E. *et al.*, 2010)

Cerca de 18% a 24% dos dentes com Periodontite Apical apresentam sintomas juntamente com evidência radiográfica (Friedman, S. *et al.*, 2003; Pekruhn, R.B., 1986 *cit. in* Burgener, B. *et al.*, 2010).

A quantidade de osso reabsorvido, a propagação da reabsorção óssea no osso cortical, a localização nos maxilares e a interpretação radiográfica por parte do Médico Dentista, são limitações do exame radiográfico. (Bender, I.B. *et al.*, 2003 *cit. in* Burgener, B. *et al.*, 2010)

### **2.3 – Epidemiologia**

São vários os estudos que abordam a prevalência da Periodontite Apical. De entre os diversos estudos destaca-se os seguintes.

De acordo com Bueno, M.R. *et al.* (2008), que estudou a prevalência de Periodontite Apical em várias populações do mundo, dentes sem TENC apresentaram uma prevalência de Periodontite Apical entre 0,6% a 74,7%. Para dentes que já tinham sido tratados endodônticamente, a prevalência foi de 17,3% a 64,5%.

Segundo Pak, J.G. *et al.* (2012), após um estudo transversal, concluiu que a prevalência de Periodontite Apical em dentes tratados endodônticamente foi de 35,9%, enquanto, em dentes não tratados endodônticamente a prevalência de Periodontite Apical foi apenas de 2,1%.

Diogo, P. *et al.* (2013), concluiu que a prevalência de Periodontite Apical numa população adulta portuguesa foi de 29,3% e que a prevalência de Periodontite Apical na mesma população em dentes com TENC foi de 29,6%.

Por outro lado, de acordo com Marques, M.D. *et al.* (1998) (*cit. in* Diogo, P. *et al.*, 2013), a prevalência de Periodontite Apical numa população portuguesa foi de 26%, enquanto, a prevalência desta patologia em dentes com TENC na mesma população, reduziu para 22%, o que levou a concluir que estes resultados não são estatisticamente significativos.

## 2.4 – Etiologia

Os dentes têm uma anatomia que permite a proteção do seu tecido vivo, a polpa dentária, sendo esta protegida pela dentina, que conta com a proteção do esmalte e cimento exteriormente. (Odesjo, B. *et al.*, 1990; Ricucci, D. *et al.*, 2000; Siqueira, J.F., 2001 *cit. in* Diogo, P. *et al.*, 2013)

Os túbulos dentinários, os canais acessórios e o foramen apical são a via de entrada para a polpa dentária que pode permitir que ocorra infecção (Odesjo, B. *et al.*, 1990; Ricucci, D. *et al.*, 2000; Siqueira, J.F., 2001 *cit. in* Diogo, P. *et al.*, 2013), com entrada de microrganismos, nomeadamente, bactérias. Embora a principal causa da Periodontite Apical seja os microrganismos responsáveis pela inflamação pulpar, também pode aparecer Periodontite Apical devido a trauma oclusal ou irritação química, normalmente após a primeira sessão do TENC.

Neste momento, existem aproximadamente 700 espécies diferentes de bactérias identificadas através de técnicas de biologia molecular. (Kvist, T. *et al.*, 2004 *cit. in* Diogo, P. *et al.*, 2013)

Cotti, E. *et al.* (2010), confirmou estes achados mostrando que uma lesão cáriosa profunda pode desenvolver uma infecção pulpar causada por bactérias que se organizam em biofilmes no interior dos canais radiculares.

A infecção pulpar é causada por bactérias anaeróbias restritas gram-negativas que podem estar presentes na placa bacteriana. *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, são consideradas as mais frequentes. (Baumgartner, J.C. *et al.*, 2008 *cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2010)

De acordo com Nair, P.N. *et al.* (1996) (*cit. in* Diogo, P. *et al.*, 2013), a infecção através de microrganismos da flora oral pode causar agressão e até mesmo reabsorção dos tecidos duros, e propaga-se através da polpa dentária até aos tecidos periapicais.

## 2.5 – Patogénese

No desenvolvimento da Periodontite Apical, há, por parte do hospedeiro, um processo inflamatório não específico e uma reação imunitária específica, como resposta à infecção. Esta resposta é criada para evitar a difusão da infecção para o tecido ósseo. (Cotti, E. *et al.*, 2010)

Há produtos bacterianos com grande potencial pró-inflamatório. (Gomes, M.S. *et al.*, 2013)

Fouad, A.F. (2009) (*cit. in* Gomes, M.S. *et al.*, 2013), referiu que nas bactérias gram-negativas estão presentes lipopolissacarídeos que induzem a expressão de citocinas e outros compostos inflamatórios, tais como, interferão gama (IFN- $\gamma$ ), interleucina 1 alfa e beta (IL-1  $\alpha$  e  $\beta$ ), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

É induzida uma resposta imunitária contra os agentes patogénicos da polpa dentária. (Bergenholtz, G., 1977 *cit. in* Astolphi, R.D. *et al.*, 2013)

Citocinas como o TNF- $\alpha$  e a IL-6, podem induzir e potenciar o fenómeno da reabsorção óssea. (Stashenko, P. *et al.*, 1994 *cit. in* Astolphi, R.D. *et al.*, 2013)

Nas lesões periapicais há a presença de leucócitos polimorfonucleares, linfócitos T e B, macrófagos e plasmócitos. (Barkhordar, R.A. *et al.*, 1988 *cit. in* Burgener, B. *et al.*, 2010)

Os macrófagos produzem IL-1 $\beta$ , que causa reabsorção óssea nas lesões periapicais (Dinarello, C.A., 1988; Heath, J.K. *et al.*, 1985 *cit. in* Burgener, B. *et al.*, 2010), fazendo também parte o fator de necrose tumoral beta (TNF- $\beta$ ) produzido pelos linfócitos T. (Wang, C.Y. *et al.*, 1993 *cit. in* Burgener, B. *et al.*, 2010)



Burgener, B. *et al.* (2010), referiu que o fluido crevicular gengival é um exsudado inflamatório que é recolhido através do sulco gengival. Este fluido pode ser usado como um marcador na identificação de inflamações agudas e crónicas, e a composição deste pode mudar consoante a sua proximidade com o foco inflamatório.

Em dentes com diagnóstico de pulpíte irreversível, foram encontrados elevados níveis de marcadores inflamatórios no fluido crevicular gengival. Foram encontrados níveis elevados de substância P (SP), neuroquinina A (NKA) e IL-8 no fluido crevicular gengival em casos de pulpíte aguda irreversível. (Awawdeh, L. *et al.*, 2002; Karapanou, V. *et al.*, 2008 *cit. in* Burgener, B. *et al.*, 2010)

De acordo com Belmar, M.J. *et al.* (2008) (*cit. in* Burgener, B. *et al.*, 2010), no fluido crevicular gengival foram encontrados níveis elevados de metaloproteinases da matriz em dentes com lesões periapicais. As metaloproteinases da matriz podem ser usadas como marcadores biológicos para monitorizar a Periodontite Apical.

### **3 – Diabetes Mellitus**

#### **3.1 – Definição**

Tunes, R.S. *et al.* (2010), definiu a Diabetes Mellitus como sendo um grupo de desordens que afetam o metabolismo dos lípidos, hidratos de carbono e proteínas. Estas desordens conduzem a uma resistência à ação da insulina no músculo e fígado e também a uma deficiência na secreção de insulina, provocada pela destruição auto-imune das células  $\beta$  pancreáticas.

A Diabetes Mellitus é considerada uma disfunção sistémica que se divide em dois tipos: 1 e 2, e é caracterizada por um estado de hiperglicemia. (Marotta, P.S. *et al.*, 2012)

Segura-Egea, J.J. *et al.* (2012), descreveu a Diabetes Mellitus (DM) como uma desordem metabólica causada pela deficiência na secreção de insulina devido à disfunção das células  $\beta$  do pâncreas (DM tipo 1) e uma resistência à ação da insulina no músculo e fígado (DM tipo 2).

Na Diabetes Mellitus, a nível do sistema imunitário, diversas funções são alteradas, entre elas estão o atraso da cicatrização e o compromisso da resposta imunitária (Delamaire, M. *et al.*, 1997 *cit. in* López-López, J. *et al.*, 2011).

Estas alterações predispõem para a inflamação crónica e diminuição da capacidade de reparação tecidual. (Iacopino, A.M., 2001 *cit. in* López-López, J. *et al.*, 2011)

Tanto a Diabetes Mellitus tipo 1 como a Diabetes Mellitus tipo 2, estão associadas a elevados níveis de marcadores inflamatórios, a nível sistémico, aumento da suscetibilidade para a infeção, e compromisso da cicatrização. (Graves, D.T. *et al.*, 2007 *cit. in* Marotta, P.S. *et al.*, 2012)

Os pacientes diabéticos podem revelar diversos problemas, tais como: angiopatia, hipertensão arterial, aterosclerose, acidente vascular cerebral e alteração da permeabilidade vascular. Como alterações mais graves temos a nefropatia, retinopatia e neuropatia. A Diabetes Mellitus pode, também, levar a uma diminuição na síntese e maturação do colagénio. (Kidambi, S. *et al.*, 2008; Lamster, S. *et al.*, 2008; Calcutt, N.A. *et al.*, 2009; Vincent, A.M. *et al.*, 2004; Feng, L. *et al.*, 2005; Deshpande, A.D. *et al.*, 2008 *cit. in* Wolle, C.F.B. *et al.*, 2013)

Nos Estados Unidos, a Diabetes Mellitus, é responsável pela maior parte das insuficiências renais e cegueiras. A principal característica desta patologia é o processo de cicatrização demorado. (Vrabec, J.T., 1998 *cit. in* Garber, S.E. *et al.*, 2009)

De acordo com Manfredi, M. *et al.* (2004) (*cit. in* Wolle, C.F.B. *et al.*, 2013), a Diabetes Mellitus pode apresentar manifestações orais como perda do paladar e xerostomia, entre outras alterações.

Estas manifestações podem levar à progressão de cáries dentárias, aparecimento de doença periodontal e lesões de tecidos moles. Sendo que, neste momento a doença periodontal é já considerada a 6ª complicação da Diabetes Mellitus. (Lamster, I.B. *et al.*, 2008 *cit. in* Wolle, C.F.B. *et al.*, 2013)

Pacientes diabéticos são também mais suscetíveis a infecções fúngicas e bacterianas. (Lamster, I.B. *et al.*, 2008 *cit. in* Wolle, C.F.B. *et al.*, 2013)

A Diabetes Mellitus, pode prejudicar a vascularização, e deste modo, interferir com a nutrição dos tecidos e reparação pulpar criando um estado propício para o desenvolvimento de microorganismos anaeróbios. (Bender, I.B. *et al.*, 2003 *cit. in* Leite, M.F. *et al.*, 2008)

“Para além disso, pacientes diabéticos apresentam ritmos circadianos de sensibilidade pulpar que diferem de pessoas saudáveis.” (Guo, B. *et al.*, 2007 *cit. in* Leite, M.F. *et al.*, 2008)

A integridade pulpar é afetada diretamente pela Diabetes Mellitus. Nos pacientes diabéticos, o descontrolo glicémico pode gerar um impacto negativo nesta relação. (Lima, S.M.F. *et al.*, 2013)

### **3.2 – Classificação da Patologia**

#### **3.2.1 – Diabetes Mellitus Tipo 1**

Diabetes Mellitus tipo 1 é uma patologia causada por uma reação auto-imune do sistema imunitário do organismo, que deste modo, ataca as células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans do pâncreas que são as células que produzem a hormona insulina. Indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1, produzem muito pouca ou não produzem insulina. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012); [<http://www.idf.org/types-diabetes>]

A doença pode afetar pessoas de qualquer idade, mas afeta com mais frequência crianças ou jovens adultos. Para controlar os níveis de glicose no sangue, pessoas com este tipo de diabetes precisam de administração de insulina por via injetável todos os dias, são chamados de insulino-dependentes. Se as pessoas com Diabetes Mellitus tipo 1 não têm acesso à insulina, eles não sobrevivem. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012); [<http://www.idf.org/types-diabetes>]

Segundo Marotta, P.S. *et al.* (2012), a Diabetes Mellitus tipo 1 está relacionada com causa auto-imune em que há uma deficiência na quantidade de insulina produzida, mas também pode ter uma causa tóxica, ou viral.

### 3.2.2 – Diabetes Mellitus Tipo 2

A Diabetes Mellitus tipo 2 é caracterizada pela resistência à insulina e/ou deficiência relativa de insulina. Este tipo de diabetes é muito mais frequente que a Diabetes Mellitus tipo 1, e pode ocorrer em qualquer idade. Este tipo de diabetes é normalmente detetado tardiamente (a partir dos 40 anos) e o diagnóstico é feito muitas das vezes através das complicações da Diabetes Mellitus ou em exames de rotina de glicemia ou urina. [<http://www.idf.org/types-diabetes>]

É muitas vezes associada com a obesidade, que pode ser a causa a resistência à insulina e levar a níveis elevados de glicose no sangue. A obesidade contribui para a resistência à insulina através de elevados níveis de ácidos gordos na circulação sanguínea, e estes fazem com que haja uma inibição na recaptação de glicose. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012)

O controlo dos níveis de glicemia do sangue passa por medicação antidiabética oral. Este tipo de diabéticos são os não insulino-dependentes. [<http://www.idf.org/types-diabetes>]

De acordo com Marotta, P.S. *et al.* (2012), na Diabetes Mellitus tipo 2 há uma diminuição da sensibilidade celular para a insulina. A resistência à insulina ocorre devido a uma diminuição dos recetores disponíveis das células alvo ou devido a uma deficiência na sinalização pós-recetor, promovendo eventos moleculares intracelulares anormais. (Vernillo, A.T., 2001 *cit. in* Marotta, P.S. *et al.*, 2012)

Pode ocorrer uma redução no número de células  $\beta$  devido ao aumento do processo de apoptose destas células, resultando, deste modo, numa produção de insulina inadequada. Isto acontece em cerca de um terço dos indivíduos que sofrem de obesidade. (Mealey, B.L. *et al.*, 2006 *cit. in* Tunes, R.S. *et al.*, 2010)

### 3.2.3 – Diabetes Gestacional

A Diabetes Gestacional é uma forma de diabetes que se caracteriza por níveis de glicose no sangue elevados durante a gravidez. Este tipo de diabetes geralmente desaparece após a gravidez, mas as crianças têm um maior risco de desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2 mais tarde. Cerca de metade das mulheres que sofreram de Diabetes Gestacional podem desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2 dentro de cinco a dez anos após o parto. [<http://www.idf.org/types-diabetes>]

Cerca de 18% das mulheres são afetadas pela Diabetes Gestacional. Algumas mulheres desenvolvem Diabetes por volta da 24ª semana de gravidez, que se designa por Diabetes Gestacional, devido ao aumento dos níveis de glicose que circula no sangue. [<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/gestational/what-is-gestational-diabetes.html>]

Ainda não há uma causa conhecida para este acontecimento, mas há suspeitas. Pensa-se que as hormonas da placenta bloqueiam a ação da insulina, o que causa uma resistência à insulina, deste modo dá-se um estado de hiperglicemia. [<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/gestational/what-is-gestational-diabetes.html>]

### 3.3 – Epidemiologia

Em Portugal, estima-se que o número de pessoas que padeçam de Diabetes Mellitus seja de cerca de 1 milhão e este número tem tendência a aumentar significativamente nos próximos anos. [<http://www.spedm-gedm.org/website/>]

Mais de 9% da população adulta é afetada pela Diabetes Mellitus. (Manfredi, M. *et al.*, 2004 *cit. in* Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012)

Em 2013, estimou-se que o número de portadores de Diabetes Mellitus foi de 382 milhões de pessoas, em todo o mundo. [<http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures>]

A Diabetes Mellitus tipo 1 conta com aproximadamente 5% a 10% dos casos de Diabetes Mellitus, enquanto o tipo 2 conta com aproximadamente 85% a 90% dos casos. (Marotta, P.S. *et al.*, 2012)

Segundo Tunes, R.S. *et al.* (2010), nos Estados Unidos da América, cerca de 21 milhões de pessoas padecem de Diabetes Mellitus.

### **3.4 – Fatores de Risco**

Na Diabetes Mellitus tipo 1 ainda estão a ser investigados os fatores de risco. Mas, caso haja algum membro da família que tenha esta patologia o risco de a desenvolver aumenta ligeiramente. Fatores ambientais e exposição a certas infecções virais, também têm sido associados ao risco de desenvolver Diabetes Mellitus tipo 1. [<http://www.idf.org/about-diabetes/risk-factors>]

Há vários fatores de risco que estão associados com a Diabetes Mellitus tipo 2. De entre esses fatores podemos ter: história familiar de diabetes; obesidade; stress; dieta prejudicial à saúde (consumo elevado de hidratos de carbono simples e ácidos gordos, que levam à obesidade); ausência de atividade física; envelhecimento; hipertensão arterial; etnia (negros, hispânicos, escandinavos e indígenas, sendo os escandinavos os mais propensos); intolerância à glicose; história anterior de Diabetes Gestacional. [<http://www.idf.org/about-diabetes/risk-factors>]

### **3.5 – Patogénese**

A glicose é o principal substrato utilizado na síntese de energia. Como na Diabetes Mellitus tipo 1 o organismo não consegue absorver esta glicose, o paciente sente-se cansado, e o seu corpo começa a fazer uso de outras fontes de energia, como gorduras e proteínas. O paciente diabético perde peso, mesmo com aumento da ingestão de alimentos (polifagia). (Al-Maskari, A.Y. *et al.*, 2011; Bender, I.B. *et al.*, 2003 *cit. in* Lima, S.M.F. *et al.*, 2013)

Além disso, a hiperglicemia aumenta a osmolaridade do corpo e da urina, levando ao aumento da frequência e do volume urinário (poliúria) e aumento da sensação de sede e de consumo de líquidos (polidipsia). (Al-Maskari, A.Y. *et al.*, 2011; Bender, I.B. *et al.*, 2003 *cit. in* Lima, S.M.F. *et al.*, 2013)

Assim, os principais sintomas da Diabetes Mellitus apresenta são: polidipsia; polifagia; glicosúria e poliúria. (Al-Maskari, A.Y. *et al.*, 2011; Bender, I.B. *et al.*, 2003 *cit. in* Lima, S.M.F. *et al.*, 2013)

O estado de hiperglicemia causado pela Diabetes Mellitus proporciona um acúmulo de AGEs (advanced glycation end-products), que de entre outras consequências, sobre-regulam citocinas pró-inflamatórias, aumentam a apoptose celular, levando a um pobre processo de cicatrização. Assim, o processo inflamatório exacerbado nos pacientes diabéticos leva a um aumento da reabsorção óssea e diminuída possibilidade de cicatrização, obtendo como resultado da combinação destes fatores uma grande destruição tecidual. (Graves, D.T. *et al.*, 2006 *cit. in* Lamster, I.B. *et al.*, 2008)

O tempo de exposição e de concentração da glicose no organismo contribui para a formação de produtos finais de glicação avançados (AGEs), que são adições não-enzimáticas de moléculas de glicose que se ligam a proteínas de forma irreversível. Os AGEs, quando formados, ligam-se a receptores celulares específicos - receptor para AGE (RAGE) encontrados em células endoteliais, monócitos e fibroblastos causando uma série de eventos pró-inflamatórios alterando também a capacidade de reação à infecção. (Lalla, E. *et al.*, 2000 *cit. in* Lamster, I.B. *et al.*, 2008)

A formação dos AGEs está relacionada ao tempo em que o organismo ficou exposto à hiperglicemia. Portanto, quanto maior a duração da diabetes e pior o controle glicêmico, maior será a quantidade desses produtos na circulação sanguínea. (Graves, D.T. *et al.*, 2006 *cit. in* Lamster, I.B. *et al.*, 2008)

De acordo com Bender, I.B. *et al.* (2003) (*cit. in* Lima, S.M.F. *et al.*, 2013), a ausência de insulina em pacientes com Diabetes Mellitus, conduz a uma deficiente perfusão sanguínea e desidratação celular, causando distúrbios circulatórios. Depósitos de placas de ateroma acumulam-se no lúmen dos vasos sanguíneos conduzindo a uma resposta debilitada dos leucócitos e a uma diminuição da capacidade de defesa de leucócitos polimorfonucleares.

O sinergismo bacteriano e a supressão de neutrófilos levam a um processo de infecção atrasado e debilitado. Áreas danificadas com presença de altos níveis de glicose promovem a proliferação bacteriana, morte de leucócitos, apoptose e depuração plasmática. Na Diabetes Mellitus há uma diminuição da eficiência no transporte de oxigênio devido à formação de produtos glicosilados e hemoglobina glicosilada, que ocorre num estado de hiperglicemia. (Bender, I.B. *et al.*, 2003 *cit. in* Lima, S.M.F. *et al.*, 2013)

Pickup, J.C. (2004) (*cit. in* Tunes, R.S. *et al.*, 2010), propôs que a resposta inflamatória do hospedeiro, na Diabetes Mellitus tipo 2, é devida a uma resposta contínua induzida por citocinas de fase aguda que está envolvida na patogênese desta patologia. Deste modo, há uma ativação da imunidade inata que desencadeia uma inflamação crônica de baixo grau.

Fatores ambientais, como a falta de atividade física, nutrição deficiente, obesidade e infecções, influenciam o desenvolvimento de resistência à insulina, e esta por sua vez, ativa mediadores pró-inflamatórios que desencadeiam a inflamação crônica. (Pickup, J.C., 2004; King, G.L., 2008 *cit. in* Tunes, R.S. *et al.*, 2010)

A inflamação prejudica a proliferação celular e a cicatrização de feridas. Isto acontece, porque elevados níveis de glicose no sangue podem inibir a função dos macrófagos e neutrófilos resultando, assim, num estado inflamatório. (Garber, S.E. *et al.*, 2009 *cit. in* Lima, S.M.F. *et al.*, 2013)



O crescimento celular, o metabolismo da vitamina D, a diferenciação e função causada por glicosilação de proteínas e ácido desoxirribonucleico (ADN), alterações metabólicas em células e ativação da proteína cinase C, podem sofrer consequências que advêm de um estado de hiperglicemia. (Zayzafoon, M. *et al.*, 2000 *cit. in* Lima, S.M.F. *et al.*, 2013)

Um estado de hiperglicemia inibe a quimiotaxia, inibe a função dos macrófagos e a fagocitose, e deste modo, não há a destruição dos microorganismos. (Geerlings, S.E. *et al.*, 1999; Delamaire, M. *et al.*, 1997 *cit. in* Garber, S.E. *et al.*, 2009)

A inflamação proporciona um ambiente inadequado para a angiogénese, proliferação celular e cicatrização de feridas, o que vai interferir com a reparação da polpa dentária. (Garber, S.E. *et al.*, 2009)

O controlo metabólico da Diabetes Mellitus é importante tanto na patogénese como na progressão de complicações microvasculares e macrovasculares. Este controlo metabólico também é importante no que diz respeito à elevada suscetibilidade destes pacientes a infeções. (Tunes, R.S. *et al.*, 2010)

## **4 – Doenças Cardiovasculares**

### **4.1 – Hipertensão Arterial**

#### **4.1.1 – Definição**

As doenças cardiovasculares apresentam como principal fator de risco da Hipertensão Arterial, principalmente se esta não for tratada ou controlada. (Macedo, M.E. *et al.*, 2007)

O Acidente Vascular Cerebral, Ataque Cardíaco, Insuficiência Cardíaca e Aneurisma Arterial, podem ser originados a partir da Hipertensão Arterial, sendo esta, um dos fatores de risco. A Hipertensão Arterial é a principal causa de insuficiência renal crónica. O aumento da pressão arterial conduz a uma redução da esperança média de vida. (Pierdomenico, S.D. *et al.*, 2009 *cit. in* Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2010)

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a obesidade é uma doença capaz de afetar a saúde devido a um excesso de gordura corporal. A obesidade é um problema a nível mundial que afeta tanto o género masculino como o feminino, está presente em todas as idades e etnias. Indivíduos obesos sofrem mais de Hipertensão Arterial. (Bernardino, A. *et al.*, 2011 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2011)

A Hipertensão Arterial é uma epidemia mundial. A pressão arterial mal controlada é o fator de risco mais comum que pode levar à morte. Num mundo em desenvolvimento, as pessoas morrem precocemente devido à Hipertensão Arterial. Esta patologia está a aumentar no género feminino. (Kumar, J., 2013)

Apenas dois terços da população é consciente de que sofre de Hipertensão Arterial, o que significa que a restante população desconhece e não é tratada. (Martin, J., 2008)

Hoje em dia, são utilizados fatores genéticos e ambientais para determinar a pressão arterial. (Oliveira, A.M. *et al.*, 2004 *cit. in* Silva, D. *et al.*, 2012)

#### **4.1.2 – Classificação da Patologia**

De acordo com Chobanian, A.V. *et al.* (2003) (*cit. in* Wang, C. *et al.*, 2011), a HA é definida como sendo a pressão arterial sistólica  $\geq 140$ mmHg e a pressão arterial diastólica  $\geq 90$ mmHg.

Tran, T.M. *et al.* (2014), referiu a classificação de ESC/ESH para a pressão sanguínea com diferentes estágios:

Ótima – Pressão arterial sistólica  $<120$ mmHg e Pressão arterial diastólica  $<90$ mmHg;

Normal – Pressão arterial sistólica 120 – 129mmHg e Pressão arterial diastólica 80 – 84mmHg;

Normal alta – Pressão arterial sistólica 130-139mmHg e Pressão arterial diastólica 85 – 89mmHg;

Hipertensão de grau 1 (leve) – Pressão arterial sistólica 140 – 159mmHg e Pressão arterial diastólica 90 – 99mmHg;

Hipertensão de grau 2 (moderada) – Pressão arterial sistólica 160 – 179mmHg e Pressão arterial diastólica 100 – 109mmHg;

Hipertensão de grau 3 (severa) – Pressão arterial sistólica  $\geq 180$ mmHg e Pressão arterial diastólica  $\geq 110$ mmHg;

Hipertensão sistólica isolada – Pressão arterial sistólica  $\geq 140$ mmHg e Pressão arterial diastólica  $< 90$ mmHg.

#### **4.1.3 – Epidemiologia**

A Hipertensão Arterial tem uma elevada incidência em Portugal, nomeadamente em faixas etárias mais avançadas, ou seja, em idosos. (Sociedade Portuguesa de Hipertensão, 2012 *cit. in* Vasconcelos, P. *et al.*, 2014 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2014)

Foi feito um estudo com adolescentes portugueses da cidade de Lisboa por Silva e colaboradores, em 2012, em que concluiu que, 34% dos jovens que participaram neste estudo eram hipertensos, 12% dos jovens eram pré-hipertensos e 54% dos jovens apresentaram-se normotensos. (Silva, D. *et al.*, 2012)

De entre estes jovens, concluiu-se também, que o género masculino prevalecia sobre o género feminino, no que diz respeito há presença de Hipertensão Arterial, ou seja, 43% sobre 21%, respetivamente, enquanto, o género feminino prevalecia sobre o género masculino, no que diz respeito à pré-hipertensão, ou seja, 13% sobre 10%, respetivamente. (Silva, D. *et al.*, 2012)

De acordo com Macedo, M.E. *et al.* (2007), na população portuguesa, foi verificada uma prevalência de 42,1%. Desta percentagem, estimou-se que 49,5% correspondia ao género masculino e 38,9% correspondia ao género feminino. Mais de 3 milhões de portugueses sofrem de Hipertensão Arterial.

A Hipertensão Arterial primária atinge cerca de 90% da população, sendo secundária nos restantes 10%. (Kaplan, N. *et al.*, 2010 *cit. in* Dias, S.S. *et al.*, 2011 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2012)

Estima-se que a taxa de prevalência de Hipertensão Arterial seja de 1 bilião em todo o mundo. (JAMA, 2003 *cit. in* Kumar, J., 2013)

Segundo as Estatísticas de Saúde Mundial, em 2012, estimou-se que a prevalência de Hipertensão Arterial no género masculino foi de 29,2%, enquanto, no género feminino foi de 24,8%. (Kumar, J., 2013)

A prevalência de Hipertensão Arterial é superior em indivíduos obesos em relação aos indivíduos não obesos. Deste modo, essa prevalência é três vezes superior em indivíduos obesos. (Santiago, L., 2000 *cit. in* Silva, D. *et al.*, 2012)

#### **4.1.4 – Fatores de Risco**

Há determinados fatores de risco que levam ao aumento da incidência de Hipertensão Arterial.

“Apesar da Hipertensão Arterial ser considerada um problema da idade adulta, sabe-se hoje que fases mais precoces da vida são períodos críticos na sua etiologia.” (Sinaiko, A. R., 1996 *cit. in* Silva, D. *et al.*, 2012)

Dentro destes fatores temos: reduzida atividade física; obesidade; ingestão inadequada de vegetais, frutas e potássio; ingestão excessiva de álcool; ingestão excessiva de sódio na comida; tabagismo. (Whelton, P.K. *et al.*, 2002 *cit. in* Kumar, J., 2013)

Elevadas quantidades de sal em alimentos levou a uma ingestão aumentada de sódio por parte das pessoas. A falta de exercício físico aumenta o risco de condições adversas para a saúde. (James, W.P. *et al.*, 1987 *cit. in* Kumar, J., 2013)

O consumo excessivo de sal pode ter efeitos perigosos para a saúde, aumentando a pressão arterial e posteriormente causar riscos cardiovasculares. O sal apresenta efeitos negativos, em particular, em indivíduos idosos e indivíduos com Hipertensão Arterial, doenças renais e obesidade. (Uzan, A. *et al.*, 2009 *cit. in* Bertoquini, S. *et al.*, 2009 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2009)

Habitualmente, em todo o mundo, a população ingere cerca de 9 a 12 gramas de sal por dia. A redução dessa ingestão para cerca de 5 gramas de sal por dia, diminui ligeiramente (1 a 2 mmHg) a pressão arterial sistólica em pessoas normotensas, enquanto, em pessoas hipertensas, diminui de forma mais significativa (4 a 5 mmHg). (Dickinson, H.O. *et al.*, 2006; Pimenta, E. *et al.*, 2009; Graudal, N.A. *et al.*, 2012 *cit. in* Mancia, G. *et al.*, 2014 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2014)

A passagem de consumo moderado de álcool para um consumo excessivo irá ter consequências nos valores de pressão arterial, aumentando-a, e também o aumento de Acidente Vascular Cerebral. (Cushman, W.C. *et al.*, 1998 *cit. in* Mancia, G. *et al.*, 2014 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2014)

Hipertensos do género masculino devem limitar o consumo de álcool a 20-30 gramas por dia não excedendo os 140 gramas por semana. Já os hipertensos do género feminino devem limitar o consumo de álcool a 10-20 gramas por dia não excedendo os 80 gramas por semana. (Mancia, G. *et al.*, 2014 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2014)

Indivíduos hipertensos devem seguir uma dieta específica. Essa dieta deve conter alimentos como: produtos lácteos sem gordura, fibras alimentares, legumes, grãos integrais e proteínas vegetais. (Dickinson, H.O. *et al.*, 2006; Mente, A. *et al.*, 2009 *cit. in* Mancia, G. *et al.*, 2014 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2014)

Uma perda de peso de cerca de 5,1 quilogramas faz reduzir a pressão arterial sistólica em cerca de 4,4 mmHg e a pressão arterial diastólica em cerca de 3,6 mmHg. (Neter, J.E. *et al.*, 2003 *cit. in* Mancia, G. *et al.*, 2014 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2014)

O exercício físico regular traz benefícios para indivíduos hipertensos e reduz o risco de morte em doentes cardiovasculares. (Cornelissen, V.A. *et al.*, 2005 *cit. in* Mancia, G. *et al.*, 2014 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2014)

Os indivíduos hipertensos devem fazer pelo menos 30 minutos de exercícios diários, como por exemplo, correr, caminhar, nadar, andar de bicicleta. (Fagard, R.H., 2011 *cit. in* Mancia, G. *et al.*, 2014 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2014)

O tabagismo aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca. (Groppelli, A. *et al.*, 1990 *cit. in* Mancia, G. *et al.*, 2014 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2014)

Os valores de pressão arterial são mais elevados em indivíduos fumadores normotensos e hipertensos não tratados do que em indivíduos não fumadores. (Groppelli, A. *et al.*, 1992; Mann, S.J. *et al.*, 1991; Bang, L.E. *et al.*, 2000 *cit. in* Mancia, G. *et al.*, 2014 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2014)

É consensual que deixar de fumar, é uma das medidas mais eficazes na prevenção de doenças cardiovasculares. (Doll, R. *et al.*, 1994; Rosenberg, L. *et al.*, 1985; Manson, J.E. *et al.*, 1992 *cit. in* Mancia, G. *et al.*, 2014 *cit. in* Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular, 2014)

## **4.2 – Doença Cardíaca Coronária**

### **4.2.1 – Definição**

A Doença Cardíaca Coronária (DCC) é classificada em dois grupos. Esses dois grupos englobam a DCC Típica e a DCC Atípica. O grupo da DCC Típica envolve doenças como: enfarte agudo do miocárdio, síndrome coronário agudo, angina do peito e morte súbita. O grupo da DCC Atípica envolve doenças como: falha cardíaca congestiva, arritmia e doença cardíaca mal definida (Puddu, P.E. *et al.*, 2014).

“As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte e hospitalização para ambos os géneros em aproximadamente todos os países da Europa.” (Nieminem, M.S. *et al.*, 2005 *cit. in* Pasqualini, D. *et al.*, 2012)

As doenças cardiovasculares têm como principal fator de risco a Hipertensão Arterial, que não é muitas vezes identificada corretamente. Em Portugal, as doenças cardiovasculares apresentam-se como a principal causa de morte. (Ramos, E. *et al.*, 2005 *cit. in* Silva, D. *et al.*, 2012)

O colesterol tem um papel fundamental no desenvolvimento de Doença Cardíaca Coronária, o que significa que, a redução dos seus níveis no sangue, diminui também o risco de problemas coronários. (Chilton, R. J., 2004)

Segundo Nieminen, M.S. *et al.* (2005) (*cit. in* Pasqualini, D. *et al.*, 2012), na Europa, a Doença Cardíaca Coronária isolada é a causa de morte mais comum, no que diz respeito às doenças cardiovasculares.

A Doença Cardíaca ainda se apresenta como um grande desafio na sociedade contemporânea, mesmo com os meios de prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação que existem hoje em dia. (Menotti, A. *et al.*, 2013)

Geralmente, a Doença Cardíaca Coronária não afeta pessoas com menos de 55 anos de idade. Pessoas que padeçam desta patologia em idades mais jovens podem sofrer morbidade significativa, efeitos psicológicos e restrição financeira. (Egred, M. *et al.*, 2005 *cit. in* Pasqualini, D. *et al.*, 2012)

As infecções dentárias podem ter um efeito favorável no desenvolvimento tanto da aterosclerose, como posteriormente nas doenças cardiovasculares. (Beck, J.D. *et al.*, 1999; Niedzielska, I. *et al.*, 2008 *cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2010)

As doenças cardiovasculares surgem devido a uma disfunção endotelial inflamatória, que advém de fatores de risco como tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial e dislipidemia. (Muller, M.M. *et al.*, 2000; Batsis, J.A. *et al.*, 2010 *cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2011)

Há também uma disposição genética para a doença cardiovascular. (Wilson, P.W. *et al.*, 1987 *cit. in* Pasqualini, D. *et al.*, 2012)

Foxwell, R. *et al.* (2013), descreveu a Doença Cardíaca Coronária como sendo uma patologia desenvolvida a partir de uma acumulação de ateromas nas paredes do coração, sendo bem conhecido como aterosclerose.



A formação destes ateromas cria um estreitamento no lúmen das artérias reduzindo, deste modo, o fluxo sanguíneo. Este estreitamento pode ocorrer quer nos vasos sanguíneos que transportam o sangue no sentido do coração para o resto do organismo como nos vasos sanguíneos que transportam o sangue no sentido inverso, ou seja, no sentido dos órgãos periféricos para o coração. Esta ocorrência pode desencadear uma Angina de Peito, ou um Enfarte do Miocárdio, caso os ateromas se soltem das paredes dos vasos sanguíneos. (Foxwell, R. *et al.*, 2013)

A aterosclerose é o fator de risco mais comum para a Doença Cardíaca Coronária. Há vários fatores de risco que podem desenvolver aterosclerose. De entre os quais temos: tabagismo; hipertensão arterial; diabetes mellitus; obesidade; sedentarismo; idade e género, mas também fatores genéticos que apresentam uma forte associação com esta doença inflamatória crónica (Hegele, R.A., 1996 *cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2010).

A precipitação de trombozes gera episódios agudos de Doença Cardíaca Coronária. (Stöllberger, C. *et al.*, 2002 *cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2010)

Pessoas com excesso de peso têm uma maior prevalência de Doença Cardíaca Coronária. (Ades, P.A. *et al.*, 2014)

Segundo Kochanek, K. D. *et al.* (2004) e Humphrey, L. L. *et al.* (2008) (*cit. in* Willershausen, B. *et al.*, 2009), a Doença Cardíaca Coronária é a principal causa de morte em países industrializados.

Segundo alguns investigadores, uma simples melhoria da higiene oral tem a capacidade de diminuir a doença cardiovascular. (Genco, R. *et al.*, 2002; Offenbacher, S. *et al.*, 2005 *cit. in* Arroll, B. *et al.*, 2010)

Uma saúde oral debilitada contribui para o aumento dos níveis sanguíneos de proteína C reativa. (Hoffmeister, A. *et al.*, 2001; Czerniuk, M.R. *et al.*, 2006; Mattila, K. *et al.*, 2002 *cit. in* Arroll, B. *et al.*, 2010)

Por sua vez, a proteína C reativa é um fator predisponente para o risco de doença cardiovascular (Hoffmeister, A. *et al.*, 2001; Roberts, W.L., 2004; Zakai, N.A. *et al.*, 2007; Pearson, T.A. *et al.*, 2003 *cit. in* Arroll, B. *et al.*, 2010). Desta forma, os autores consideram que a manutenção de uma boa higiene e saúde oral é fundamental para o controlo dos níveis sanguíneos da proteína C reativa e consequentemente controlo da doença cardiovascular.

Em indivíduos saudáveis, um aumento de proteína C reativa, aumenta também o risco de desenvolver doenças cardiovasculares. (Koenig, W. *et al.*, 1999 *cit. in* Pasqualini, D. *et al.*, 2012)

O aumento dos níveis séricos de colesterol total, triglicéridos e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e a diminuição dos níveis de lipoproteínas de elevada densidade (HDL) são desencadeados pela Periodontite Apical Crónica. O tratamento da Periodontite Apical Crónica, aumenta os níveis de HDL, e deste modo diminui as concentrações séricas de proteína C reativa. (Buhlin, K. *et al.*, 2003 *cit. in* Pasqualini, D. *et al.*, 2012)

Contudo, não há nenhum suporte científico que associe estas patologias a uma maior probabilidade de lesões a nível oral.

#### **4.2.2 – Epidemiologia**

De acordo com as estatísticas oficiais da American Heart Association, estimou-se que nos Estados Unidos, cerca de 15,4 milhões de pessoas com mais de 20 anos de idade tivessem Doença Cardíaca Coronária. (Ferreira-González, I., 2014)

A prevalência de Doença Cardíaca Coronária foi de 6,4%, dos quais, 7,9% eram do género masculino e 5,1% eram do género feminino, em pessoas com mais de 20 anos de idade. A prevalência de Enfarte Agudo do Miocárdio foi de 2,9%, dos quais, 4,2% no género masculino e 2,1% no género feminino. (Ferreira-González, I., 2014)

Em 2008, ocorreram mais de 7,3 milhões de mortes, como consequência de Doença Cardíaca Coronária, em todo o mundo. (Foxwell, R. *et al.*, 2013)

#### 4.2.3 – Patogénese

Ross, R. (1999) (Cotti, E. *et al.*, 2011), referiu que a presença de uma inflamação crónica, agudiza eventos cardiovasculares, no que diz respeito a rutura de placas ateroscleróticas e trombooses coronárias, mas também, tem um potencial efeito no desenvolvimento e progressão da aterosclerose.

A Doença Cardíaca Coronária é uma consequência de aterosclerose. Há um processo inflamatório devido a uma acumulação de forma gradual e lenta de placas de gordura, designados como, ateromas, nas paredes internas de artérias do coração. (McGill, H.C. *et al.*, 2000 *cit. in* Garko, M., 2012)

De acordo com Chilton, R. J. (2004), a deposição de lípidos no interior dos vasos sanguíneos gera uma obstrução dos mesmos, que pode resultar de uma resposta inflamatória crónica a uma infeção ou lesão. Deste modo, pode surgir a Doença Cardíaca Coronária.

Níveis elevados de colesterol são um fator de risco para a Doença Cardíaca Coronária. Baixando os níveis de colesterol, nomeadamente, o LDL, reduz-se também o risco de vir a sofrer desta patologia. (Chilton, R. J., 2004)

A presença de uma lesão ou infeção desencadeia a formação de lesões ateroscleróticas, designadas por, estrias de gordura (camada fina de lípidos contendo macrófagos e células T em paredes arteriais). (Napoli, C. *et al.*, 1997; Ross, R., 1999; Simionescu, N. *et al.*, 1986; Stary, H.C. *et al.*, 1994 *cit. in* Chilton, R. J., 2004)

Os macrófagos englobam lípidos formando células que libertam citocinas e fatores de crescimento e deste modo há uma acumulação destas que desencadeiam uma resposta inflamatória. Assim se forma o colesterol. O LDL colesterol atrai para a circulação sanguínea monócitos estimulando a proliferação de macrófagos já presentes. (Ross, R., 1999 *cit. in* Chilton, R. J., 2004)

A presença de mediadores inflamatórios aumenta a afinidade do LDL colesterol para as paredes dos vasos sanguíneos. Deste modo, as placas de colesterol vão-se tornar mais espessas e os vasos sanguíneos dilatam de modo a manter o diâmetro do seu lúmen e assim levá-los à rutura. (Stoepck, A. T. *et al.*, 1993 *cit. in* Chilton, R. J., 2004)

Qualquer placa aterosclerótica pode desencadear problemas coronários e até mesmo a morte. (Naghavi, M. *et al.*, 2003 *cit. in* Chilton, R. J., 2004)

As citocinas pró-inflamatórias geram uma microinflamação, que, deste modo, estimula a progressão da aterosclerose. Tanto os monócitos como os linfócitos T estão presentes na formação de placas ateroscleróticas. Níveis elevados de proteína C reativa podem levar a problemas coronários. (Ross, R., 1999; Naghavi, M. *et al.*, 2003; Liuzzo, G. *et al.*, 1994 *cit. in* Chilton, R. J., 2004)

As placas ateroscleróticas podem ser atingidas por microorganismos endodônticos através de um mecanismo de infeção metastizada. (Joshiyura, K.J. *et al.*, 2006 *cit. in* Pasqualini, D. *et al.*, 2012)

Isto pode ter repercussões na Doença Cardíaca Coronária, podendo ser consideradas três vias de metástase. Pode haver a disseminação através de uma bacteriemia transitória que teve como origem uma infeção presente na cavidade oral, pode haver a metastização de toxinas resultantes dos microorganismos orais e pode haver uma inflamação metastizada como resposta do sistema imunitário aos microorganismos orais. (Thoden van Velzen, S.K. *et al.*, 1984 *cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2010)

Por outro lado, sabe-se que a Periodontite Apical Crônica, a nível sistêmico, é acompanhada por níveis elevados de mediadores inflamatórios na circulação sanguínea, como o IFN- $\gamma$  e o TNF- $\alpha$ . (Barkhordar, R.A. *et al.*, 1999; Gamonal, J. *et al.*, 2000 *cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2010) Estes mediadores podem desencadear fenômenos pró-inflamatórios em vários órgãos e tecidos, nomeadamente o tecido cardíaco.

#### **4.2.4 – Benefícios da Perda de Peso**

Tanto para a prevenção primária como para a prevenção secundária de Doença Cardíaca Coronária, perder peso é um fator recomendável. (Klein, S. *et al.*, 2004; Villareal, D.T. *et al.*, 2005 *cit. in* Ades, P.A. *et al.*, 2014)

Pessoas com excesso de peso que modificam os seus hábitos comportamentais de forma a perder peso, experimentam uma menor incidência de desenvolvimento de Doença Cardíaca Coronária. (Eilat-Adar, S. *et al.*, 2005 *cit. in* Ades, P.A. *et al.*, 2014)

O exercício físico diminui os níveis de triglicéridos sanguíneos e aumenta os níveis de HDL, o que torna a perda de peso favorável para as pessoas que sofrem de obesidade, uma vez que, está associada a níveis elevados de triglicéridos e níveis baixos de HDL. (Klein, S. *et al.*, 2004 *cit. in* Ades, P.A. *et al.*, 2014)

A combinação de fatores dietéticos e exercício físico para perder peso, tanto em pessoas saudáveis como em pessoas com doença cardíaca, tem efeitos favoráveis sobre os fatores de risco de Doença Cardíaca Coronária. (Sierra-Johnson, J. *et al.*, 2008 *cit. in* Ades, P.A. *et al.*, 2014)

### **5 – Relação da Periodontite Apical com a Diabetes Mellitus e Doenças Cardiovasculares**

Segundo vários estudos parece haver uma diminuição da resistência tecidular à infeção bacteriana e reparação tecidular depois de ser feito o TENC, em pacientes com Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial e Doença Cardíaca Coronária. (Wang, C. *et al.*, 2011)

## 5.1 – Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus é considerada uma doença que pode modificar as condições presentes na cavidade oral. (Fouad, A.F., 2009; Siqueira, J.F., 2011 *cit. in* Marotta, P.S. *et al.*, 2012)

A Diabetes Mellitus, tem sido identificada como uma influência para a Periodontite Apical, tanto no seu desenvolvimento, como na resposta ao seu tratamento. (Marotta, P.S. *et al.*, 2012)

“A Diabetes Mellitus tipo 2 tem sido significativamente associada com o aumento da prevalência de Periodontite Apical.” (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2005 *cit. in* Marotta, P.S. *et al.*, 2012)

Ueta, E. *et al.* (1993) (*cit. in* Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012) estudaram a relação da Diabetes Mellitus com infecções endodônticas. Deste modo, concluíram que pacientes diabéticos apresentavam uma percentagem mais elevada de infecções pulpares severas, correspondendo a 24% de todos os casos, enquanto, 2,3% das infecções pulpares eram moderadas. Assim, a Diabetes Mellitus é considerada um fator de risco para infecções endodônticas.

A Periodontite Apical é mais frequente em dentes não tratados de pacientes diabéticos do que em pacientes saudáveis. (Marotta, P.S. *et al.*, 2012)

A Diabetes Mellitus está associada com complicações orais e com a depressão das defesas naturais do organismo contra infecções. (Bagdade, J.D. *et al.*, 1972 *cit. in* Catanzaro, O. *et al.*, 2006)

Pacientes diabéticos mal controlados têm uma disfunção crônica no metabolismo dos hidratos de carbono e lípidos, e são mais suscetíveis a infecções dentárias. (Russell, B.G., 1967 *cit. in* Catanzaro, O. *et al.*, 2006)

Existem evidências que indicam que a Diabetes Mellitus aumenta a severidade da Gengivite e Periodontite. (Salvi, G.E. *et al.*, 2008 *cit. in* Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012)

Deste modo, são muitos os estudos que tentam analisar a hipótese de que a Diabetes Mellitus pode ser um fator de risco para a Periodontite Apical, aumentando assim o insucesso do TENC. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012)

Mesgarani, A. *et al.* (2013), mostrou, no seu estudo, que a frequência de lesões periapicais em pacientes diabéticos foi de cerca de 90,4%. Neste estudo, a frequência de lesões periapicais em pacientes diabéticos a longo prazo foi significativamente maior do que em pacientes diabéticos a curto prazo, e o risco de desenvolver essa mesma lesão foi maior em pacientes diabéticos de longa duração do que curta duração.

Em vários estudos, a frequência de pacientes diabéticos com lesões periapicais foi de 74% a 97%, valores sempre superiores aos valores da Periodontite Apical em pacientes não diabéticos. (Britto, L.R. *et al.*, 2003; Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2005; López-López, J. *et al.*, 2011 *cit. in* Mesgarani, A. *et al.*, 2013)

No estudo de Britto, L.R. *et al.* (2003) (*cit. in* Mesgarani, A. *et al.*, 2013), a prevalência de lesões periapicais em dentes com TENC foi de 97% em pacientes diabéticos e 87% em pacientes não diabéticos, o que levou a concluir que não houve uma diferença significativa entre estes dois grupos.

Já no estudo de Segura-Egea, J.J. *et al.* (2005) (*cit. in* Mesgarani, A. *et al.*, 2013), as lesões periapicais foram encontradas em 81% dos pacientes diabéticos e 58% dos pacientes não diabéticos, sendo estas diferenças estatisticamente significativas.

Em 70% dos pacientes diabéticos que já tinham feito TENC, a Periodontite Apical está presente em pelo menos um dos dentes tratados. Já nos pacientes saudáveis, a Periodontite Apical afeta pelo menos um dos dentes tratados, em 63% dos pacientes. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2005)

Quanto ao estudo realizado por López-López e colaboradores, em 2011, a presença de Periodontite Apical foi verificada em 74% dos pacientes diabéticos, e apenas em 42% dos pacientes saudáveis.

A Diabetes Mellitus pode afetar a resposta imunitária periapical, de modo a atrasar o processo de cicatrização. Deste modo, pode existir uma maior prevalência de lesões periapicais em pacientes diabéticos em comparação com não diabéticos. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2005)

De acordo com Bender, I.B. (1963) (*cit. in Segura-Egea, J.J. et al.*, 2012), em casos de pacientes diabéticos mal controlados, há uma tendência para desenvolver lesões periapicais durante o TENC, mas, se a patologia estiver controlada, as lesões periapicais curam com a mesma facilidade que num paciente saudável.

Falk, H. *et al.* (1989) (*cit. in Segura-Egea, J.J. et al.*, 2012), mostrou uma maior prevalência de lesões periapicais em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. Nesta investigação, foram observados mais dentes com TENC e lesões periapicais em mulheres com Diabetes Mellitus de longa duração do que em mulheres com Diabetes Mellitus de curta duração ou que não apresentavam a patologia.

Foi feito um estudo por parte de Cheraskin, E. *et al.* (1968) (*cit. in Segura-Egea, J.J. et al.*, 2012), em que foram avaliados os tamanhos das lesões periapicais depois do TENC. Após 30 semanas, o grupo com elevados níveis sanguíneos de glicose reduziu em média o tamanho da lesão periapical em 48%, enquanto, no grupo com baixos níveis sanguíneos de glicose, o tamanho da lesão periapical reduziu em cerca de 74%.

Fouad, A.F. *et al.* (2003) (*cit. in Segura-Egea, J.J. et al.*, 2012), mostrou, através de uma investigação de diagnóstico e resultado do tratamento endodôntico, que a probabilidade de sucesso do TENC era menor em pacientes com Diabetes Mellitus, principalmente se existir uma lesão periapical prévia ao tratamento.



Segundo Mindiola, M.J. *et al.* (2006) (*cit. in Segura-Egea, J.J. et al.*, 2008), houve uma diminuição na conservação de dentes com TENC e um aumento na incidência de retratamentos, em pacientes diabéticos.

Existe alguma controvérsia relativamente ao sucesso do TENC em pacientes diabéticos e não diabéticos.

Segundo Foud e colaboradores, em casos de lesões periapicais em pacientes diabéticos, a probabilidade no sucesso do TENC é mais reduzida. (Fouad, A.F. *et al.*, 2003 *cit. in* Leite, M.F. *et al.*, 2008)

Por outro lado, segundo Doyle, S.L. *et al.* (2007) (*cit. in* Leite, M.F. *et al.*, 2008) os resultados do TENC não são afetados significativamente pela Diabetes Mellitus.

Marotta, P.S. *et al.* (2012), concluiu que no grupo com pacientes diabéticos, 53% dos indivíduos apresentava pelo menos um TENC, enquanto, no grupo controlo, 55% dos indivíduos apresentava pelo menos um TENC, ou seja, os resultados não foram significativamente diferentes.

Segundo, López-López, J. *et al.* (2011), 70% dos pacientes diabéticos apresentavam TENC em comparação com 50% dos pacientes saudáveis. De entre os pacientes diabéticos com TENC, 46% apresentavam Periodontite Apical em pelo menos um dente tratado, enquanto, nos pacientes saudáveis, 24% apresentavam Periodontite Apical em pelo menos um dente tratado, resultados estatisticamente significativos.

Num estudo realizado por Britto, L.R. *et al.* (2003) (*cit. in* López-López, J. *et al.*, 2011), investigou-se através de radiografias a presença de lesões periapicais em dentes com e sem TENC em pacientes diabéticos e saudáveis. Não foram encontradas diferenças significativas na presença de Periodontite Apical em pacientes diabéticos e saudáveis. Neste estudo não foram consideradas restaurações coronárias defeituosas, TENC mal executado. Deste modo, neste estudo não se consegue obter uma conclusão definitiva sobre este tema.

Conclui-se assim, que a Periodontite Apical, na maioria dos estudos, foi significativamente mais prevalente em indivíduos com diabetes do que em indivíduos saudáveis.

Os Médicos Dentistas devem estar conscientes da relação que possa existir entre a Diabetes Mellitus e infecções endodônticas, e ter em conta essa relação quando se faz TENC em pacientes que padeçam desta patologia. (*cit. in Segura-Egea, J.J. et al., 2012*)

Há, também, alguns estudos que colocam a hipótese de a Diabetes Mellitus também poder ser afetada pela Doença Periapical Crónica, causando um descontrolo metabólico da própria diabetes. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012)

Parece haver a hipótese de que um processo inflamatório periapical crónico pode contribuir para o desequilíbrio da Diabetes Mellitus, piorando, deste modo, o controlo glicémico por parte dos pacientes diabéticos. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012)

De acordo com Bender, I.B. *et al.* (1963) (*cit. in Segura-Egea, J.J. et al., 2012*), o aumento da inflamação periapical intensifica a Diabetes Mellitus com o aumento dos níveis de glicose no sangue, o que leva o paciente diabético a ficar num estado descontrolado. Deste modo, pode ser necessário aumentar a dose de insulina administrada pelo paciente diabético.

A presença de Periodontite Apical gera a ativação da imunidade inata. As bactérias anaeróbias gram-negativas possuem lipopolissacarídeos que vão ativar as vias intracelulares dos macrófagos e neutrófilos, promovendo a libertação de citocinas pró-inflamatórias, as IL-1 $\beta$ ; IL-6; IL-8, TNF- $\alpha$  e prostaglandinas E2 (PGE2). (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012)

Estas citocinas são movidas para a circulação sanguínea, e deste modo, vão interagir com os recetores da insulina promovendo um bloqueio destes recetores e assim intensificando o quadro de Diabetes Mellitus. (Doyle, S.L. *et al.*, 2007 *cit. in Segura-Egea, J.J. et al.*, 2012)

Este mecanismo é semelhante ao que acontece com a intensificação de uma diabetes provocada pelos ácidos gordos livres em circulação sanguínea num paciente obeso. (Doyle, S.L. *et al.*, 2007 *cit. in* Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012)

A ativação desta via inflamatória promove a resistência à insulina, o que leva a um descontrolo metabólico por parte do paciente diabético que sofra de Periodontite Apical, sendo, normalmente, só necessária a realização do TENC para que os níveis de glicose voltem aos valores normais. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2012)

## **5.2 – Hipertensão Arterial**

Segura-Egea e colaboradores, em 2010, estudaram o tratamento endodôntico e a prevalência de Periodontite Apical em pacientes com Hipertensão Arterial. Concluíram, então, que não houve associação significativa entre as duas patologias.

No estudo de Segura-Egea, J.J. *et al.* (2010), concluiu-se que 75% dos pacientes com Hipertensão Arterial (HA) apresentavam Periodontite Apical (PA) em pelo menos 1 dente, em comparação com 61% dos pacientes saudáveis. 45% dos pacientes hipertensos apresentaram pelo menos 1 dente com TENC, enquanto, 39% dos pacientes saudáveis apresentaram pelo menos 1 dente com TENC. De entre os pacientes hipertensos com TENC, 72% apresentava PA em pelo menos 1 dente tratado, já nos pacientes saudáveis, apenas 45% apresentava PA em pelo menos 1 dente tratado. Este estudo não demonstrou uma associação significativa entre a presença de PA em pacientes com HA ou entre dentes com TENC e pacientes com HA, comparando com um grupo de pacientes saudáveis. Mas, há diversos fatores que podem afetar esta associação, tais como: diabetes mellitus; tabagismo; qualidade do TENC e restauração coronária. (Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2010)

## **5.3 – Doença Cardíaca Coronária**

As doenças cardiovasculares têm uma etiologia complexa e podem estar associadas a componentes genéticos e fatores ambientais. (Cotti, E. *et al.*, 2010)

A presença de infecções dentárias pode desenvolver doenças cardiovasculares. Apenas alguns estudos, como o de Caplan e colaboradores, em 2006, e o de Joshipura e colaboradores, em 2006, têm investigado a relação da Periodontite Apical e as doenças cardiovasculares, obtendo resultados inconclusivos. (Cotti, E. *et al.*, 2011)

Joshipura, K.J. *et al.* (2006) (*cit. in* Willershausen, B. *et al.*, 2009), pôs a hipótese de haver uma associação entre a inflamação pulpar e a Doença Cardíaca Coronária. A inflamação pulpar é originada, primariamente, a partir da cárie dentária. A pulpíte leva a uma resposta inflamatória periapical, que por sua vez pode levar a uma resposta inflamatória sistêmica aumentando o risco de Doença Cardíaca Coronária.

Foi feito um estudo em que se encontrou uma associação entre a presença de TENC e um aumento relativo de incidência de Doença Cardíaca Coronária. (Joshipura, K.J. *et al.*, 2006)

Frisk, F. *et al.* (2003) (*cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2011), sugeriu que pudesse haver alguma ligação entre anomalias vasculares e a patogénese de aterosclerose com infecções dentárias. Houve uma análise que mostrou uma associação entre a Doença Cardíaca Coronária e dentes com TENC. Mas, a mesma análise, não mostrou nenhuma ligação entre a Doença Cardíaca Coronária e a presença de lesões periapicais.

Estudos realizados por Frisk e colaboradores, em 2003, não encontraram associação significativa entre Periodontite Apical ou TENC e Doença Cardíaca Coronária. (Frisk, F. *et al.*, 2003 *cit. in* Segura-Egea, J.J. *et al.*, 2010)

Num estudo realizado por Caplan e colaboradores, em 2006, foi analisado, que pacientes com idade < 40 anos tinham uma relação entre lesões de origem endodôntica e a Doença Cardíaca Coronária. Mas, indivíduos com idade > 40 anos não mostraram associações significativas entre a inflamação periapical crónica e o desenvolvimento de doenças cardíacas. (Caplan, D.J. *et al.*, 2006 *cit. in* Willershausen, B. *et al.*, 2009)

De acordo com Caplan, D.J. *et al.* (2006) (*cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2010), pode haver um maior risco de desenvolver Doença Cardíaca Coronária, em homens jovens com lesões periapicais. Foi feito um estudo, em que, 35% dos participantes apresentavam pelo menos uma lesão periapical, e destes, 23,4% foram diagnosticados com Doença Cardíaca Coronária. 27% dos participantes com idades  $\leq 45$  anos e 41% dos participantes com idades  $> 45$  anos apresentavam lesões periapicais.

Os participantes mais jovens apresentaram maior número de lesões periapicais em relação aos participantes mais velhos, cujo diagnóstico de Doença Cardíaca Coronária foi feito posteriormente. Em participantes com  $\leq 40$  anos, as lesões periapicais foram significativamente associadas com a altura em que se fez o diagnóstico de Doença Cardíaca Coronária. (Caplan, D.J. *et al.*, 2006 *cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2010)

Caplan, D.J. *et al.* (2009) (*cit. in* Cotti, E. *et al.*, 2010), concluiu que participantes com um número de dentes  $\geq 25$  com pelo menos dois TENC, tiveram uma maior prevalência de Doença Cardíaca Coronária em comparação com os participantes sem TENC. De entre os participantes com um número de dentes  $\leq 24$ , não foram identificadas diferenças significativas na prevalência de Doença Cardíaca Coronária, independentemente da presença de TENC ou não.

Foi feito um estudo por parte de Pasqualini, D. *et al.* (2012), que concluiu o seguinte. 85,3% dos pacientes com Doença Cardíaca Coronária apresentaram Periodontite Apical, enquanto, 53,5% dos pacientes saudáveis apresentaram Periodontite Apical, ou seja, a prevalência desta foi maior no grupo com Doença Cardíaca Coronária em comparação com o grupo controlo.

Pacientes com Doença Cardíaca Coronária fizeram mais TENC em relação ao grupo controlo, mas não existiram diferenças significativas. A prevalência de Periodontite Crónica foi significativamente mais elevada em pacientes com Doença Cardíaca Coronária (82,9%) em relação ao grupo controlo (42,8%). Neste estudo, houve uma associação significativamente positiva entre o número de dentes perdidos, a presença de Periodontite Crónica e o diagnóstico de Doença Cardíaca Coronária. (Pasqualini, D. *et al.*, 2012)

Pacientes com Enfarte Agudo do Miocárdio apresentam lesões de origem endodôntica em 48% dos casos, enquanto, 52% dos casos dos pacientes que fazem parte do grupo controle apresentam estas lesões. (Willershausen, B. *et al.*, 2009)

No estudo de Willershausen, B. *et al.* (2009), chegou-se à conclusão que em pacientes com Enfarte Agudo do Miocárdio, dentes sem TENC apresentavam mais lesões de origem endodôntica, o que correspondia a 54,7% dos dentes sem TENC e 45,3% dos dentes com TENC. Já nos pacientes saudáveis, a presença de lesões de origem endodôntica era superior nos dentes que tinham TENC, o que correspondia a 26,4% dos dentes sem TENC e 74,6% dos dentes com TENC.

### **III – Conclusão**

A Periodontite Apical é uma lesão inflamatória na região periapical causada por uma agressão microbiana proveniente da polpa dentária.

O fator etiológico principal da Periodontite Apical são as bactérias, das quais, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Prevotella*, *Porphiromonas*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, são as mais frequentes.

O tratamento endodôntico visa a eliminação do fator etiológico, e deste modo, a reparação da lesão periapical.

A Diabetes Mellitus é uma patologia que afeta todas as faixas etárias e ambos os gêneros. É uma patologia cuja prevalência tem vindo a aumentar ao longo dos anos.

Dentro do grupo da Diabetes Mellitus, distinguem-se dois grandes subgrupos. O grupo da Diabetes Mellitus tipo 1 (insulino-dependentes) e tipo 2 (não insulino-dependentes). Existem ainda outros subgrupos, mas que apresentam menor prevalência.

A Diabetes Mellitus tipo 2 tem uma prevalência muito superior em relação à Diabetes Mellitus tipo 1.

Esta patologia quando mal controlada, pode afetar todos os órgãos do nosso organismo, assim como, desencadear problemas na cavidade oral. A sua principal característica e bem conhecida, é o processo de cicatrização demorado.

A imunossupressão é um grande problema que está associada a pacientes diabéticos e, por isso, é preciso ter cuidado quando estamos perante infeções.

Vários estudos demonstram o aumento da prevalência de patologia periapical em pacientes diabéticos.

O Tratamento Endodôntico Não Cirúrgico pode não ter o prognóstico desejado devido às implicações clínicas da Diabetes Mellitus.

Verifica-se que também existe uma relação positiva entre a presença de lesões periapicais e o descontrolo da glicémia num paciente com Diabetes Mellitus.

As lesões periapicais causam alterações na sensibilidade à insulina como consequência do aumento dos níveis séricos de fator de necrose tumoral alfa (TNF -  $\alpha$ ).

É importante que o Médico Dentista entenda como a Diabetes Mellitus pode afetar os resultados dos tratamentos dentários, nomeadamente, os tratamentos endodônticos, de forma a controlar estes pacientes com mais eficiência e regularidade.

A Hipertensão Arterial é o maior fator de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Em Portugal, esta patologia apresenta uma grande incidência, em especial, nas pessoas idosas.

O sal é o fator de risco mais associado a esta patologia, sendo necessário tomar medidas para que haja uma redução do seu consumo por parte de todos os indivíduos.

Segundo vários estudos, há uma associação pouco significativa entre pacientes hipertensos e a presença de Periodontite Apical.

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em Portugal, tendo como principal fator de risco a Hipertensão Arterial.

A Doença Cardíaca Coronária é uma das patologias cardiovasculares mais frequentes.

O colesterol desempenha uma ação relevante no desenvolvimento da Doença Cardíaca Coronária, uma vez que os seus níveis elevados dão origem à aterosclerose. Indivíduos obesos são mais suscetíveis de desenvolver esta patologia.

A prevalência de Doença Cardíaca Coronária pode aumentar num futuro próximo. Apesar da proteína C reativa ser um dos fatores de risco para esta patologia, as lipoproteínas de baixa densidade continuam a ser o principal alvo para o risco desta patologia.

O risco de Doença Cardíaca Coronária pode ser diminuído por parte das pessoas, que devem fazer um esforço para mudar os seus hábitos alimentares, dando grande importância à redução do consumo de lípidos na sua alimentação.

De acordo com várias investigações, é possível concluir que há uma relação significativa entre a Doença Cardíaca Coronária e presença de Periodontite Apical.

#### **IV – Bibliografia**

Ades, P.A. e Savage, P.D. (2014). Potential Benefits of Weight Loss in Coronary Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 56(4), pp.448-456.

Arroll, B., Dhar, D. e Cullinan, M. (2010). Relationship of root canal treatment to C-reactive protein as an inflammatory marker for cardiovascular disease. *JOURNAL OF PRIMARY HEALTH CARE*, 2(1), pp.11-15.

Astolphi, R.D. *et al.* (2013). Periapical Lesions Decrease Insulin Signal and Cause Insulin Resistance. *Journal of Endodontics*, 39(5), pp.648-652.



Bernardino, A. *et al.* (2011). O Papel da Obesidade na Patogênese da Hipertensão Arterial. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular*(2011), (24), pp.14-24.

Bertoquini, S. *et al.* (2009). Relação entre Ansiedade, Depressão e Stress com a Reactividade de Pressão Arterial no Consultório e a Ingestão Salina em Indivíduos Hipertensos. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular* (2009), (14), pp.8-14

Bueno, M.R. e Estrela, C. (2008). Prevalência de Tratamento Endodôntico e Periodontite Apical em várias populações do mundo, detectada por radiografias panorâmicas, periapicais e tomografias computadorizadas cone beam. *Revista Odontológica do Brasil Central*. 17(43), pp.79-90.

Burgener, B. *et al.* (2010). Biologic Markers for Odontogenic Periradicular Periodontitis. *Journal of Endodontics*, 36(8), pp.1307-1310.

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.

Catanzaro, O. *et al.* (2006). Diabetes and its effects on dental pulp. *Journal of Oral Science*, 48(4), pp.195-199.

Chilton, R.J. (2004). Pathophysiology of Coronary Heart Disease: A Brief Review. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 104(9), pp.5-8.

Cotti, E. *et al.* (2010). Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. *International Journal of Cardiology*, 148(1), pp.4-10.

Cotti, E. *et al.* (2011). Association of Endodontic Infection with Detection of an Initial Lesion to the Cardiovascular System. *Journal of Endodontics*, 37(12), pp.1624-1629.

Diabetes: facts and figures. International Diabetes Federation. [Em linha]. Disponível em <<http://www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures>> . [Consultado em 29/03/2014].

Dias, S.S. *et al.* (2011). Hipertensão Renovascular. A propósito de um Caso Clínico. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular* (2012), (27), pp.12-18

Diogo, P. *et al.* (2013). Estudo da prevalência de periodontite apical numa população adulta portuguesa. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 55(1), pp.36-42.

Ferreira-González, I. (2014). The Epidemiology of Coronary Heart Disease. *Revista Española de Cardiología*, 67(2), pp.139-144.

Foxwell, R., Morley, C. e Frizelle, D. (2013). Illness perceptions, mood and quality of life: A systematic review of coronary heart disease patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 75(3), pp.211-222.

Garber, S.E. *et al.* (2009). The Effect of Hyperglycemia on Pulpal Healing in Rats. *Journal of Endodontics*, 35(1), pp.60-62.

Garko, M. (2012). Coronary Heart Disease – Part I: The Prevalence, Incidence, Mortality and Pathogenesis of the Leading Cause of Death in the United States [Em linha]. Disponível em <<http://letstalknutrition.com/coronary-heart-disease-part-i-the-prevalence-incidence-mortality-and-pathogenesis-of-the-leading-cause-of-death-in-the-united-states/>>. [Consultado em 14/04/2014].

Gomes, M.S. *et al.* (2013). Can Apical Periodontitis Modify Systemic Levels of Inflammatory Markers? A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endodontics*, 39(10), pp.1205-1217.

Graunaite, I., Lodiene, G. e Maciulskiene, V. (2011). Pathogenesis of Apical Periodontitis: a Literature Review. *JOURNAL OF ORAL & MAXILLOFACIAL RESEARCH*, 2(4), pp.1-13.

Grupo de Estudos da Diabetes Mellitus da SPEDM. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. [Em linha]. Disponível em <<http://www.spedm-gedm.org/website/>> . [Consultado em 07/04/2014].

Gutmann, J.L. *et al.* (2009). Identify and Define All Diagnostic Terms for Periapical/Periradicular Health and Disease States. *Journal of Endodontics*, 35(12), pp.1658-1674.

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*, 101(5), pp.681-686.

Joshiyura, K.J. *et al.* (2006). Pulpal Inflammation and Incidence of Coronary Heart Disease. *Journal of Endodontics*, 32(2), pp.99-103.

Kumar, J. (2013). Epidemiology of hypertension. *Clinical Queries: Nephrology*, 2, pp.56-61.

Lamster, I.B. *et al.* (2008). The relationship between oral health and diabetes mellitus. *The Journal of the American Dental Association*, 139(10), pp.19-24.

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, pp.700-709.

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.

Macedo, M.E. *et al.* (2007). Prevalência, Conhecimento, Tratamento e Controlo da Hipertensão em Portugal. Estudo PAP. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 26(1), pp.21-39.

Mancia, G. *et al.* (2014). Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular (2014)*, (39), pp.4-91.

Marotta, P.S. *et al.* (2012). Type 2 Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in na Adult Brazilian Population. *Journal of Endodontics*, 38(3), pp.297-300.

Martin, J. (2008). Hypertension Guidelines: Revisiting the JNC 7 Recommendations. *The Journal of Lancaster General Hospital*, 3(3), pp.91-97.

Menotti, A. *et al.* (2013). Epidemiology of typical coronary heart disease versus heart disease of uncertain etiology (atypical) fatalities and their relationships with classic coronary risk factors. *International Journal of Cardiology*, 168(4), pp.3963-3967.

Mesgarani, A. *et al.* (2013). Frequency of odontogenic periradicular lesions in diabetic patients. *Caspian Journal of International Medicine*, 5(1), pp.22-25.

Morsani, J.M. *et al.* (2011). Genetic Predisposition to Persistent Apical Periodontitis. *Journal of Endodontics*, 37(4), pp.455-459.

Pak, J.G., Fayazi, S. e White, S.N. (2012). Prevalence of Periapical Radiolucency and Root Canal Treatment: A Systematic Review of Cross-sectional Studies. *Journal of Endodontics*, 38(9), pp.1170-1176.

Pasqualini, D. *et al.* (2012). Association among Oral Health, Apical Periodontitis, CD14 Polymorphisms, and Coronary Heart Disease in Middle-aged Adults. *Journal of Endodontics*, 38(12), pp.1570-1577.

Puddu, P.E. *et al.* (2014). Typical and atypical coronary heart disease deaths and their different relationships with risk factors. The Gubbio residential cohort Study. *International Journal of Cardiology*, 173(2), pp.300-304.

Risk factors. International Diabetes Federation. [Em linha]. Disponível em <<http://www.idf.org/about-diabetes/risk-factors>> . [Consultado em 29/03/2014].

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

Segura-Egea, J.J. *et al.* (2010). Hypertension and Dental Periapical Condition. *Journal of Endodontics*, 36(11), pp.1800-1804.

Segura-Egea, J.J. *et al.* (2012). Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 17(2), pp.356-361.

Silva, D. *et al.* (2012). Prevalência de hipertensão arterial em adolescentes portugueses da cidade de Lisboa. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 31(12), pp.789-794.

Tran, T.M. e Giang, N.M. (2014). Changes in blood pressure classification, blood pressure goals and pharmacological treatment of essential hypertension in medical guidelines from 2003 to 2013. *International Journal of Cardiology Metabolic & Endocrine*, 2, pp.1-10.

Tunes, R.S., Foss-Freitas, M.C. e Nogueira-Filho, G.R. (2010). Impact of Periodontitis in the Diabetes-Related Inflammatory Status. *Journal Canadian Dental Association*, 76, pp.1-7.

Types of diabetes. International Diabetes Federation. [Em linha]. Disponível em <<http://www.idf.org/types-diabetes>> . [Consultado em 29/03/2014].

Vasconcelos, P., Heitor, S. e Bragança, N. (2014). Hipertensão Arterial em Doentes Muito Idosos. *Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular*(2014), (40), pp.6-7.

Wang, C. *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.

What is Gestational Diabetes? American Diabetes Association. [Em linha]. Disponível em <<http://www.diabetes.org/diabetes-basics/gestational/what-is-gestational-diabetes.html>>. [Consultado em 26/03/2014].

Willershausen, B. *et al.* (2009). Association between Chronic Dental Infection and Acute Myocardial Infarction. *Journal of Endodontics*, 35(5), pp.626-630.

Wolle, C.F.B. *et al.*(2013). Outcome of Periapical Lesions in a Rat Model of Type 2 Diabetes: Refractoriness to Systemic Antioxidant Therapy. *Journal of Endodontics*, 39(5), pp.643-647.