

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

Faculdade de Ciências da Saúde

Programa de Pós-Graduação em Odontologia



Dissertação de Mestrado

**Associação entre a Prevalência de Manifestações Endodônticas e Pacientes
Diabéticos do Tipo II: Revisão Sistemática e Estudo Transversal**

Carlos Alexandre Soares Andrade

Brasília, 15 de Junho de 2020

Carlos Alexandre Soares Andrade

**Associação entre a Prevalência de Manifestações Endodônticas e Pacientes
Diabéticos do Tipo II: Revisão Sistemática e Estudo Transversal**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Loise Pedrosa Salles

Brasília, 2020

Carlos Alexandre Soares Andrade

**Associação entre a Prevalência de Manifestações Endodônticas e Pacientes
Diabéticos do Tipo II: Revisão Sistemática e Estudo Transversal**

Dissertação aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Data da Defesa:

Banca Examinadora:

Prof. Dra. Loise Pedrosa Salles (Orientadora)

Prof. Dra. Taia Maria Berto Rezende

Prof. Dra. Nailê Damé Teixeira

Dedico este trabalho à minha avó Maria Luisa. A pessoa mais bondosa e generosa que já conheci em minha vida. Hoje, 1 ano após a sua morte em decorrência de complicações cirúrgicas da Diabetes Mellitus, tenho a chance de contribuir com a melhoria da saúde desta população.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, Lirian Soares, por me amar tanto a ponto de me ceder tudo o que tem (e o que não tem) para que eu possa ter sucesso e ser feliz.

Agradeço ao meu pai, Carlos Augusto, pelos momentos de felicidade e companheirismo que tivemos juntos enquanto eu escrevia este trabalho.

Agradeço aos meus irmãos, Carla Cristine, Carlos Augusto e Bruna Carone, por me amarem e me aceitarem até mesmo nos meus piores dias.

Agradeço às minhas avós, Maria José e Maria Luisa, por me inspirarem a amar ao próximo, ser uma pessoa mais sábia e generosa.

Agradeço à minha família por aceitar a minha ausência em reuniões e confraternizações, e ainda assim me darem suporte financeiro e emocional.

Agradeço a minha orientadora, Loise Pedrosa, por me ajudar a ser um pesquisador mais competente e uma pessoa mais forte.

Agradeço ao Laboratório Sabin por oferecer a sua estrutura e qualidade do serviço para que a realização desta pesquisa fosse possível.

Agradeço às minhas companheiras do Projeto Diabetes, Cecília de Brito, Priscilla Fernandes, Helhen Cardoso, Giulia Lettieri e Nailê Damé Teixeira, Camilla Pedrosa, por me ampararem com tanto carinho nesta complexa rotina de pesquisa, hospital e laboratório.

Agradeço aos amigos que estiveram comigo nesta jornada. Vocês tornaram esses 2 anos mais alegres, divertidos e leves do que eles deveriam ser.

Por fim, agradeço a Deus por sempre me dar mais do que eu mereço.

*“No matter how your heart is grieving
If you keep on believing
The dream that you wish will come true”*

Mack David

RESUMO

Introdução: A Diabetes Mellitus Tipo II é uma doença crônica de alta complexidade que envolve diversos acometimentos sistêmicos e orais, sendo uma das doenças com maior índice de mortalidade no mundo. A Diabetes caracteriza-se principalmente pela hiperglicemia, acometimento do sistema imune, dano aos vasos sanguíneos, susceptibilidade a infecções e dificuldade de cicatrização. **Objetivo:** Avaliar a associação entre doenças endodônticas, parâmetros sistêmicos e exames salivares, em indivíduos portadores de Diabetes Mellitus do Tipo II. **Métodos:** Foi conduzida uma exaustiva busca nas principais bases de dados disponíveis buscando artigos que relatassem a prevalência e extensão de problemas endodônticos em indivíduos diabéticos. Dois avaliadores cegados avaliaram os trabalhos encontrados de acordo com os critérios de elegibilidade. Foram conduzidas 6 metanálises, a partir da extração de dados de 6 artigos. O estudo transversal foi realizado no Hospital Universitário de Brasília, a partir de exames clínicos intraorais, radiografias bucais, exames salivares e exames sanguíneos. Os dados do grupo de indivíduos diabéticos foram comparados aos do grupo controle, sem diabetes. **Resultados:** As metanálises de prevalência e extensão de periodontite apical mostraram diferença estatística entre os dois grupos, sugerindo que os indivíduos diabéticos têm mais chances de desenvolver periodontite apical que os indivíduos não diabéticos. O estudo transversal mostrou diferença estatística entre os dois grupos quanto a prevalência e extensão de doenças endodônticas. Além disso, parece haver uma correlação entre a quantidade de dentes afetados por doenças endodônticas com a amilase e glicose salivares. **Conclusão:** Os estudos sugerem que indivíduos diabéticos são mais suscetíveis a desenvolver problemas endodônticos. Esta relação parece ser diretamente proporcional ao controle glicêmico, e também, aos parâmetros salivares.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Endodontia; Hiperglicemia; Saliva; Periodontite Apical.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes Mellitus Type II is a chronic disease with high level of complexity that involves several systemic and oral disorders, as one of the highest death rate diseases in the world. Diabetes is characterized mainly by hyperglycemia, impairment of the immune system, damage to blood vessels, susceptibility to infections and difficulty in healing. **Aim:** To evaluate the association between endodontic diseases, systemic parameters, and even salivary problems, in Diabetes Mellitus Type II. **Methods:** An exhaustive search was performed in the main available databases to find studies that reported the prevalence and extent of endodontic problems in diabetic patients. Two blinded evaluators assessed the studies according to the eligibility criteria. Six meta-analyzes were conducted, based on data extraction from 6 articles. The cross-sectional study was carried out at University Hospital of Brasilia, based on intraoral clinical examinations, oral radiographs, salivary parameters and blood tests. Data from the diabetic group were compared to data from the control group, without diabetes. **Results:** The meta-analyzes of prevalence and extent of apical periodontitis showed a statistical difference between the two groups, suggesting that diabetic patients are more likely to develop apical periodontitis than non-diabetic patients. The cross-sectional study showed a statistical difference between the two groups with regard to the prevalence and extent of endodontic diseases. In addition, there appears to be a correlation between the number of teeth affected endodontically with amylase and salivary glucose. **Conclusion:** Studies suggest that diabetic patients are more susceptible to developing endodontic diseases. This relationship seems to be directly proportional to glycemic control and to salivary parameters as well.

Keywords: Diabetes Mellitus; Endodontics; Hyperglycemia; Saliva; Apical Periodontitis.

SUMÁRIO

1. Capítulo 1	
1.1. Introdução.....	9
1.2. Revisão de Literatura.....	10
1.3. Objetivos da Dissertação de Mestrado.....	15
1.4. Referências.....	16
2. Capítulo 2 – Associação entre Problemas Endodônticos e Diabetes Mellitus: Uma Revisão Sistemática com Metanálise	
2.1. Resumo.....	22
2.2. Introdução.....	23
2.3. Metodologia.....	25
2.4. Resultados.....	29
2.5. Discussão.....	34
2.6. Conclusões.....	38
2.7. Referências.....	41
3. Capítulo 3 - Diabetes Mellitus, Manifestações Endodônticas e Parâmetros Salivares: Um Estudo Transversal	
3.1. Resumo.....	46
3.2. Introdução.....	48
3.3. Metodologia.....	50
3.4. Resultados.....	55
3.5. Discussão.....	59
3.6. Conclusões.....	63
3.7. Referências.....	66
4. Capítulo 4	
4.1. Discussão Geral.....	69
4.2. Conclusões.....	72
5. Capítulo 5 – <i>Press Release</i>	73

1 CAPÍTULO 1

1.1 INTRODUÇÃO

A população de indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo II, que representa 85% a 90% dos diabéticos, tem sofrido com a alta taxa de mortes em todo o mundo (1, 2). As altas taxas de mortes ocorrem devido a acometimentos sistêmicos da doença, sendo as complicações cardiovasculares a principal delas (3). No cenário de pandemia por COVID-19, os indivíduos diabéticos são um dos protagonistas dos grupos de risco, tornando-os mais suscetíveis a taxas de morte elevadas (4, 5). Esta doença é caracterizada pela diminuição progressiva na secreção de insulina associada a uma anormalidade de absorção desse hormônio nas células e tecidos, o que gera excesso de glicemia e diversos outros prejuízos (3). A longo prazo, a hiperglicemia persistente causa danos a vários órgãos, resultando em complicações sistêmicas e orais. Os principais acometimentos sistêmicos envolvem o alto nível de marcadores inflamatórios, maior susceptibilidade a infecções, danos estruturais aos vasos sanguíneos, circulação periférica danificada, diminuição da função leucocitária e, assim, deficiências no processo de cicatrização de feridas (6-9).

As evidências científicas acerca das manifestações orais têm crescido substancialmente nas últimas décadas (10-12). A relação diretamente proporcional entre a doença periodontal e o controle glicêmico já é um tópico sedimentado na literatura (13-15). Ademais, a maior prevalência e extensão de lesões cariosas, principalmente na porção radicular do dente, também tem sido muito relacionada aos indivíduos portadores da doença (16-18). A saliva do indivíduo diabético possui características que podem contribuir com a gravidade dos acometimentos bucais, mas estes fatores não são tão bem descritos na literatura, principalmente quanto a relação com as doenças de origem endodôntica (19-21).

Alguns estudos apontam que o tecido pulpar do indivíduo diabético, por ser altamente vascularizado, também sofre com a diminuição da circulação periférica e depósitos ateromatosos. Esta condição gera uma resposta imune relativamente suprimida, menor oxigenação do tecido pulpar e atraso na deposição óssea, causando assim, maior índice de pulpite, processos de necrose mais acelerado e maior prevalência de periodontite apical (22, 23).

1.2 REVISÃO DE LITERATURA

1.2.1 Endodontia e Diabetes Mellitus

Em 1989, Falk *et al.*, publicaram um estudo que avaliava o número de dentes, lesões de cárie e lesões periapicais em indivíduos diabéticos. O estudo foi composto por três grupos: Diabéticos de longa duração (28.9 ± 10.19 anos), Diabéticos de curta duração (5.2 ± 1.92 anos) e Pacientes não diabéticos. O estudo não encontrou diferenças estatísticas entre os grupos acerca do número de dentes ou quantidade de lesões de cáries coronárias. Entretanto, os diabéticos de longa duração tiveram mais cáries proximais e lesões periapicais, quando comparado aos outros grupos. A quantidade de dentes tratados endodonticamente parece ter sido maior em mulheres com diabetes de longa duração, mas os autores relatam que este dado é duvidoso (18).

Al-Zahrani *et al.*, publicaram um dos poucos trabalhos em que buscaram encontrar uma associação entre lesões periapicais, nível de PCR e de hemoglobina glicada em indivíduos diabéticos. Nesse estudo, foram incluídos 100 indivíduos diabéticos com uma média de hemoglobina glicada de 9.8% (± 2.5) mg/L, sendo que apenas 14 indivíduos não tinham qualquer lesão periapical. O estudo encontrou uma associação entre a quantidade de lesões periapicais e o nível de hemoglobina glicada, em que os indivíduos mais afetados pareciam ter um aumento no nível de PCR (>3 mg/L). Apesar da importância destes dados, o estudo não tem um grupo controle para comparação (24)

O estudo de Segura-Egea *et al.*, explica a associação entre a periodontite apical e a doença periodontal no indivíduo diabético explicando que as duas condições têm muitos fatores em comum. Além da microbiota gram-negativa que pode ser encontrada nos dois tipos de inflamação crônica, os mediadores inflamatórios das duas doenças podem ter impacto nos níveis sistêmicos. O artigo encontra evidências de que a periodontite apical em diabéticos é mais prejudicial, uma vez que a lesão periapical parece ser mais extensa quando comparada aos indivíduos não diabéticos. Esta população de indivíduos parece ter maior chance de contrair infecções assintomáticas e pior prognóstico de dentes tratados. Dessa forma, o estudo conclui que assim como a doença periodontal, a periodontite apical de origem endodôntica também pode ter uma relação proporcionalmente indireta com o controle glicêmico do indivíduo diabético (25).

Uma revisão sistemática com metanálise publicada em 2019 por Cabanillas-Balsera *et al.*, avaliou a relação entre diabetes e o insucesso de dentes tratados endodonticamente. Dentre os 300 estudos encontrados na busca bibliográfica que foi realizada de maneira sistemática, apenas três se encaixaram nos critérios de elegibilidade para análise quantitativa. A metanálise realizada com os três artigos confirmou que os indivíduos diabéticos têm maior chances de ter dentes endodonticamente tratados extraídos quando comparados aos pacientes não diabéticos (OR=2.44; 95% CI=1.54-3.88; p=0.0001). O artigo sugere que são necessários mais estudos bem delineados que investiguem a maior perda de dentes tratados endodonticamente em indivíduos diabéticos e o mecanismo pelo qual esta relação negativa acontece (26).

Em 2016, foi publicada uma Revisão Sistemática com metanálise que avaliou a prevalência de lesões periapicais radiolúcidas em dentes endodonticamente tratados de indivíduos diabéticos, comparando com grupo de indivíduos não diabéticos. Apesar de o estudo avaliar a condição apenas de forma radiográfica, os resultados mostraram que os indivíduos diabéticos têm maior chance de desenvolver lesões periapicais do que os pacientes não diabéticos (OR=1.42; 95% CI=1.11–1.80; p=0.0058). O estudo discute a necessidade do profissional clínico saber que o prognóstico do tratamento endodôntico em pacientes portadores de diabetes é diferente quando comparado a pacientes saudáveis, sendo que indivíduos diabéticos apresentam prognóstico mais duvidoso (27).

As revisões sistemáticas com metanálises publicadas até o momento, no que diz respeito a doenças endodônticas ou periodontite apical em indivíduos diabéticos, têm falhas principalmente relacionadas a comparação de dados heterogêneos, a deficiências metodológicas e a ausência de análises clínicas (26, 28-32). Duas destas revisões sistemáticas não seguiram um protocolo rígido de busca e seleção de artigos, como o PRISMA (26, 33). Além disso, as metanálises foram realizadas com dados heterogêneos que não poderiam ser comparados (28, 34). Por exemplo, há comparações de estudos que avaliaram o prognóstico do tratamento endodôntico em dentes de pacientes que já haviam passado por procedimentos dentários (26, 29, 33), com outros estudos epidemiológicos que avaliaram a prevalência de dentes endodonticamente tratados com periodontite apical de uma população (30).

1.2.2 Parâmetros Salivares e Diabetes Mellitus

Um estudo publicado em 2010 e conduzido na Índia avaliou os níveis de amilase salivar, glicose salivar e o fluxo salivar em indivíduos diabéticos. Um grupo de 120 pacientes foi dividido em três grupos: diabéticos controlados, diabéticos não controlados e não diabéticos. O único parâmetro salivar que teve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foi a glicose salivar, qual apresentou nível mais elevado em indivíduos diabéticos (controlados e não controlados) quando comparado aos pacientes não diabéticos (35). Abd-Elraheem *et al.*, em 2017 publicaram um estudo relatando as alterações salivares em indivíduos diabéticos. Dentre outros parâmetros salivares, este estudo coletou exames de amilase e glicose salivar, nos dois grupos (diabéticos e não diabéticos). Diferentemente do estudo anteriormente citado, estes autores encontraram uma diferença estatística entre os grupos não só no que diz respeito a glicose salivar, mas também na amilase salivar. Em contrapartida, apenas a glicose salivar mostrou uma correlação positiva com os outros parâmetros sanguíneos de diagnóstico da doença (36).

Um outro estudo de 2013, avalia os níveis de amilase salivar em indivíduos diabéticos e a saliva como método de diagnóstico precoce. Neste estudo, o grupo de pesquisadores encontrou diferença estatística entre os grupos diabéticos e não diabéticos (2739.48 ± 1525.20 e 1740.38 ± 638.51 , respectivamente) (37). Kheirmand *et al.*, publicaram um artigo que avaliava os níveis de amilase salivar em indivíduos diabéticos não controlados, indivíduos diabéticos controlados e pacientes não diabéticos. O estudo encontrou níveis estatisticamente significantes mais altos em indivíduos não controlados, quando comparado aos outros dois grupos (38). É possível afirmar, após a análise dos estudos encontrados, que não há evidência clara de que o nível de amilase salivar pode ser considerado um exame com sensibilidade ou especificidade adequado para o diagnóstico, mesmo que complementar, da Diabetes Mellitus, visto que poucos estudos mostram uma correlação positiva deste exame com parâmetros sistêmicos (36, 39). Ao contrário da glicose salivar, que tem se mostrado um parâmetro consistente para fins diagnósticos e seus valores são diretamente proporcionais aos níveis de hemoglobina glicada e glicose sanguíneos (40, 41).

Em 2016, López-Pintor *et al.*, conduziram uma revisão sistemática onde relataram as condições de xerostomia, hipossalivação e o nível de fluxo salivar em

indivíduos diabéticos. A xerostomia mostrou uma maior prevalência nos indivíduos diabéticos, o que vai ao encontro de diversos outros estudos na literatura. Os autores concluem que há poucos estudos de evidência confiável que discorrem acerca dos níveis de saliva em indivíduos diabéticos quando comparado aos não diabéticos. Apesar disso, a média do fluxo salivar em indivíduos diabéticos demonstrou ser menor do que no grupo controle (42).

Após dois anos, um outro grupo de pesquisadores publicou um estudo onde compararam um grupo de diabéticos composto por 47 pacientes, com um grupo de pacientes não diabéticos contando com 46 pacientes. Os parâmetros de comparação foram a xerostomia e os níveis de fluxo salivar. Este estudo encontrou diferenças estatísticas significantes entre os dois grupos no que diz respeito aos fatores hipossalivação e xerostomia (43).

O nível do pH salivar e a capacidade tampão da saliva de indivíduos diabéticos ainda são parâmetros que precisam de mais discussão e evidências mais fortes para que seja possível qualquer conclusão. Em 2016, um estudo buscou encontrar uma correlação entre pH salivar, cárie dentária e doença periodontal em indivíduos diabéticos. O estudo demonstrou que os indivíduos diabéticos têm uma média de pH salivar mais baixa que os pacientes não diabéticos, concluindo que a saliva mais ácida pode contribuir negativamente com a microbiota local (44). Os estudos acerca da associação da capacidade tampão com a doença Diabetes Mellitus, parecem se ater ao Tipo I (45-47). Dois estudos encontraram diferenças estatísticas quando compararam grupos de Diabetes Mellitus Tipo I com pacientes não diabéticos (46, 48). Entretanto, são necessários mais estudos que abordem a correlação da capacidade tampão com a Diabetes Tipo II, para que qualquer conclusão significativa possa ser feita.

A maioria dos estudos publicados até o momento acerca dos parâmetros salivares em indivíduos diabéticos não são estatisticamente conclusivos no que diz respeito à correlação com os parâmetros sistêmicos. Somente a glicose salivar e a xerostomia parecem ser parâmetros que apresentam correlação com Diabetes Mellitus Tipo II. Além disso, em nenhum dos estudos foram avaliados os diversos parâmetros salivares em conjunto, como: glicose salivar, amilase salivar, pH, capacidade tampão e prevalência de hipossalivação. Os estudos, por vezes, citam a relação de um dos parâmetros salivares com alguma manifestação bucal da Diabetes Mellitus: periodontite, candidose, perdas dentárias (20, 38, 49-52). Mas nenhum dos

estudos analisou a correlação entre diversos parâmetros salivares e doenças endodônticas.

1.3 OBJETIVOS DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

O objetivo geral desta dissertação de mestrado foi avaliar a prevalência e a associação entre doenças endodônticas, Diabetes Mellitus Tipo II e parâmetros salivares.

1.3.1 Objetivos Específicos

- Fazer levantamento de estudos publicados que contenham dados acerca da prevalência e extensão de acometimentos endodônticos em indivíduos diabéticos;
- Avaliar a prevalência e extensão de doenças endodônticas em indivíduos diabéticos, por meio de Metanálise;
- Avaliar a relação de fatores sistêmicos e salivares na prevalência de problemas endodônticos em indivíduos diabéticos;
- Quantificar a correlação as doenças endodônticas com a Diabetes Mellitus Tipo II, e analisar a relação dos parâmetros salivares: amilase, glicose, pH e capacidade tampão; e
- Identificar qual doença endodôntica é mais prevalente em indivíduos diabéticos Tipo II do Hospital Universitário de Brasília: pulpite irreversível, necrose pulpar, periodontite apical ou dentes endodonticamente tratados.

1.4 REFERÊNCIAS

1. Htay T, Soe K, Lopez-Perez A, Doan AH, Romagosa MA, Aung K. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(6):45.
2. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(1):181-5.
3. Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):57.
4. Bloomgarden ZT. Diabetes and COVID-19. *J Diabetes*. 2020;12(4):347-8.
5. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E736-e41.
6. Zghebi SS, Steinke DT, Carr MJ, Rutter MK, Emsley RA, Ashcroft DM. Examining trends in type 2 diabetes incidence, prevalence and mortality in the UK between 2004 and 2014. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1537-45.
7. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, et al. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(12):2465-74.
8. Zamfirov K, Philippe J. [Musculoskeletal complications in diabetes mellitus]. *Rev Med Suisse*. 2017;13(560):917-21.
9. Schlienger JL. [Type 2 diabetes complications]. *Presse Med*. 2013;42(5):839-48.
10. Gibson J, Lamey PJ, Lewis M, Frier B. Oral manifestations of previously undiagnosed non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med*. 1990;19(6):284-7.
11. Quirino MR, Birman EG, Paula CR. Oral manifestations of diabetes mellitus in controlled and uncontrolled patients. *Braz Dent J*. 1995;6(2):131-6.
12. Mattson JS, Cerutis DR. Diabetes mellitus: a review of the literature and dental implications. *Compend Contin Educ Dent*. 2001;22(9):757-60, 62, 64 passim; quiz 73.
13. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Vinas M, Lopez-Lopez J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*. 2017;22(5):E586-E94.
14. Leite RS, Marlow NM, Fernandes JK, Hermayer K. Oral health and type 2 diabetes. *Am J Med Sci*. 2013;345(4):271-3.
15. Glurich I, Acharya A. Updates from the Evidence Base Examining Association between Periodontal Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Current Status and Clinical Relevance. *Curr Diab Rep*. 2019;19(11):121.
16. Almusawi MA, Gosadi I, Abidia R, Almasawi M, Khan HA. Potential risk factors for dental caries in Type 2 diabetic patients. *Int J Dent Hyg*. 2018;16(4):467-75.
17. Kodama Y, Matsuura M, Sano T, Nakahara Y, Ozaki K, Narama I, et al. Diabetes Enhances Dental Caries and Apical Periodontitis in Caries-Susceptible WBN/KobSlc Rats. *Comparative Medicine*. 2011;61(1):53-9.

18. Falk H, Hugoson A, Thorstensson H. Number of teeth, prevalence of caries and periapical lesions in insulin-dependent diabetics. *Scand J Dent Res.* 1989;97(3):198-206.
19. Mozaffari HR, Sharifi R, Raygani AV, Sadeghi M, Nikray S, Naseri R. Salivary Profile in Adult Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Case-control Study. *J Pak Med Assoc.* 2019;69(2):190-4.
20. Goodson JM, Hartman ML, Shi P, Hasturk H, Yaskell T, Vargas J, et al. The salivary microbiome is altered in the presence of a high salivary glucose concentration. *PLoS One.* 2017;12(3):e0170437.
21. Laukkanen E, Vehkalahti MM, Kotiranta AK. Impact of systemic diseases and tooth-based factors on outcome of root canal treatment. *Int Endod J.* 2019;52(10):1417-26.
22. Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Goncalves JF, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *International Endodontic Journal.* 2013;46(8):700-9.
23. Garber SE, Shabahang S, Escher AP, Torabinejad M. The Effect of Hyperglycemia on Pulpal Healing in Rats. *Journal of Endodontics.* 2009;35(1):60-2.
24. Al-Zahrani MS, Abozor BM, Zawawi KH. The relationship between periapical lesions and the serum levels of glycosylated hemoglobin and C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *Saudi Medical Journal.* 2017;38(1):36-40.
25. Segura-Egea JJ, Castellanos-Cosano L, Machuca G, López-López J, Martín-González J, Velasco-Ortega E, et al. Diabetes mellitus, periapical inflammation and endodontic treatment outcome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(2):e356-61.
26. Cabanillas-Balsera D, Martín-González J, Montero-Miralles P, Sánchez-Domínguez B, Jiménez-Sánchez MC, Segura-Egea JJ. Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J.* 2019;52(3):297-306.
27. Segura-Egea JJ, Martín-Gonzalez J, Cabanillas-Balsera D, Fouad AF, Velasco-Ortega E, Lopez-Lopez J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations.* 2016;20(6):1133-41.
28. Nagendrababu V, Segura-Egea JJ, Fouad AF, Pulikkotil SJ, Dummer PMH. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review. *Int Endod J.* 2020;53(4):455-66.
29. Segura-Egea JJ, Cabanillas-Balsera D, Jiménez-Sánchez MC, Martín-González J. Endodontics and diabetes: association versus causation. *Int Endod J.* 2019;52(6):790-802.
30. Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. *J Endod.* 2017;43(4):514-9.
31. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D, Fouad AF, Velasco-Ortega E, López-López J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2016;20(6):1133-41.

32. Khalighinejad N, Aminoshariae MR, Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. *Journal of Endodontics*. 2016;42(10):1427-34.
33. Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*. 2017;43(4):514-9.
34. Cabanillas-Balsera D, Martin-Gonzalez J, Montero-Miralles P, Sanchez-Dominguez B, Jimenez-Sanchez MC, Segura-Egea JJ. Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*. 2019;52(3):297-306.
35. Panchbhai AS, Degwekar SS, Bhowte RR. Estimation of salivary glucose, salivary amylase, salivary total protein and salivary flow rate in diabetics in India. *J Oral Sci*. 2010;52(3):359-68.
36. Abd-Elraheem SE, El Saeed AM, Mansour HH. Salivary changes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 2:S637-s41.
37. Malathi L, Masthan KM, Balachander N, Babu NA, Rajesh E. Estimation of salivary amylase in diabetic patients and saliva as a diagnostic tool in early diabetic patients. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(11):2634-6.
38. Kheirmand Parizi M, Akbari H, Malek-Mohamadi M, Kakoei S. Association of salivary levels of immunoglobulin-a and amylase with oral-dental manifestations in patients with controlled and non-controlled type 2 diabetes. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):175.
39. Indira M, Chandrashekar P, Kattappagari KK, Chandra LP, Chitturi RT, Bv RR. Evaluation of salivary glucose, amylase, and total protein in Type 2 diabetes mellitus patients. *Indian J Dent Res*. 2015;26(3):271-5.
40. Kadashetti V, Baad R, Malik N, Shivakumar KM, Vibhute N, Belgaumi U, et al. Glucose Level Estimation in Diabetes Mellitus By Saliva: A Bloodless Revolution. *Rom J Intern Med*. 2015;53(3):248-52.
41. Fares S, Said MSM, Ibrahim W, Amin TT, Saad NES. Accuracy of salivary glucose assessment in diagnosis of diabetes and prediabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1543-7.
42. López-Pintor RM, Casañas E, González-Serrano J, Serrano J, Ramírez L, de Arriba L, et al. Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4372852.
43. Carramolino-Cuéllar E, Lauritano D, Silvestre FJ, Carinci F, Lucchese A, Silvestre-Rangil J. Salivary flow and xerostomia in patients with type 2 diabetes. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(5):526-30.
44. Seethalakshmi C, Reddy RC, Asifa N, Prabhu S. Correlation of Salivary pH, Incidence of Dental Caries and Periodontal Status in Diabetes Mellitus Patients: A Cross-sectional Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(3):Zc12-4.
45. Díaz Rosas CY, Cárdenas Vargas E, Castañeda-Delgado JE, Aguilera-Galaviz LA, Aceves Medina MC. Dental, periodontal and salivary conditions in diabetic children associated with metabolic control variables and nutritional plan adherence. *Eur J Paediatr Dent*. 2018;19(2):119-26.

46. Saes Busato IM, Antoni CC, Calcagnotto T, Ignácio SA, Azevedo-Alanis LR. Salivary flow rate, buffer capacity, and urea concentration in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(12):1359-63.
47. Twetman S, Aronsson S, Björkman S. Mutans streptococci and lactobacilli in saliva from children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Oral Microbiol Immunol.* 1989;4(3):165-8.
48. Ferizi L, Dragidella F, Spahiu L, Begzati A, Kotori V. The Influence of Type 1 Diabetes Mellitus on Dental Caries and Salivary Composition. *Int J Dent.* 2018;2018:5780916.
49. Techatanawat S, Surarit R, Chairatvit K, Khovidhunkit W, Roytrakul S, Thanakun S, et al. Salivary and serum interleukin-17A and interleukin-18 levels in patients with type 2 diabetes mellitus with and without periodontitis. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228921.
50. Mishra N, Trivedi A, Gajdhar SK, Bhagwat H, Khutwad GK, Mall PE, et al. Correlation of Blood Glucose Levels, Salivary Glucose Levels and Oral Colony Forming Units of *Candida albicans* in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *J Contemp Dent Pract.* 2019;20(4):494-8.
51. Guo LN, Yang YZ, Feng YZ. Serum and salivary ferritin and Hcpidin levels in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health.* 2018;18(1):63.
52. Darwazeh AM, MacFarlane TW, McCuish A, Lamey PJ. Mixed salivary glucose levels and candidal carriage in patients with diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med.* 1991;20(6):280-3.
53. Smadi L. Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus: Comparative Cross-sectional Survey. *J Contemp Dent Pract.* 2017;18(5):358-62.
54. De la Torre-Luna R, Domínguez-Pérez RA, Guillén-Nepita AL, Ayala-Herrera JL, Martínez-Martínez RE, Romero-Ayala ME, et al. Prevalence of *Candida albicans* in primary endodontic infections associated with a higher frequency of apical periodontitis in type two diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(1):131-8.
55. Sisli SN. Evaluation of the Relationship between Type II Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis in Root-Filled Teeth Using Cone Beam Computed Tomography: An Observational Cross-Sectional Study. *Med Princ Pract.* 2019;28(6):533-8.
56. Wang CH, Chueh LH, Chen SC, Feng YC, Hsiao CK, Chiang CP. Impact of Diabetes Mellitus, Hypertension, and Coronary Artery Disease on Tooth Extraction after Nonsurgical Endodontic Treatment. *Journal of Endodontics.* 2011;37(1):1-5.
57. Cintra LTA, Estrela C, Azuma MM, Queiroz Í OA, Kawai T, Gomes-Filho JE. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz Oral Res.* 2018;32(suppl 1):e68.

58. Viguera SH, Zuniga MD, Jane-Salas E, Navarrete LS, Segura-Egea JJ, Velasco-Ortega E, et al. Viruses in pulp and periapical inflammation: a review. *Odontology*. 2016;104(2):184-91.
59. Zoellner H. Dental Infection and Vascular Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2011;37(3):181-92.
60. Holland R, Gomes JEF, Cintra LTA, Queiroz Í OA, Estrela C. Factors affecting the periapical healing process of endodontically treated teeth. *J Appl Oral Sci*. 2017;25(5):465-76.
61. Arya S, Duhan J, Tewari S, Sangwan P, Ghalaut V, Aggarwal S. Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Treatment in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Endodontics*. 2017;43(10):1623-7.
62. Pérez-Losada FL, Estrugo-Devesa A, Castellanos-Cosano L, Segura-Egea JJ, López-López J, Velasco-Ortega E. Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2).
63. Keser G, Pekiner FN. Assessing the Association Among Smoking, Diabetes Mellitus, and Periapical Status Using Panoramic Radiography. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2016;6(2):66-71.
64. Segura-Egea JJ, Jimenez-Pinzon A, Rios-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *International Endodontic Journal*. 2005;38(8):564-9.
65. Correia-Sousa J, Madureira AR, Carualho MF, Teles AM, Pina-Vaz I. Apical periodontitis and related risk factors: Cross-sectional study. *Revista Portuguesa De Estomatologia Medicina Dentaria E Cirurgia Maxilofacial*. 2015;56(4):226-32.
66. Lopez-Lopez J, Jane-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martin-Gonzalez J, Segura-Egea JJ. Periapical and Endodontic Status of Type 2 Diabetic Patients in Catalonia, Spain: A Cross-sectional Study. *Journal of Endodontics*. 2011;37(5):598-601.
67. Marotta PS, Fontes TV, Armada L, Lima KC, Rocas IN, Siqueira JE. Type 2 Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in an Adult Brazilian Population. *Journal of Endodontics*. 2012;38(3):297-300.
68. Carramolino-Cuéllar E, Lauritano D, Carinci F, Silvestre-Rangil J, Bañuls-Morant C, Silvestre FJ, et al. Salivary glucose as a metabolic control marker in patients with type 2 diabetes. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(2 Suppl 1):181-7.

CAPÍTULO 2

ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇAS ENDODÔNTICAS E DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

ARTIGO BASEADO EM NORMAS DA REVISTA

“BRAZILIAN ORAL RESEARCH”

2. CAPÍTULO 2 – ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇAS ENDODÔNTICAS E DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISES

RESUMO

Introdução: A relação entre doença periodontal e a Diabetes Mellitus é muito bem descrita e as evidências são bem sedimentadas na literatura. Entretanto, esses pacientes também parecem ser mais acometidos por problemas endodônticos do que não diabéticos. Os estudos existentes ainda são controversos, pequenos ou apresentam falhas metodológicas. Existe uma lacuna na literatura em relação à prevalência de doenças endodônticas em indivíduos diabéticos, pois as revisões sistemáticas até o momento não foram capazes de reunir dados consistentes e homogêneos, segundo uma metodologia rígida. **Objetivo:** Avaliar a prevalência e extensão de problemas endodônticos em indivíduos diabéticos (DM). **Metodologia:** Esta revisão sistemática com metanálises foi elaborada seguindo as normas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e registrada no PROSPERO (CRD42020150302). Dois avaliadores independentes conduziram uma busca nas principais bases de dados eletrônicas, além da literatura cinzenta: *PubMed, Cochrane, BVS, Web of Science, Scopus, LIVIVO, Proquest, OpenGrey, Google Scholar* e busca manual das referências dos artigos inclusos. Foram selecionados artigos para leitura completa após análise dos critérios de elegibilidade. Em casos de discordância, um terceiro avaliador foi consultado. O Risco de viés foi calculado com o instrumento do Instituto Joanna Briggs. As metanálises foram conduzidas no software *RevMan 5.3*. Os dados de problemas endodônticos em DM foram extraídos: periodontite apical, dentes tratados endodonticamente e dentes tratados com periodontite apical. **Resultados:** Dos 2172 estudos encontrados nas bases de dados, n=7 artigos se encaixaram nos critérios de elegibilidade para uma síntese qualitativa e n=6 artigos foram incluídos na síntese quantitativa. As metanálises de prevalência e extensão resultaram em OR=1.82, CI 95% 1.08-3.07; p=0.03; I²=50%; e OR=1.33, CI 95% 1.06-1.67; p=0.01; I²=68%, respectivamente. **Conclusão:** Os dados evidenciaram uma maior prevalência e extensão de problemas endodônticos em indivíduos diabéticos do que em não diabéticos.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Hiperglicemia; Pulpite; Necrose pulpar; Periodontite apical; Endodontia.

2.1 INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença endócrina complexa causada por uma desordem metabólica que resulta, entre outros agravos, em hiperglicemia crônica (1, 2). O número de pessoas acometidas pela DM é crescente em todos os países do mundo, sendo considerada uma doença de alta prevalência (2, 3). Diversos são os acometimentos sistêmicos causados por essa condição, sendo a circulação sanguínea deficiente um dos mais severos (2, 4, 5). Estudos mostram que muitos problemas bucais são causados pela DM, ou se tornam mais severos por causa dela: doença periodontal, retardo no processo de reparo tecidual, candidose, hipossalivação, e maior incidência e severidade de lesões de cárie (6, 7).

A doença periodontal e a DM têm uma relação mútua de influência negativa. Ou seja, o controle glicêmico ruim pode agravar a condição periodontal do paciente, ao mesmo tempo que, a gravidade da doença periodontal pode, também, ter acometimentos sistêmicos (8-12). Desta forma, há maior destruição dos tecidos que protegem e revestem os dentes, deixando não só a coroa do dente, mas também a porção radicular, mais exposta a lesões cariosas (13-15).

Um dos fatores mais relevantes em relação a associação de DM e a maior prevalência de cárie dentária é o histórico de maior ingestão de açúcar (7, 16, 17). A saliva tem um fator protetor importante para a boca, entretanto, os indivíduos diabéticos Tipo II parecem ter um fluxo salivar reduzido (18, 19). A hipossalivação juntamente aos altos níveis de glicose salivar podem fazer com que a progressão das lesões cariosas seja mais rápida e agressiva (20). Além disso, a relação diretamente proporcional entre a perda dos tecidos periodontais e os maiores níveis de glicemia, fazem com que os indivíduos diabéticos tenham a porção radicular dos dentes mais exposta a lesões cariosas (13, 15, 17). A invasão bacteriana até a polpa nestes casos acontece por transmissão de toxinas pelos túbulos dentinários, comunicação direta entre a lesão cariosa e a polpa ou até mesmo por trauma dentário (21). Em qualquer uma das situações, a polpa dentária do diabético reage de forma ineficaz à inflamação inicial. A circulação periférica do indivíduo diabético é desfavorável pelas diversas lesões ateromatosas que acometem as paredes dos vasos. Isso faz com que o processo inflamatório ocorra de forma mais lenta, retardando assim, a quimiotaxia de leucócitos para a região do tecido pulpar agredido. Por isso, a inflamação da polpa dentária normalmente progride rapidamente para uma necrose pulpar (22). Quando a

infecção chega até o ápice radicular, os osteoclastos realizam uma reabsorção óssea periapical que, devido a microvascularização comprometida, é pior nestes indivíduos. Outro aspecto importante no processo de reparo é que os osteoblastos realizam a neoformação óssea de forma extremamente limitada, fato também relacionado a falta de suprimento sanguíneo (2, 22, 23). Sendo assim, os indivíduos diabéticos parecem ser mais propensos a agravos de condições dentárias como pulpíte irreversível, necrose pulpar, periodontite apical e maior prevalência de dentes tratados endodonticamente (24-26).

Em 2020 Pérez-Losada *et al.*, publicaram uma metanálise relatando a associação entre periodontite apical e DM. A metodologia deste estudo limitava a busca por somente dois termos: "*Diabetes Mellitus*" e "*Apical Periodontitis*", em apenas três bases de dados (*Cochrane, PubMed e Scopus*). Além disso, a busca restringiu-se apenas a artigos publicados em inglês com uma limitação de ano de publicação entre 2011 e 2019. A metanálise foi realizada comparando artigos com dados não compatíveis ou até mesmo sem grupo controle, o que invalida o resultado estatístico mesmo que significativo. Se torna necessária a elaboração de uma revisão sistemática com metanálise seguindo uma metodologia mais rigorosa. Outras revisões sistemáticas que investigam a relação entre Diabetes Mellitus Tipo II com doenças endodônticas cometem falhas similares ao não seguir o *Checklist PRISMA*, comparar dados transversais com dados prospectivos e análise estatística inadequada (27).

Apesar de existirem estudos que investigam associação entre doença periodontal e DM (10, 11), a literatura de alta evidência acerca de associação entre doenças endodônticas e DM é escassa. Não há na literatura, qualquer revisão sistemática com metanálise que consiga reunir dados consistentes e homogêneos no que diz respeito aos problemas endodônticos em indivíduos diabéticos, seguindo uma metodologia rígida e bem delineada. Sendo assim, esta revisão sistemática foi produzida com propósito de esclarecer esta complexa relação em resposta à pergunta: "Há uma maior ocorrência de problemas endodônticos em indivíduos diabéticos do Tipo II quando comparado a indivíduos sistemicamente saudáveis? "

2.2 METODOLOGIA

2.2.1 Protocolo e Registro

Esta revisão sistemática foi conduzida a partir de um rígido protocolo já bem estabelecido: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), que foi submetido ao PROSPERO (CRD42020150302). A estratégia adaptada “PECOS” (Quadro 1) foi utilizada para construir uma pergunta de pesquisa baseando-se na população, exposição, comparação e desfecho (*outcome*). A partir desta estratégia foi redigida a pergunta da pesquisa: “Há maior prevalência e extensão de problemas endodônticos em indivíduos diabéticos do Tipo II quando comparados aos indivíduos não diabéticos?”.

Quadro 1: Estratégia PECOS utilizada para a formulação da pergunta de pesquisa.

PECOS	
Participantes	Indivíduos adultos
Exposição	Diabetes Mellitus Tipo II
Controle	Indivíduos não diabéticos
Outcome (desfecho)	Prevalência e Extensão de Doenças Endodônticas.
Studies (tipos de estudos)	Ensaio clínico, Estudos Clínicos, Coorte, Caso-controle, Estudos Transversais ou Séries de casos

2.2.2 Critérios de Elegibilidade

2.2.2.1 Critérios de Inclusão:

- Os seguintes tipos de estudos foram elegíveis: ensaios clínicos, caso-controle, coortes, estudos transversais e séries de casos.
- Todos os estudos deveriam ter por objetivo avaliar a prevalência e/ou extensão de problemas endodônticos em indivíduos diabéticos.

2.2.2.2 Critérios de Exclusão

- Tipo de estudo: relato de caso, revisões de literatura, cartas, revisões, editoriais, livros e capítulos de livros, estudos *in vitro*, estudos em animais.
- Estudos sem grupo controle.

- Estudos que avaliam somente dentes anteriormente tratados, estudos de incidência.

2.2.3 Fonte de Dados e Estratégia de Busca

Em Março de 2020, foi realizada uma exaustiva busca nas principais bases de dados disponíveis, incluindo a população de indivíduos diabéticos e todos os principais problemas endodônticos descritos na literatura. Os *MeSH terms* foram utilizados para incluir a maior quantidade possível de termos indexados da seguinte forma:

("diabetes Mellitus" OR hyperglycemia OR diabetes OR "diabetic patients" OR diabetic) AND ("dental pulp" OR "dental pulp necrosis" OR pulpitis OR endodontic OR "root canal obturation" OR endodontics OR "periapical abscess" OR "endodontic obturation" OR "dental pulp diseases" OR "periapical diseases" OR "nonvital tooth" OR "root filled teeth" OR "endodontically treated teeth" OR pulp OR "periapical lesion" OR "root canal" OR "periapical radiolucency" OR "radiolucent periapical lesion" OR "root canal treatment")

As bases de dados eletrônicas foram: *PubMed, Cochrane, BVS, Web of Science, Scopus, LIVIVO*. Além destas, outras bases de dados que incluem literatura cinzenta, dissertações e teses: *Proquest, OpenGrey, Google Scholar* e busca manual das referências dos artigos inclusos. O Apêndice 1 mostra a busca completa para cada base de dados.

2.2.4 Seleção dos Estudos e Extração de Dados

Todos os resumos encontrados foram selecionados e inclusos no *software RAYYAN QCRI® (Qatar Computing Research Institute)*, ferramenta destinada à seleção de estudos por leitura de títulos e resumos de forma pareada e cega. Posteriormente foi realizada a remoção das duplicatas, para que os dois avaliadores independentes então pudessem classificar os resumos separadamente de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. As justificativas para inclusão ou exclusão foram descritas para que fosse possível a discussão em casos de discordância. Ao final da seleção, o terceiro avaliador foi consultado para resolver os casos de conflito.

Após a fase de seleção dos resumos, foram selecionados os artigos para extração de dados e leitura completa.

Os artigos completos foram requisitados aos autores via *e-mail* e também foram solicitados a partir do site *ResearchGate*. As solicitações foram enviadas a cada 2 dias durante 14 dias. Os mesmos dois avaliadores leram minuciosamente o texto na íntegra e, a partir da análise dos critérios de elegibilidade, n=7 artigos foram selecionados para extração de dados e outros 12 artigos foram excluídos. As razões para exclusão de cada artigo encontram-se no Apêndice 2.

2.2.5 Risco de Viés

A análise do risco de viés foi feita utilizando o instrumento do Instituto *Joanna Briggs (Critical Appraisal Tools)*. Os mesmos dois avaliadores responderam independentemente ao questionário de “Estudos Transversais” para cada um dos 7 estudos incluídos na extração de dados. Artigos com menos de 49% de respostas “sim”, foram considerados como alto risco de viés. Respostas “sim” entre 50% e 69% nos estudos, foram consideradas como risco de viés moderado. Já os estudos com mais de 70% de respostas “sim” no questionário, foram considerados como baixo risco de viés.

2.2.6 Análise de Dados

Seis metanálises foram conduzidas para avaliar a prevalência e extensão de condições clínicas específicas em endodontia no software RevMan 5.3 (*Review Manager, Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*):

1. Prevalência de Dentes não Tratados com Periodontite Apical (AP);
2. Prevalência de Dentes Tratados (ET);
3. Prevalência de Dentes Tratados com Periodontite Apical (ET/AP);
4. Extensão de Dentes não Tratados com Periodontite Apical (AP);
5. Extensão de Dentes Tratados (ET);
6. Extensão de Dentes Tratados com Periodontite Apical (ET/AP).

A quantidade de pessoas (prevalência) e a quantidade de dentes (extensão) com as condições de problemas endodônticos foram considerados em alocação randomizada com um intervalo de confiança de 95%. A heterogeneidade dos estudos foi avaliada com os testes Chi-quadrado ($p < 0.05$). O índice de I-quadrado (I^2) foi utilizado para avaliar a quantidade da heterogeneidade, onde valores maiores que 50% eram considerados altos, entre 50% e 25% eram moderados e abaixo de 25% era baixo.

2.3 RESULTADOS

2.3.1 Artigos Selecionados e Risco de Viés

As buscas nas bases de dados forneceram 2172 títulos e resumos que passaram por remoção de duplicatas, restando assim, 881 títulos e resumos que foram analisados por dois avaliadores. Foram selecionados 19 artigos para leitura completa do texto, sendo que, 12 artigos foram excluídos (Apêndice 2), n=7 artigos foram incluídos na síntese qualitativa e n=6 na síntese quantitativa. Apesar da busca extensiva na literatura, os n=7 artigos são estudos transversais, que foram publicados entre 1989 e 2020 em 6 diferentes países (Figura 1).

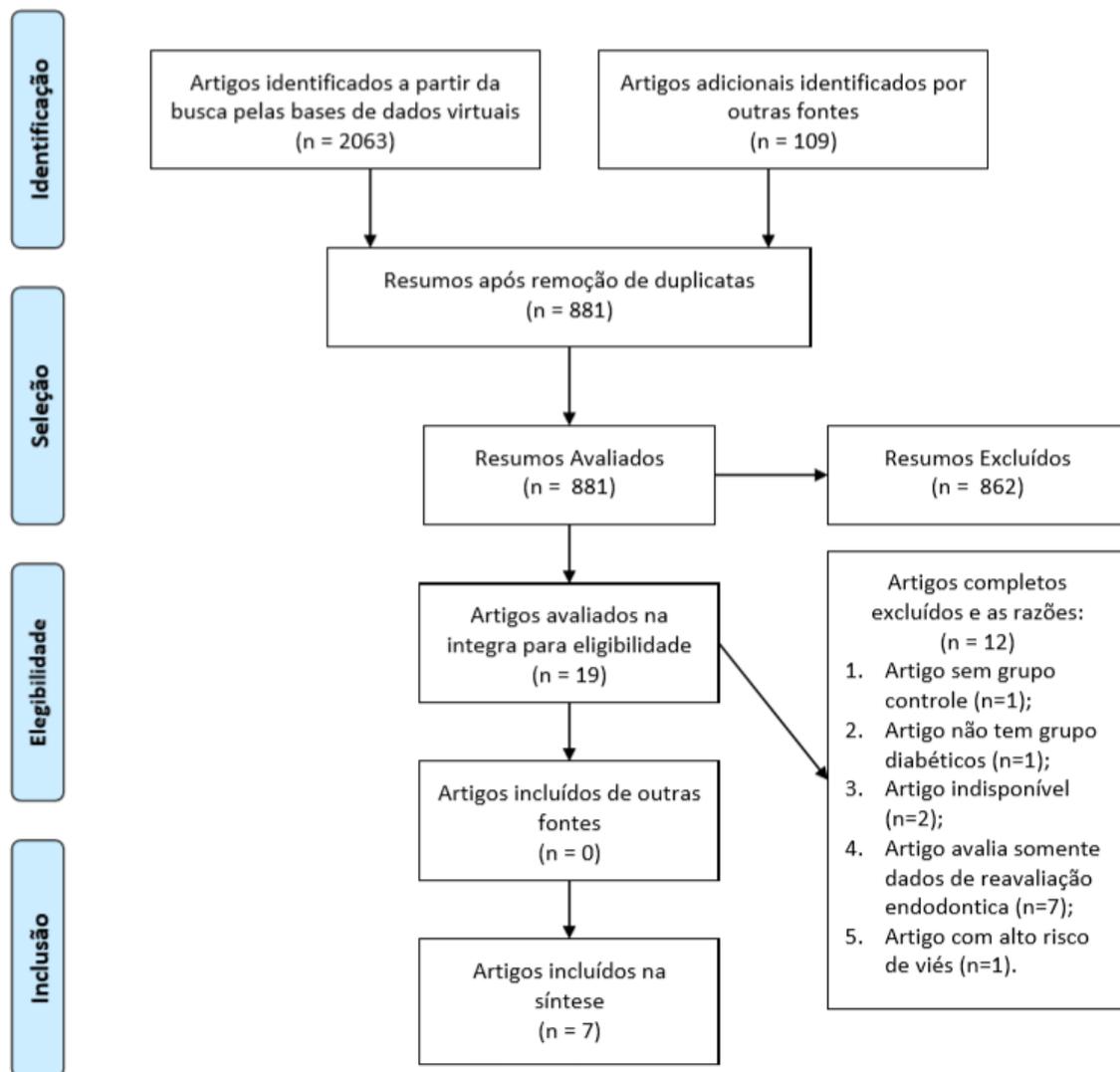


Figura 1: Fluxograma PRISMA com dados da seleção dos estudos.

Os artigos que foram selecionados para extração de dados trazem informações acerca dos seguintes agravos endodônticos: periodontite apical, dentes tratados endodonticamente e dentes tratados endodonticamente com periodontite apical. Os estudos conduziram a avaliação das condições endodônticas a partir de exame clínico, radiográfico ou uma combinação de ambos. Todos os artigos avaliam estes dados em indivíduos diabéticos em comparação com um grupo controle (Tabela 1).

Tabela 1: Características dos n=7 estudos que foram incluídos nas análises, incluindo Prevalência e Extensão dos agravos. Inclui observações e os desfechos estatisticamente significativos (p<0.05).

Autor, Ano, País	Gênero (DM)	Gênero (CT)	Amostra (DM)	Amostra (CT)	Glicose/Avulsão no sangüíneo	Idade (DM)	Idade (CT)	Tipo de Análise	Extensão (DM)	Extensão (CT)	Tota de Dentes (DM)	Tota de Dentes (CT)	Prevalência (DM)	Prevalência (CT)	Tipo de estudo	Desfecho (p<0.05)	Observações
Smith L., 2017, Jordânia	M:71 F: 74	M:75 F: 71	145	146	HbA1c >7% (descontrolado)	NR	NR	Radiográfica	AP: 409 ET: 130 ET/AP: 36	AP: 372 ET: 57 ET/AP: 11	3111	3127	NR	NR	Transversal	Há maior prevalência de ET e ET/AP em DM quando comparado ao CT, sendo p=0.001 (ET) e p=0.02 (ET/AP)	Estudo focado em investigar a ocorrência de AP e ET em DM (controle e descontrolado) comparado ao CT.
Segura-Egea J., 2005, Espanha	M:12 F: 20	M:16 F: 22	32	38	Glicemia em jejum entre 6.1 e 7.5g de glicose	63.1 (46 -74)	59.5 (46 -74)	Radiográfica	AP: 48 ET: 12 ET/AP: 10 ET/AP: 26	AP: 38 ET: 20 ET/AP: 12	692	966	AP: 22 ET: 10 AP/ET: 7	ET: 16	Transversal	Grupo DM tem maior prevalência de AP do que o grupo CT. Prevalência: DM/AP OR=2.2 C95%:1.1-4.4 p=0.01. Extensão: DM/AP OR=1.8 C95%:1.2-2.6 p=0.00	Estudo avalia a prevalência de AP e ET em grupo DM e CT. Somente AP tem resultados significativos, apesar de ET ter maiores níveis em DM.
Correia-Sousa J., 2015, Portugal	M:181 F: 240	NR	421	NR	NR	18-82 (41±16)	Radiográfica	AP: 253 ET: 632	AP: 250 ET: 450	10540	NR	NR	NR	Transversal	Há maior prevalência de DM/ET. DM/ET OR=1.44 C95%:1.02-2.04 p=0.04*	Estudo busca a associação entre AP/ET e fatores de risco gerais. Não há diferença clara entre os grupos de complicações. O número de pacientes com diabetes e controle.	
López-López J., 2011, Espanha	M:20 F: 30	M:22 F: 28	50	50	HbA1c >6.6 (DV/0.6)	44-83 (60.7±10.0)	36-79 (61.0±10.4)	Radiográfica	AP: 35	AP: 45	1086	1230	AP: 21 ET: 25 ET/AP: 16	ET: 35 ET/AP: 16	Transversal	Há maior prevalência e extensão de AP/ET e ET/AP em pacientes DM quando comparados a CT. OR=0.9 C95%: 0.65-1.15 p=0.00 DM/AP OR=2.47 C95%: 1.1-4.66 p=0.00 DM/ET OR=2.38 C95%: 1.2-5.6 p=0.00 DM/ET/AP OR=3.45 C95%: 1.2-9.75 p=0.01 DM/ET/AP OR=2.63 C95%: 1.1-7.6 p=0.02	Estudo compara AP, ET e ET/AP em DM comparado a CT. Estudo destaca condições endodônticas, mas não relate bem as características amostrais.
Fabiani H., 2005, Suíça	M:88 F: 92	M:37 F: 49	180	86	NR	Total 20-70	Clinica e radiográfica	AP: 489 ET: 254 AP/ET: 3860 (7)	AP: 108 ET: 804 ET/AP: 1284	3860	1366	AP: 109	AP: 43	Transversal	Há maior extensão de ET em mulheres com diabetes de longa duração comparado com mulheres saudáveis e com diabetes e mulheres com diabetes de curta duração. (p=0.01 e 17.3-24.32, respectivamente, p<0.01)	Estudo muito antigo. Há confusão acerca dos critérios de inclusão e tipo de DM. Por isso, alguns de Enoo não correspondem ao total relatado.	
Nabeta-Santos S., 2012, Brasil	M:12 F: 18	M:24 F: 36	30	60	NR	40-69 (53.3±8.2)	Radiográfica	AP: 59 ET: 46 ET/AP: 39	AP: 108 ET: 804 ET/AP: 1284	652	1366	AP: 24 ET: 23 ET/AP: 16	AP: 52 ET: 52 ET/AP: 33	Transversal	Encontro resultados significativos apenas na quantificação de dentes com AP em DM, quando comparado ao CT (tanto no total, quanto em dentes não tratados) p<0.05 (*) e p<0.05, respectivamente.	Estudo paralelo a DM/CT. Não relatou dados de ODDS Ratio. Considerou p=0.05 como significativo.	
De la Torre-Luna R., 2019, México	M:13 F: 47	M:16 F: 44	60	60	Pacientes pré diagnosticados.	28-69 (47.5±11.29)	Clinica e Radiográfica	NR	NR	NR	NR	AP: 25	AP: 19	Transversal	Não houve resultado significativo entre Grupos DM e CT quanto a AP.	De fato, principal associação de CT, com prevalência de AP em DM. Casos de 1:1. Não calcula ODDS Ratio. Encontro diferenças estatísticas entre DM com cáries e DM sem cáries.	

DM: Diabetes Mellitus; CT: grupo controle; M: homens; F: mulheres; AP: periodontite apical; ET: dentes tratados endodonticamente; NR: não relatado.

Os estudos forneceram dados acerca de prevalência e/ou extensão. Cinco artigos mostraram a porcentagem de indivíduos diabéticos e não diabéticos que tinham pelo menos um dente com uma das condições apresentadas: dentes endodonticamente tratados, periodontite apical e/ou dentes tratados com periodontite apical. Seis artigos mostram dados acerca do número de dentes acometidos pelas condições endodônticas previamente citadas em indivíduos diabéticos e indivíduos do grupo controle. A análise de risco de viés mostrou que os estudos de López-López *et al.*, Smadi L. e De la Torre-Luna *et al.*, tiveram baixo risco de viés. Os artigos de Falk *et al.* e Marotta *et al.*, tiveram risco moderado. E por fim, os estudos de Segura-Egea *et al.* e Correia-Sousa *et al.*, têm um alto risco de viés (Figura 2).

Study or Subgroup	Risk of Bias							
	A	B	C	D	E	F	G	H
Falk, H., 1989	+	+	+	+	+	+	+	+
Segura-Egea, J. J., 2005	-	-	+	+	+	+	+	+
López-López, J., 2011	+	+	+	+	+	+	+	+
Marotta, Patrícia S., 2012	+	+	+	+	+	+	+	+
Correia-Sousa, J., 2015	-	-	+	+	+	+	+	+
Smadi L., 2017	+	+	+	+	+	+	+	+
De la Torre-Luna R., 2020	+	+	+	+	+	+	+	+

+ Baixo Risco de Viés + Risco de Viés Incerto - Alto Risco de Viés

A. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?
 B. Were the study subjects and the setting described in detail?
 C. Was the exposure measured in a valid and reliable way?
 D. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?
 E. Were confounding factors identified?
 F. Were strategies to deal with confounding factors stated?
 G. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?
 H. Was appropriate statistical analysis used?

Figura 2: Análise do Risco de Viés utilizando a ferramenta do Instituto Joanna Briggs para estudos transversais.

2.3.2 Prevalência de Condições Endodônticas

A metanálise de prevalência de periodontite apical mostrou que indivíduos diabéticos são 1.82 vezes mais suscetíveis a ter periodontite apical do que os indivíduos não diabéticos; OR=1.82, CI 95% 1.08-3.07; $p=0.03$; $I^2=50\%$ (*random effect*) (Figura 3.A). As metanálises de prevalência de dentes tratados (Figura 3.B) e dentes tratados com periodontite apical (Figura 3.C) não foram estatisticamente significativas: OR=0.95, CI 95% 0.35-2.58; $p=0.92$, $I^2=68\%$; e OR=1.35, CI 95% 0.55-3.30; $p=0.51$, $I^2=58\%$; respectivamente.

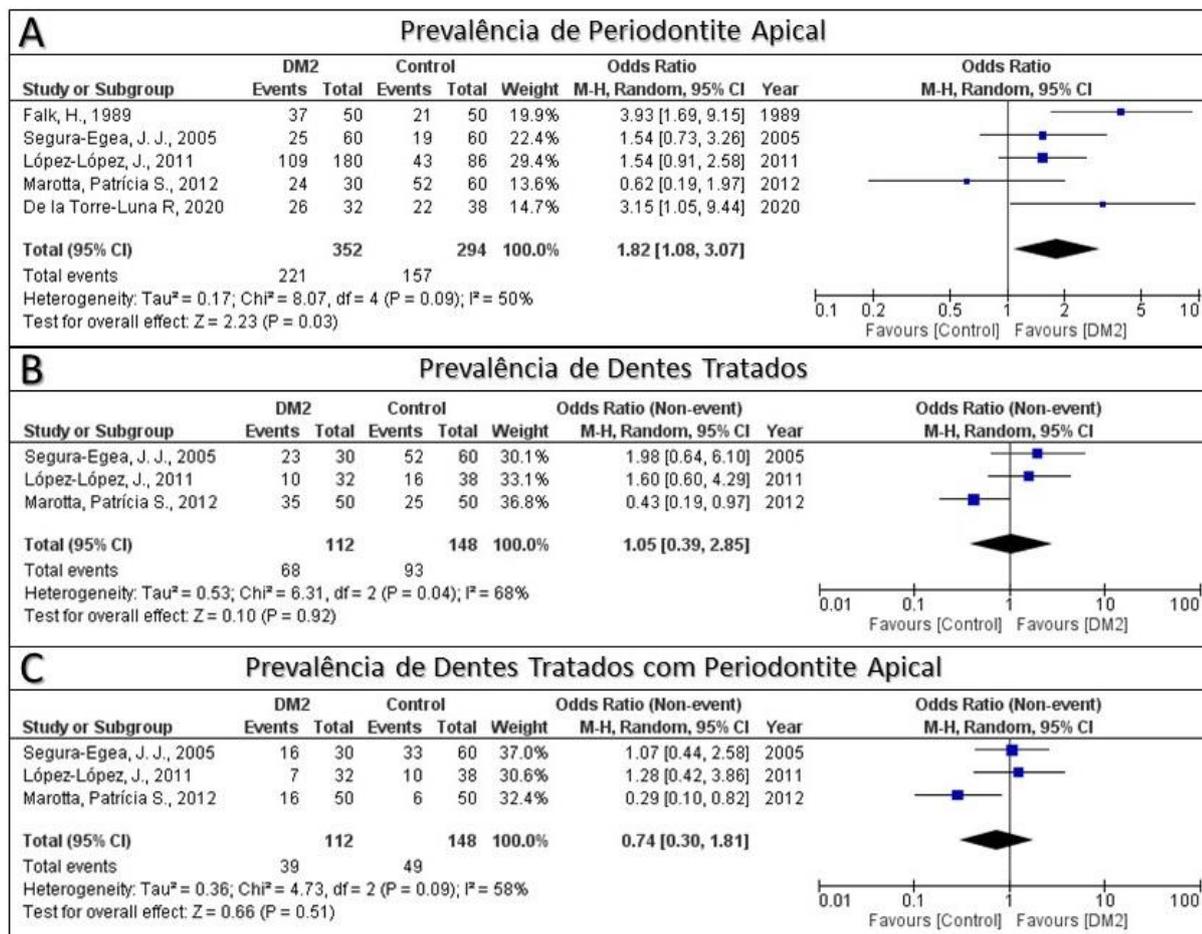


Figura 3: Metanálises dos estudos que analisavam a prevalência de problemas endodônticos, sendo Periodontite Apical (A), Dentes Tratados (B) e Dentes Tratados com Periodontite Apical (C).

Ao se tratar da extensão de periodontite apical, a metanálise mostrou que os dentes de indivíduos diabéticos têm 1.33 vezes mais chances de evoluir para periodontite apical do que os dentes de indivíduos não diabéticos; OR=1.33, CI 95% 1.06-1.67; $p=0.01$; $I^2=68\%$ (*random effect*) (Figura 4.A). As metanálise de extensão de dentes tratados (Figura 4.B) e dentes tratados com periodontite apical (Figura 4.C) não tiveram diferença estatisticamente significativa: OR=1.22, CI 95%, 0.77-1.91, $p=0.40$, $I^2= 88\%$; e OR=1.57, CI 95%, 0.75-3.30, $p=0.23$, $I^2=76\%$, respectivamente.

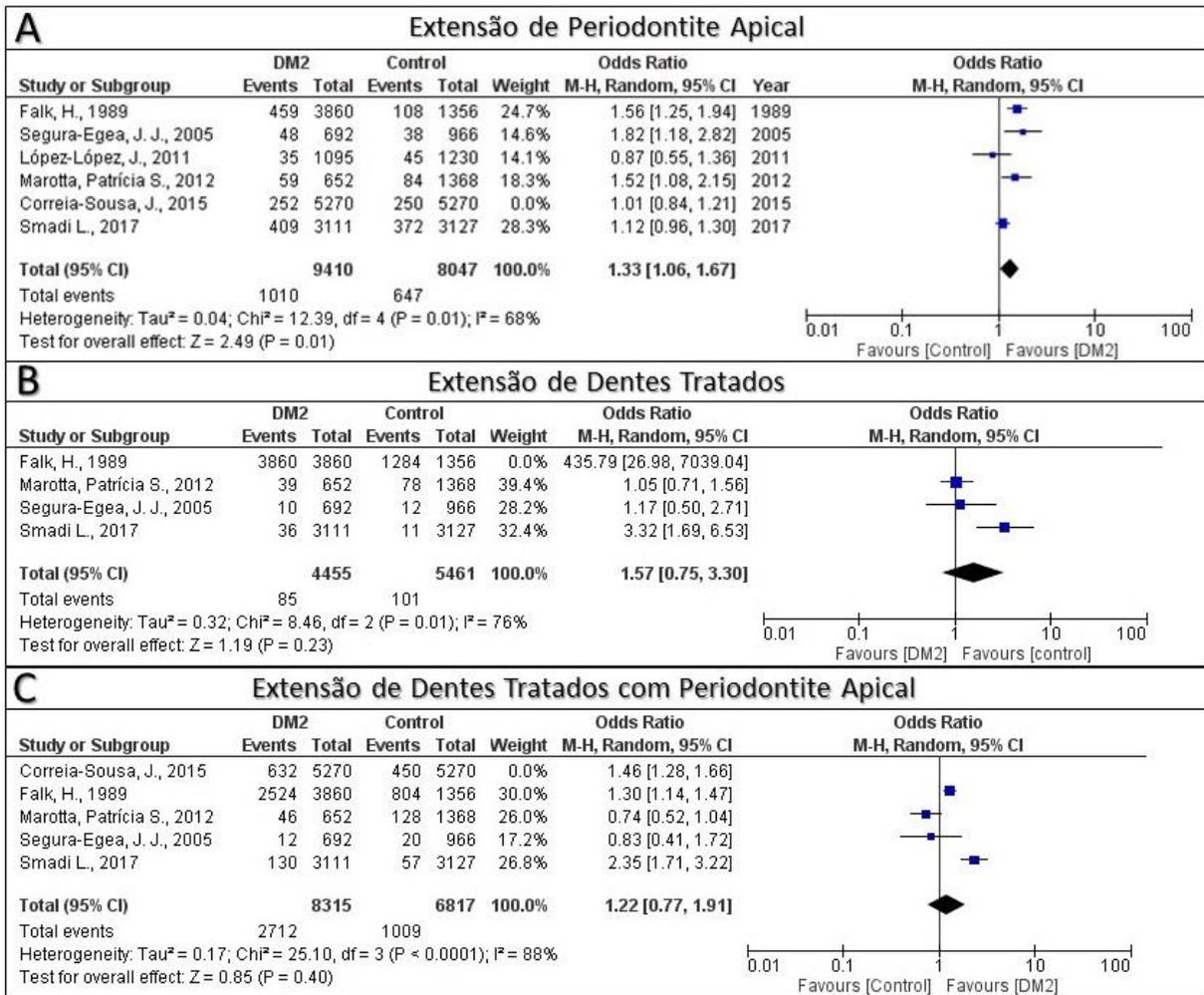


Figura 4: Metanálises dos estudos que analisavam a extensão de problemas endodônticos, sendo Periodontite Apical (A), Dentes Tratados (B) e Dentes Tratados com Periodontite Apical (C).

2.4 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com metanálises corrobora a hipótese de que os indivíduos diabéticos Tipo II são mais acometidos pela periodontite apical e têm maiores porcentagens de dentes com esta condição quando comparados aos indivíduos não diabéticos. Apesar desta revisão sistemática ter sido conduzida com o objetivo de avaliar quaisquer doenças endodônticas, os estudos elegíveis resultantes da busca nas bases de dados relatavam apenas três condições endodônticas: periodontite apical (AP), dentes tratados endodonticamente (ET) e dentes tratados endodonticamente com periodontite apical (ETAP) (16, 26, 28-32).

Durante a realização das buscas nas bases de dados e seleção de artigos, foram encontradas n=7 revisões sistemáticas com temas similares (24, 25, 27, 33-36). As revisões sistemáticas com metanálises publicadas até o momento relacionando doenças endodônticas ou periodontite apical e Diabetes Mellitus têm falhas principalmente relacionadas a comparação de dados heterogêneos, a metodologia e à ausência de análises clínicas (24, 25, 33-36). Algumas destas revisões sistemáticas não seguiram um protocolo rígido de busca e seleção de artigos, como o PRISMA (25, 37). Além disso, as metanálises foram realizadas com dados heterogêneos que não poderiam ser comparados (24, 38). Por exemplo, há comparações de estudos que avaliaram o desenvolvimento de periodontite apical somente em pacientes que já haviam realizado tratamento endodôntico (25, 33, 37), com outros estudos epidemiológicos que avaliaram a prevalência total de dentes endodonticamente tratados com periodontite apical de uma população (34). A presente revisão sistemática com metanálises seguiu rigorosamente o *checklist* PRISMA, tem registro aprovado no PROSPERO, oferece seis metanálises de prevalência e extensão de 3 diferentes condições endodônticas (AP, ET e ETAP), critérios de elegibilidade bem delimitados e análise de dados bem definida.

As metanálises de extensão e prevalência de periodontite apical, realizadas neste estudo, constataram que os indivíduos diabéticos são mais suscetíveis a ter periodontite apical do que os pacientes não diabéticos, dados que corroboram outros artigos que chegaram a mesma conclusão (27, 33, 36). Para se obter qualquer resultado significativo acerca de dentes tratados com ou sem periodontite apical associada, é necessário que sejam publicados mais artigos com grupo controle, maior amostra e dados mais consistentes. A maior parte dos estudos elegíveis para esta

revisão sistemática obteve dados significativos apenas na condição de periodontite apical (29, 32), desconsiderando outras condições como número de dentes endodonticamente tratados, necrose pulpar ou pulpite irreversível.

O estudo de Smadi L., avaliou a associação entre as doenças endodônticas em pacientes diabéticos controlados e descontrolados, em relação aos pacientes não diabéticos. Neste estudo, foi encontrada uma diferença estatística de indivíduos DM em comparação ao controle quanto a dentes tratados, principalmente quando o controle glicêmico está desregulado (26). Um outro estudo encontrou valores de média de dentes tratados maiores em DM, quando comparado aos não diabéticos, apesar de não haver diferença estatística. A periodontite apical foi um parâmetro que mostrou diferença estatística entre os grupos neste estudo, tanto em prevalência quanto em extensão (28). Um outro estudo realizado em Portugal avaliou a prevalência de doenças endodônticas em pacientes com fatores de risco associados. Apesar de a DM não ser o desfecho principal, este estudo mostrou que há maior chances de os indivíduos DM terem dentes endodonticamente tratados (29). Lopez-Lopez em 2011 publicaram um estudo, que diferentemente de vários outros, mostra que o grupo DM tem maior prevalência e extensão de AP, ET e ET/AP. O estudo é muito importante por trazer conclusões baseadas em resultados significativos (30). Um dos estudos foi publicado em 1989 na Suécia (16). Apesar de ser um estudo antigo, ele foi muito inovador em sua data de publicação, por ser um dos primeiros que associa as doenças endodônticas e a Diabetes Mellitus. Este estudo demonstra que as revisões sistemáticas com restrição de data, podem deixar de incluir estudos que trazem informações relevantes. A conclusão deste estudo é que as mulheres diabéticas de longa duração têm maior extensão de dentes endodonticamente tratados, quando comparado a mulheres diabéticas de curta duração ou mulheres não diabéticas (16). O único estudo brasileiro incluído nesta revisão sistemática obteve resultados significativos em relação a quantidade de dentes com periodontite apical em DM, quando comparado ao grupo CT (31). O estudo mais recente que foi incluído nesta revisão sistemática, avaliou a associação entre periodontite apical e a *Candida Albicans* em indivíduos diabéticos quando comparados aos não diabéticos. Apesar de não ter encontrado resultados significativos em relação a doença endodôntica, o estudo abre portas para que outros possam avaliar condições endodônticas em indivíduos diabéticos, correlacionando com a presença de infecções fúngicas (32).

A idade da amostra é um dado altamente desigual entre os estudos, dificultando alguns tipos de análise e comparações. Um dos estudos tem a idade de sua amostra entre 18-82 (41 ± 16) anos (29), enquanto um outro artigo descreve a idade da amostra entre 41-70 ($58,3 \pm 8$) (31). É ideal que haja um protocolo mais específico ou um critério de inclusão mais rigoroso acerca da seleção da amostra quando se trata de indivíduos diabéticos. Um dos critérios mais adequados poderia ser a inclusão de pacientes dentro a faixa de idade adulta segundo a OMS. Entretanto, é compreensível que estudos que ocorrem em hospitais ou clínicas públicas tenham o público alvo como uma amostra de conveniência, desta forma, o estudo inclui pacientes que procuram o serviço ou que estão sob tratamento odontológico naquele local.

Apenas um estudo relata amostra similar de pacientes do sexo masculino e feminino (26), todos os outros relatam que a amostra contém mais pacientes do sexo feminino. Este dado condiz com o levantamento epidemiológico do Ministério da Saúde do Brasil, que mostra que as mulheres são mais conscientes acerca de sua própria saúde, quando comparado com os homens, e por isso, buscam o serviço de saúde com maior frequência (39). Conseqüentemente, a expectativa de vida das mulheres é maior que a dos homens, segundo a OMS (40). Assim, é necessário conscientizar a população de que saúde bucal é certamente parte da saúde sistêmica, sendo que estas são dependentes e totalmente relacionadas entre si (41).

Os dados a respeito das condições endodônticas da amostra são registrados de forma heterogênea, tornando complexa a realização de uma síntese ou comparação dos resultados entre os artigos selecionados. Alguns dos artigos oferecem os dados de problemas endodônticos em forma de porcentagem, outros citam a média de dentes acometidos (28, 30-32), havendo estudos que relatam a porcentagem de pacientes que possuem a condição endodôntica em pelo menos um dente (16, 26, 28, 30, 31), entre outros problemas de extração de dados que os avaliadores encontraram. Para a condução das metanálises deste artigo, todos os dados foram convertidos numericamente para a quantidade de pessoas e quantidade de dentes acometidos para uma das condições endodônticas supracitadas AP, ET ou ET/AP. Alguns dos estudos foram muito importantes por mostrarem que os pacientes com controle glicêmico ruim ou os mais descontrolados, possuem maior média de doenças endodônticas, quando comparados aos controlados ou não diabéticos (28, 29, 31).

Apesar de todo o rigor técnico aplicado a esta revisão sistemática, ela contém limitações intrínsecas ao tipo de estudo. Uma limitação desta revisão sistemática é que a maioria dos estudos elegíveis para a revisão sistemática continha indivíduos sistemicamente saudáveis, indivíduos não diabéticos, indivíduos diabéticos Tipo I, indivíduos diabéticos Tipo II, indivíduos pré-diabéticos, diabéticos de longa duração, diabéticos de curta duração e/ou indivíduos diabéticos não controlados. Estes diferentes grupos demonstram a heterogeneidade de protocolos dos critérios de elegibilidade dos estudos avaliados. Para as sínteses quantitativa e qualitativa, os dados dos indivíduos diabéticos Tipo II foram reunidos e convertidos para que a discussão fosse possível. Outra fragilidade foi que dos estudos selecionados, a maioria não especifica como foi realizado o diagnóstico médico de Diabetes Mellitus dessa amostra (29, 31), entretanto, eles sugerem que houve um diagnóstico médico anterior a seleção da amostra (16, 32). Outros artigos especificam o nível de hemoglobina glicada ou glicemia em jejum das amostras para definir a qual grupo cada paciente pertencia (26, 28, 30).

Esta revisão sistemática com metanálises inova ao ser capaz de reunir dados transversais acerca dos problemas endodônticos de indivíduos diabéticos Tipo II, sem que fosse necessário incluir dados de acompanhamento pós intervenção, o que tornariam os dados duvidosos. A metodologia bem delineada, crítica e rigorosa faz com que estes resultados sejam confiáveis e passíveis de serem reproduzidos. As evidências desta revisão sistemática com metanálises tem as mesmas limitações dos estudos transversais: viés de prevalência, ausência de continuidade, excesso de fatores confundidores, incerteza de causalidade e confusão de fatores. Entretanto, este estudo é necessário devido a absoluta carência de revisões sistemáticas acerca da prevalência e extensão de problemas endodônticos em indivíduos diabéticos, contendo uma metodologia rigorosa. Além disso, a significância clínica que estes resultados apresentam são muito importantes, já que pode auxiliar o clínico no diagnóstico, plano de tratamento e prognóstico do indivíduo diabético que apresenta doenças endodônticas.

2.5 CONCLUSÕES

Os resultados mostraram a maior prevalência e extensão de periodontite apical em indivíduos diabéticos do Tipo II quando comparado aos indivíduos não diabéticos. A análise qualitativa mostrou que os acometimentos endodônticos em indivíduos diabéticos descontrolados são mais graves quando comparados a indivíduos sistemicamente saudáveis ou aos indivíduos diabéticos controlados. Desta forma, é possível afirmar que indivíduos portadores da Diabetes Mellitus Tipo II têm maior propensão a ter problemas endodônticos, principalmente em casos onde a Diabetes está descontrolada.

2.6 CHECKLIST PRISMA

Section/topic	#	Checklist item	Page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	25
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	25
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	26
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	27
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed, and, if available, provide registration information including registration number.	28
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics and report characteristics used as criteria for eligibility, giving rationale.	28
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	29
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	29
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	29-30
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	29-30
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	28
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	30
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	30-31
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	31

Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	30
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	-
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	31
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	33
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	34
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	35-36
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	34-35
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	34
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	-
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	37
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	38-39
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	38
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

2.7 REFERÊNCIAS

1. WHO. World Health Organization, Global Health and Aging, Hum. Serv. 2011.
2. Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):57.
3. Zghebi SS, Steinke DT, Carr MJ, Rutter MK, Emsley RA, Ashcroft DM. Examining trends in type 2 diabetes incidence, prevalence and mortality in the UK between 2004 and 2014. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1537-45.
4. Liljestrang JM, Mantyla P, Paju S, Buhlin K, Kopra KAE, Persson GR, et al. Association of Endodontic Lesions with Coronary Artery Disease. *Journal of Dental Research*. 2016;95(12):1358-65.
5. Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, McGuire DK, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1407-18.
6. Verhulst MJL, Loos BG, Gerdes VEA, Teeuw WJ. Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:56.
7. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Vinas M, Lopez-Lopez J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*. 2017;22(5):E586-E94.
8. Cao R, Li Q, Wu Q, Yao M, Chen Y, Zhou H. Effect of non-surgical periodontal therapy on glycemic control of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):176.
9. Kumar M, Mishra L, Mohanty R, Nayak R. "Diabetes and gum disease: the diabolic duo". *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8(4):255-8.
10. Munjal A, Jain Y, Kote S, Krishnan V, Fahim R, Metha SS, et al. A study on the change in HbA1c levels before and after non-surgical periodontal therapy in type-2 diabetes mellitus in generalized periodontitis. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(4):1326-9.
11. Jain A, Gupta J, Bansal D, Sood S, Gupta S. Effect of scaling and root planing as monotherapy on glycemic control in patients of Type 2 diabetes with chronic periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Indian Soc Periodontol*. 2019;23(4):303-10.
12. Hasuike A, Iguchi S, Suzuki D, Kawano E, Sato S. Systematic review and assessment of systematic reviews examining the effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with diabetes. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(2):e167-e76.
13. Almusawi MA, Gosadi I, Abidia R, Almasawi M, Khan HA. Potential risk factors for dental caries in Type 2 diabetic patients. *Int J Dent Hyg*. 2018;16(4):467-75.

14. Sano T, Matsuura T, Ozaki K, Narama I. Dental Caries and Caries-Related Periodontitis in Type 2 Diabetic Mice. *Veterinary Pathology*. 2011;48(2):506-12.
15. Hintao J, Teanpaisan R, Chongsuvivatwong V, Ratarasan C, Dahlen G. The microbiological profiles of saliva, supragingival and subgingival plaque and dental caries in adults with and without type 2 diabetes mellitus. *Oral Microbiol Immunol*. 2007;22(3):175-81.
16. Falk H, Hugoson A, Thorstensson H. Number of teeth, prevalence of caries and periapical lesions in insulin-dependent diabetics. *Scand J Dent Res*. 1989;97(3):198-206.
17. Lima AKAd. Diabetes Mellitus and poor glycemic control increase the occurrence of coronal and root caries: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*. 2020.
18. Chorzewski M, Orywal K, Sierpiska T, Golebiewska M. Salivary protective factors in patients suffering from decompensated type 2 diabetes. *Adv Med Sci*. 2017;62(2):211-5.
19. Carramolino-Cuéllar E, Lauritano D, Silvestre FJ, Carinci F, Lucchese A, Silvestre-Rangil J. Salivary flow and xerostomia in patients with type 2 diabetes. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(5):526-30.
20. Jawed M, Khan RN, Shahid SM, Azhar A. Protective effects of salivary factors in dental caries in diabetic patients of Pakistan. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:947304.
21. Segura-Egea JJ, Cabanillas-Balsera D, Jimenez-Sanchez MC, Martin-Gonzalez J. Endodontics and diabetes: association versus causation. *International Endodontic Journal*. 2019;52(6):790-802.
22. Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Goncalves JF, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *International Endodontic Journal*. 2013;46(8):700-9.
23. Cintra LTA, Estrela C, Azuma MM, Queiroz Í OA, Kawai T, Gomes-Filho JE. Endodontic medicine: interrelationships among apical periodontitis, systemic disorders, and tissue responses of dental materials. *Braz Oral Res*. 2018;32(suppl 1):e68.
24. Nagendrababu V, Segura-Egea JJ, Fouad AF, Pulikkotil SJ, Dummer PMH. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review. *Int Endod J*. 2020;53(4):455-66.
25. Cabanillas-Balsera D, Martín-González J, Montero-Miralles P, Sánchez-Domínguez B, Jiménez-Sánchez MC, Segura-Egea JJ. Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *Int Endod J*. 2019;52(3):297-306.

26. Smadi L. Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in Patients with Type II Diabetes Mellitus: Comparative Cross-sectional Survey. *J Contemp Dent Pract.* 2017;18(5):358-62.
27. Pérez-Losada FL, Estrugo-Devesa A, Castellanos-Cosano L, Segura-Egea JJ, López-López J, Velasco-Ortega E. Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(2).
28. Segura-Egea JJ, Jimenez-Pinzon A, Rios-Santos JV, Velasco-Ortega E, Cisneros-Cabello R, Poyato-Ferrera M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. *International Endodontic Journal.* 2005;38(8):564-9.
29. Correia-Sousa J, Madureira AR, Carualho MF, Teles AM, Pina-Vaz I. Apical periodontitis and related risk factors: Cross-sectional study. *Revista Portuguesa De Estomatologia Medicina Dentaria E Cirurgia Maxilofacial.* 2015;56(4):226-32.
30. Lopez-Lopez J, Jane-Salas E, Estrugo-Devesa A, Velasco-Ortega E, Martín-Gonzalez J, Segura-Egea JJ. Periapical and Endodontic Status of Type 2 Diabetic Patients in Catalonia, Spain: A Cross-sectional Study. *Journal of Endodontics.* 2011;37(5):598-601.
31. Marotta PS, Fontes TV, Armada L, Lima KC, Rocas IN, Siqueira JE. Type 2 Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis and Endodontic Treatment in an Adult Brazilian Population. *Journal of Endodontics.* 2012;38(3):297-300.
32. De la Torre-Luna R, Domínguez-Pérez RA, Guillén-Nepita AL, Ayala-Herrera JL, Martínez-Martínez RE, Romero-Ayala ME, et al. Prevalence of *Candida albicans* in primary endodontic infections associated with a higher frequency of apical periodontitis in type two diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(1):131-8.
33. Segura-Egea JJ, Cabanillas-Balsera D, Jiménez-Sánchez MC, Martín-González J. Endodontics and diabetes: association versus causation. *Int Endod J.* 2019;52(6):790-802.
34. Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. *J Endod.* 2017;43(4):514-9.
35. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D, Fouad AF, Velasco-Ortega E, López-López J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2016;20(6):1133-41.
36. Khalighinejad N, Aminoshariae MR, Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between Systemic Diseases and Apical Periodontitis. *Journal of Endodontics.* 2016;42(10):1427-34.

37. Aminoshariae A, Kulild JC, Mickel A, Fouad AF. Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*. 2017;43(4):514-9.
38. Cabanillas-Balsera D, Martin-Gonzalez J, Montero-Miralles P, Sanchez-Dominguez B, Jimenez-Sanchez MC, Segura-Egea JJ. Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*. 2019;52(3):297-306.
39. Ministério da Saúde. Levantamento Epidemiológico. [press release]. 2017.
40. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. 2019.
41. Nazir MA, Izhar F, Akhtar K, Almas K. Dentists' awareness about the link between oral and systemic health. *J Family Community Med*. 2019;26(3):206-12.

CAPÍTULO 3

DIABETES MELLITUS, DOENÇAS ENDODÔNTICAS E PARÂMETROS SALIVARES: UM ESTUDO TRANSVERSAL

ARTIGO BASEADO EM NORMAS DA REVISTA

“BRAZILIAN ORAL RESEARCH”

3. CAPÍTULO 3 – DIABETES MELLITUS, MANIFESTAÇÕES ENDODÔNTICAS E PARÂMETROS SALIVARES: UM ESTUDO TRANSVERSAL

RESUMO

Introdução: A Diabetes Mellitus Tipo II é caracterizada pela hiperglicemia crônica, sendo causada pela diminuição progressiva de secreção de insulina e pela incapacidade parcial das células de absorverem este hormônio. A OMS classifica como a 6^o maior causa de morte no mundo. Nenhum estudo até o momento foi capaz de reunir e comparar dados acerca de problemas pulpares e periapicais, a partir de diagnóstico clínico e radiográfico. **Objetivos:** Avaliar a associação entre problemas endodônticos, parâmetros salivares e fatores sistêmicos em indivíduos diabéticos, como um estudo piloto realizado com indivíduos diabéticos Tipo II do Hospital Universitário de Brasília (HUB). **Métodos:** A amostra foi composta por 37 pacientes do Hospital Universitário de Brasília. O Grupo Controle foi composto por 16 pacientes (7 homens e 9 mulheres) e o Grupo Diabetes foi composto por 21 pacientes (7 homens e 14 mulheres). Os pacientes foram submetidos a exames clínicos e radiografias intraorais para diagnóstico endodôntico. Foram conduzidos exames salivares de glicose, amilase, pH e capacidade tampão. Os exames sanguíneos realizados em laboratório de análises clínicas foram o hemograma completo, hemoglobina glicada e glicemia. Para análise quantitativa dos dados salivares, sanguíneos e endodônticos de três grupos (DM, DMH e CT) foi utilizado o teste estatístico *Kruskal-Wallis*. Quando a análise era realizada entre grupo DM e CT apenas, foi utilizado o teste de *U* de *Mann-Whitney*. O *ODDs Ratio* e *Prevalence Ratio* foram conduzidos para calcular a razão das chances de problemas endodônticos em indivíduos diabéticos. O Coeficiente de Correlação de Spearman foi utilizado para encontrar a relação entre todos os parâmetros avaliados. **Resultados:** A prevalência e extensão de problemas endodônticos foi maior em pacientes do grupo DM quando comparado ao grupo CT, 95.23%/12.12% e 62.50%/7.11%, respectivamente OR=6.60 95%CI 1.39-31.28 p=0.01 e OR=1.70 95%CI 1.11-2.61 p=0.01. O *Prevalence Ratio* confirmou a maior prevalência de problemas endodônticos em indivíduos diabéticos PR=3.06 95%CI 1.13-8;29 p=0.02. A correlação de *Spearman* demonstrou que existe uma relação diretamente proporcional tanto entre a quantidade de pulpite e a Diabetes Mellitus, quanto de necrose pulpar com periodontite apical e a Diabetes (p<0.05). A glicose

salivar mostrou ter uma correlação proporcional com os parâmetros sistêmicos, além de ser o único exame salivar que mostrou diferença estatística entre os grupos ($p < 0.05$). **Conclusões:** Indivíduos diabéticos são mais suscetíveis a problemas endodônticos quando comparados a indivíduos não diabéticos, sendo que a glicose salivar juntamente com exames sanguíneos podem ser muito importantes neste diagnóstico. Este estudo foi de grande importância para estabelecer os parâmetros ideais para uma avaliação futura com um número maior de pacientes.

Palavras-Chave: Endodontia; Saliva; Diabetes Mellitus.

3.1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica, progressiva e complexa que compreende distúrbios metabólicos e que tem como característica predominante a hiperglicemia crônica (1, 2). A DM pode se manifestar como: Tipo I, Tipo II, DM gestacional e Pré-Diabetes (3). O DM Tipo II (DMT2) acontece quando há perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina (4). Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a doença como sendo a 6ª maior causa de morte no mundo e um dos maiores problemas em saúde pública (2). Além de manifestações sistêmicas, a DMT2 tem manifestações orais relevantes que podem ser prejudiciais à saúde do paciente: maior prevalência da doença cárie, candidose oral, doença periodontal, xerostomia, hipossalivação, síndrome da ardência bucal, queilite angular, entre outras (5, 6). As diferenças salivares nos indivíduos diabéticos parecem ter relação com alterações microvasculares, excesso de glicose na circulação, neuropatias autonômicas, desequilíbrios hormonais e sistema imune (7, 8). Entretanto, há uma lacuna na literatura no que diz respeito a relação entre a parâmetros salivares em indivíduos diabéticos e doenças endodônticas.

A DMT2 pode afetar a saliva não só em relação ao fluxo, mas também em diversos outros fatores relativos à sua produção e composição (9, 10). Tudo isso parece resultar em diferentes níveis de parâmetros salivares que já são bem estabelecidos em indivíduos não diabéticos (pH, capacidade tampão, fluxo salivar, amilase salivar, glicose salivar) (11). Alguns deles podem afetar diretamente a microbiota bucal do paciente, gerando maior incidência de cáries dentárias e doenças periodontais e, concomitantemente, doenças do endodonto (12, 13). Nos últimos anos, estudos no contexto endodôntico têm demonstrado que há uma maior prevalência de patologias da polpa dentária e lesões periapicais em indivíduos com diabetes não controlada (14). Os problemas endodônticos em indivíduos diabéticos estão relacionados com 3 principais aspectos: degradação mais rápida e agressiva da polpa, menor retenção de dentes tratados e maior prevalência de periodontite apical (14, 15). Entretanto, a literatura atual faz pouca ou nenhuma associação entre estes fatores e os aspectos salivares nesta população tão crescente no mundo.

Os estudos publicados até o momento costumam se restringir a avaliação de dentes tratados e periapicopatias, já que são passíveis de diagnóstico somente

radiográfico. Sendo assim, é necessária a condução de um estudo transversal que seja capaz de reunir dados acerca de problemas pulpares e periapicais, a partir de diagnóstico clínico e também radiográfico. Os objetivos deste estudo transversal foram avaliar a prevalência e a extensão de doenças endodônticas em indivíduos portadores de Diabetes Mellitus Tipo II do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e a relação entre esta condição e os parâmetros salivares destes indivíduos.

3.2 METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP/FS) da Universidade de Brasília (Nº 46609515.7.0000.0030) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este estudo seguiu um rígido *checklist* da iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE). Dentre os pacientes em tratamento no Projeto Diabetes do Hospital Universitário de Brasília (HUB), foram selecionados 52 pacientes para esta pesquisa, dos quais foram divididos em 3 diferentes grupos: Diabéticos Tipo II (DM), Diabéticos Tipo II com hipossalivação severa (DMH) e indivíduos não diabéticos (CT). Os indivíduos diabéticos possuíam um diagnóstico prévio realizado por médico endocrinologista com base nos critérios da OMS. Além disso, os pacientes que pudessem ter condições confundidoras foram excluídos: hipertensos, fumantes, grávidas ou portadores de outras condições sistêmicas. A amostra total contou com 52 indivíduos, sendo 18 do sexo masculino e 34 do sexo feminino, tendo como média de idade 49.18 ± 10.50 (Figura 1).

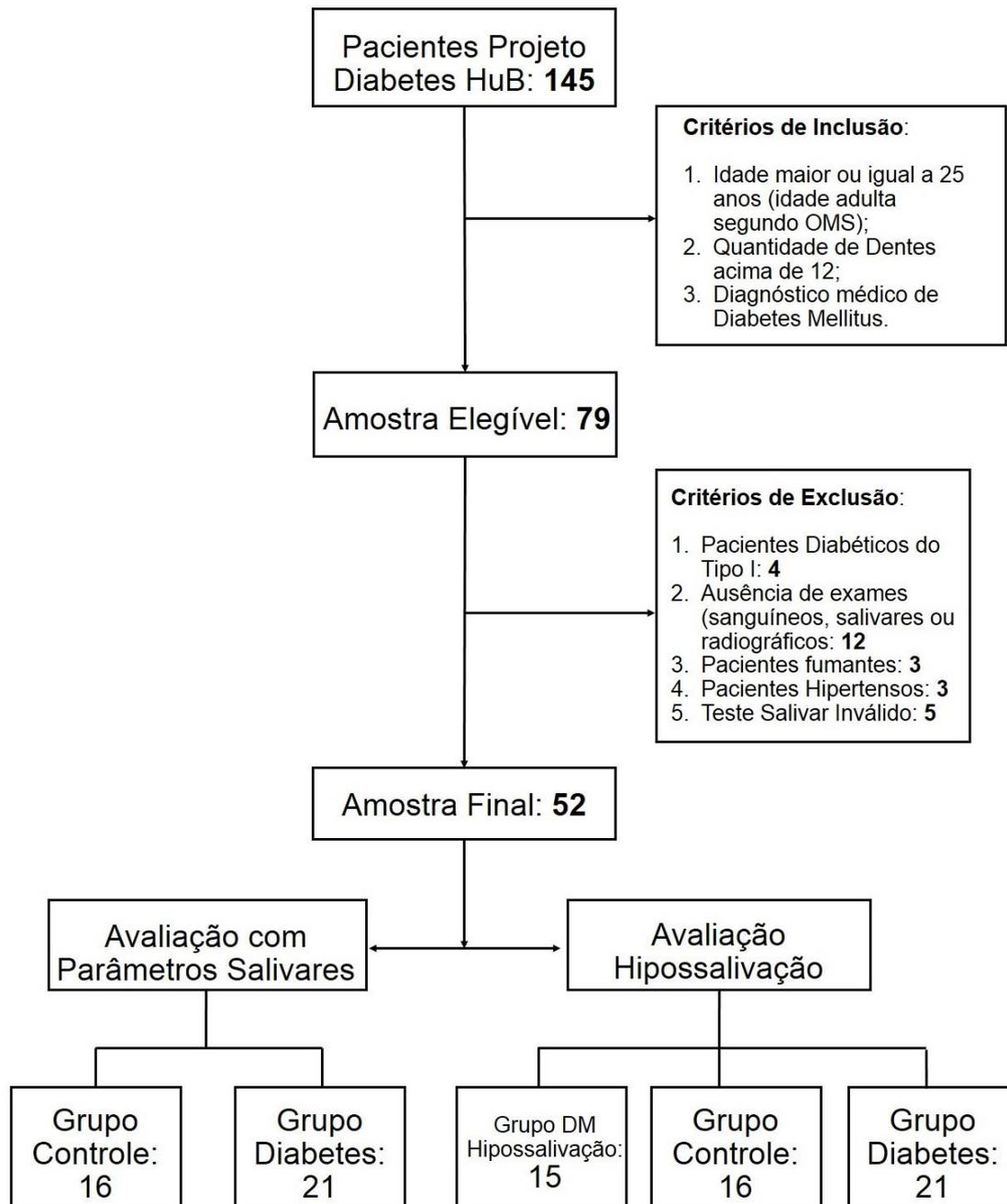


Figura 1: Fluxograma mostrando a seleção dos pacientes da amostra.

Os pacientes selecionados foram submetidos ao exame clínico odontológico para avaliar as possíveis alterações bucais, como condição periodontal, lesões de cárie, pulpites, necroses, cistos e abscessos. Todos os pacientes passaram por uma triagem composta por: anamnese, exame clínico, exames radiográficos, periograma e odontograma. Após esta fase, os pacientes foram destinados aos grupos mais pertinentes a cada diagnóstico: DM ou CT. Os exames complementares para coleta

de dados sistêmicos foram realizados em laboratório de análises clínicas credenciado (Laboratório Sabin, qualquer filial do Distrito Federal, Brasil). Os exames requisitados foram especificamente: hemograma completo, HbA1c e glicemia em jejum.

Para complementar a avaliação das condições endodônticas, foram realizadas radiografias panorâmicas e radiografias periapicais. Os problemas endodônticos avaliados e quantificados foram: Pulpite Irreversível (PI), Necrose Pulpar Sem Periodontite Apical (NPSP), Necrose Pulpar com Periodontite Apical (NPAP) e Dentes Tratados Endodonticamente (ET). Importante ressaltar que todas as avaliações clínicas e radiográficas foram realizadas por cirurgiões-dentistas calibrados de cada área específica.

3.2.1 Coleta de Saliva

Antes de iniciar qualquer intervenção clínica, todos os pacientes da amostra tiveram sua saliva coletada para análise de pH, capacidade tampão, amilase e glicose salivar. Dentre os pacientes do Grupo DM, 15 indivíduos apresentaram uma condição severa de hipossalivação que impossibilitou qualquer tipo de análise salivar. Estes pacientes foram destinados ao Grupo DMH. A coleta foi realizada por uma profissional técnica com experiência em coleta de saliva. Era requisitado ao paciente que viesse em jejum de, no mínimo, 2 horas. Em um espaço reservado, o paciente deveria sentar-se com a coluna ereta e ambos os pés no chão durante a coleta de saliva. A primeira coleta era feita sem estimulação (ST), nesta o paciente deveria deixar a saliva escorrer no pote coletor até atingir a marca de 3mL em um tempo máximo de 15 minutos. A segunda coleta era feita de forma a obter a saliva estimulada (SE), sendo que o paciente deveria mastigar um pedaço de dique de borracha estéril por 1 minuto, e então deixar a saliva escorrer no pote coletor durante 5 minutos.

3.2.2 Avaliação do Potencial Hidrogeniônico (pH) e Capacidade Tampão

Para a mensuração do pH, uma fita indicadora de pH (*MColorpHast Merck Supelco, Darmstadt, Alemanha*) era colocada dentro do frasco contendo a SE durante o tempo de 1 minuto. Em seguida, era feita a comparação visual das colorações obtidas com a escala de cores de referência descrita na embalagem da fita indicadora. Para a mensuração da capacidade tampão, 1mL de SE era retirada do frasco coletor

e transferida para outro recipiente plástico identificado, utilizando uma pipeta analítica. Em seguida, eram adicionados ao novo frasco 3mL de ácido clorídrico PA 37% [0,005M] (*Dinâmica, Indaiatuba, São Paulo, Brasil*), a fita indicadora de capacidade tampão (*MColorpHast Merck Supelco, Darmstadt, Alemanha*) era inserida no recipiente. Seguindo as informações do fabricante, após 2 minutos era realizada a comparação visual da escala de cores obtida com a escala de referência presente na embalagem da fita indicadora.

3.2.3 Avaliação da Amilase Salivar

Foi utilizado o teste de identificação de amilase em fluídos corporais (*Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil*), de forma adaptada para identificação em saliva. Isso porque o teste original identifica a amilase em fluídos que contém uma quantidade muito menor desta enzima. Após a centrifugação da ST por 1 min a 20.000rpm, o sobrenadante era transferido para um novo tubo, onde eram adicionados 3987 μ L de solução de NaCl 0.85% (300x diluído). A seguir, 13 μ L da saliva era adicionada e homogeneizada na solução. Então, 50 μ L do substrato 1 (amido 0.4g/L+tampão fosfato pH 7.0 e estabilizador) era adicionado e incubado em banho-maria a 37°C durante 2 minutos. Eram adicionados 2 μ L de amostra nos tubos teste, que eram incubados em banho-maria a 37°C durante 7 minutos e 30 segundos. A quantidade de 50 μ L do reagente de cor e 400 μ L de H₂O destilada foram adicionadas aos tubos padrão e teste. As amostras eram adicionadas em duplicatas em placas de 96 poços e as absorbâncias eram determinadas em uma leitura de 660nm (35).

3.2.4 Avaliação da Glicose Salivar

Parte da ST era separada em um tubo *ependorf* com estabilizador de glicose *Glistab* e era utilizado o teste de glicose *liquiform* para quantificação da glicose salivar, ambos do mesmo fornecedor comercial (*Labtest Diagnóstica S.A., Lagoa Santa, Minas Gerais, Brasil*). Após centrifugação e transferência do sobrenadante para outro tubo *ependorf*, era adicionado nos tubos teste 500 μ L do reagente 1 e 150 μ L da amostra de ST. O reagente 1 é composto por: tampão fosfato 30mmol/L, pH 7.5; fenol >1mmol/L; glicose oxidase >12500 U/L; peroxidase >800 U/L; 4-aminoantipirina

290 μ mol/L; azida sódica 7.5mmol/L; e surfactantes. Em seguida, a solução dos tubos era homogeneizada, permitindo a visualização de diferentes tons de rosa. Então, os tubos eram incubados em banho-maria a 37°C durante 10 minutos. As soluções eram adicionadas em duplicatas na placa de 96 poços e a absorbância era determinada em 505nm (36).

3.2.5 Análise de Dados

Todos os dados obtidos foram registrados e arquivados em planilhas eletrônicas no Microsoft Office Excel (*Microsoft Office Excel, v.16.0 2019*). Posteriormente, foram feitas as análises estatísticas. Inicialmente, foi calculada a razão de chances e razão de prevalência, *ODDs Ratio* e *Prevalence Ratio*, para avaliar as chances de prevalência e extensão de doenças da polpa e periápice no Grupo DM e CT. A normalidade dos dados quantitativos obtidos foi verificada por meio do teste *Shapiro-Wilk*, nenhuma das variáveis apresentou normalidade. Todos os dados relacionados as características, exames sanguíneos e diagnóstico endodôntico dos Grupos DM, DMH e CT foram avaliados com o Teste de *Kruskal-Wallis*. Para a comparação dos parâmetros salivares do Grupo DM e CT foi utilizado o Teste U de *Mann-Whitney*. Para comparação entre os três grupos quanto ao gênero foi utilizado o Teste Exato de *Fischer*. Foi obtido um Coeficiente de Correlação de *Spearman* a partir do cruzamento de todos os dados obtidos. Foi realizado o cálculo amostral e também o poder do estudo para os dois principais desfechos: prevalência e extensão de doenças endodônticas.

3.3 RESULTADOS

3.3.1 Seleção da Amostra

Os Pacientes selecionados neste estudo foram classificados em três grupos: DM, DMH e CT. O grupo de indivíduos portadores de Diabetes Mellitus Tipo II foi composto por 21 pacientes, sendo 7 homens e 14 mulheres, com média de idade de 52.30 ± 8.82 . Os indivíduos diabéticos com hipossalivação severa tiveram seu grupo composto por 15 pessoas, sendo 4 do sexo masculino e 11 do sexo feminino, com idade média de 54.47 ± 5.96 . O grupo controle foi composto por 16 pessoas não diabéticas e sem quaisquer outras doenças sistêmicas, sendo 7 do sexo masculino e 9 do sexo feminino, com idade média de 40.13 ± 10.46 anos. A média com desvio padrão do total de dentes por paciente dos grupos DM, DMH e CT foi de 22.10 ± 5.40 , 21.53 ± 4.76 e 27.25 ± 4.02 , respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1: Características clínicas e sociodemográficas dos grupos Diabetes Mellitus Tipo II, Diabetes Mellitus Tipo II com hipossalivação severa e Controle.

	DM	DMH	CT	Valor de p
Amostra	21	15	16	
Sexo (F)	14	11	9	p>0.05
Sexo (M)	7	4	7	
Idade (média)	52.30 ± 8.82	54.47 ± 5.96	$40.13 \pm 10.46^*$	p<0.05*
Média de Dentes (por paciente)	22.10 ± 5.40	21.53 ± 4.76	$27.25 \pm 4.02^*$	p<0.05*
Total de Dentes Avaliados	464	323	436	
HbA1c (média)	8.76 ± 2.00	8.63 ± 1.83	$5.09 \pm 0.32^*$	p<0.05*
Glicemia (média)	201.90 ± 92.29	169.80 ± 58.65	$88.25 \pm 9.70^*$	p<0.05*

*p<0.05

3.3.2 Parâmetros Salivares

Os parâmetros salivares mensurados após a coleta de saliva dos pacientes dos grupos DM e CT foram glicose salivar, amilase salivar, pH e capacidade tampão. Todos os dados foram computados em uma tabela da qual foi gerado um gráfico de média, desvio padrão e valor de p do Teste U de *Mann-Whitney* (Gráfico 1).

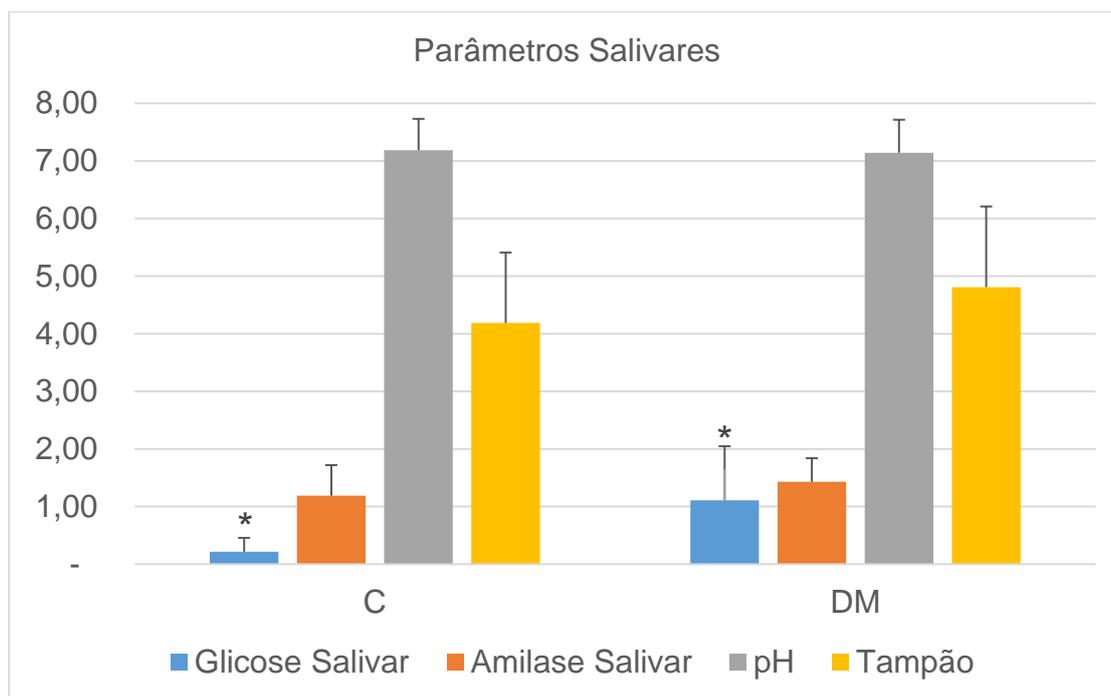


Gráfico 1: Média, desvio padrão e valor de p para cada um dos exames salivares de Glicose (* $p < 0,05$), Amilase (valor dividido por 10000), pH e Capacidade Tampão.

3.3.3 Prevalência e Extensão de Doenças Endodônticas

A prevalência de pessoas com pelo menos um acometimento endodôntico nos grupos DM, DMH e CT foi de 20 (95.23%), 13 (86.66%) e 10 (62.5%), respectivamente $OR=6.60$ $95\%CI$ 1.39-31.28 $p=0.01$. O *Prevalence Ratio* mostrou que o indivíduo diabético tem 3.06 mais chances de ter dentes acometidos por problemas endodônticos $PR=3.06$ $95\%CI$ 1.13-8;29 $p=0.02$. A Tabela 2 mostra a extensão de dentes acometidos por cada uma das doenças endodônticas avaliadas: dentes endodonticamente tratados (ET), pulpite irreversível (PI), necrose pulpar sem periodontite apical (NPSP) e necrose pulpar com periodontite apical (NPAP). Foram

analisados um total de 1223 dentes na amostra da pesquisa, sendo 436 dentes no Grupo DM, 323 no Grupo DMH e 464 no Grupo CT. Os indivíduos não diabéticos obtiveram a menor porcentagem de dentes com problemas endodônticos 7.11%, sendo que esta porcentagem sobe para 12.12% no grupo DM, OR=1.70 95%CI 1.11-2.61 p=0.01. No que diz respeito a prevalência de doenças endodônticas em indivíduos diabéticos Tipo II, o estudo mostrou uma força de evidencia de 93%, quando para a análise de extensão, a força de estudo decresce para 11%

Tabela 3: Média, desvio padrão e porcentagem de dentes acometidos por doenças endodônticas. Pulpite irreversível (PI), necrose pulpar sem periodontite apical (NPSP), necrose pulpar com periodontite apical (NPAP), dentes com tratamento de canal já realizado (ET), total de problemas endodônticos por grupo (PE).

	DM	DMH	CT	Valor de p
PI	0.48±0.68	0.40±0.51	0±0*	p = 0.01*
NPSP	0.71±1.62	0.93±0.88	0±0*	p = 0.00*
NPAP	0.43±0.60	0.40±0.63	0.06±0.25	p = 0.08
ET	1.81±1.89	0.73±0.80	1.88±2.28	p = 0.16
PE	2.90±2.05	2.00±1.36	1.94±2.29	p = 0.16
Doenças Endodônticas/Num. Dentes	12.12%	10.37%	7.11%	p = 0.09
Doenças Endodônticas/Num. Indivíduos	95.23%	86.66%	62.50%*	p = 0.01*

*p<0.05

3.3.4 Correlação entre Doenças Endodônticas, Diabetes Mellitus, Parâmetros Sistêmicos e Salivares

O Coeficiente de Correlação de *Spearman* mostrou uma relação positiva e forte entre Diabetes Mellitus Tipo II e hipossalivação severa (r=0.84; p<0.05). Foi constatada uma correlação positiva e moderada entre a Diabetes Mellitus Tipo II e os seguintes fatores: idade (r=0.53; p<0.05), pulpite irreversível (r=0.46; p<0.05) e glicose Salivar (r=0.64; p<0.05). O total de dentes presentes em boca obteve uma correlação moderada e NPSP obtiveram uma correlação positiva e moderada (r=0.41; p<0.05).

O nível de Hemoglobina Glicada demonstrou uma correlação fraca e positiva com as seguintes doenças endodônticas: pulpite Irreversível ($r=0.36$; $p<0.05$), NPSP ($r=0.39$; $p<0.05$), porcentagem de dentes com doenças endodônticas ($r=0.38$; $p<0.05$) e total de dentes com doenças endodônticas ($r=0.33$; $p<0.05$). A glicose salivar mostrou uma correlação moderada com os parâmetros sistêmicos como hemoglobina glicada ($r=0.56$; $p<0.05$) e glicemia ($r=0.44$; $p<0.05$) (Tabela 4).

Tabela 4: Coeficiente de Correlação de *Spearman* entre doenças endodônticas, parâmetros sistêmicos e salivares. As condições avaliadas foram pulpite irreversível (PI), necrose pulpar sem periodontite apical (NPSP), necrose pulpar com periodontite apical, dentes acometidos por doenças endodônticas (PE), Diabetes Mellitus Tipo II (DM2), hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia (Gli) e glicose salivar (GS).

	PI	NPSP	NPAP	PE	PE (%)	Total de Dentes	DM2	HbA1c	Gli	GS
Hipossalivação	0.16	0.41*	0.1	-0.05	0.02	-0.25	0.84*	0.33*	0.26	-
DM2	0.46*	0.38*	0.37*	0.3	0.36*	-0.49*	1	0.86*	0.78*	0.64*
HbA1c	0.36*	0.39*	0.32	0.33*	0.38*	-0.43*	0.86*	1	0.79*	0.56*
Gli	0.17	0.35*	0.14	0.11	0.2	-0.54*	0.78*	0.79*	1	0.44*
* $p<0.05$										

3.4 DISCUSSÃO

Os diagnósticos clínicos e radiográficos demonstraram que existe maior prevalência de doenças endodônticas em indivíduos diabéticos quando comparados aos indivíduos sem diabetes ($p < 0.05$). Os indivíduos diabéticos parecem ter 12 vezes mais chances de ter algum problema endodôntico em pelo menos um dente da boca, sendo que 95.23% do grupo DM foi acometido por pelo menos um agravo (OR=1.70 95%CI 1.11-2.61 $p=0.01$). Além disso, existe uma correlação positiva entre a Diabetes Mellitus Tipo II e a porcentagem de doenças endodônticas, PI, NSAP e NPAP. O nível de hemoglobina glicada também tem uma correlação positiva com a porcentagem de doenças endodônticas. O que confirma que o indivíduo diabético descontrolado tem uma maior prevalência de doenças endodônticas, já que o controle glicêmico ruim pode ter influência negativa na saúde pulpar. A alta prevalência de doenças endodônticas em pacientes diabéticos mostrou ser um dado com alta força de evidência, já que o estudo obteve uma força de 93%. Para que a extensão de doenças endodônticas fosse considerada uma evidência forte, a amostra teria que ser mais próxima de 374 pacientes para que a força do estudo fosse maior que 11%.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos DM e CT no que diz respeito a amilase salivar, pH e capacidade tampão ($p > 0.05$). Outros estudos mostram que a relação entre o nível destes exames e o controle glicêmico ainda não é tão bem evidenciado a ponto de se obter resultados conclusivos ou correlações fortes com fatores sistêmicos (16-18). A Glicose Salivar apresenta diferença estatística entre os grupos ($p < 0.05$), além disso, o coeficiente de correlação mostrou que existe uma relação positiva e forte entre este parâmetro salivar e a glicemia, hemoglobina glicada e a Diabetes Mellitus Tipo II. Desta forma, é possível afirmar que a glicose salivar pode ser um método diagnóstico complementar em diversas situações onde há suspeita da doença (19, 20).

Pelo fato de 15 indivíduos diabéticos não terem saliva suficiente para avaliação dos parâmetros salivares, foi criado o Grupo DMH para análise e comparação de parâmetros endodônticos e sistêmicos. Após o diagnóstico de hipossalivação severa, os pacientes estão sendo submetidos ao tratamento de estimulação salivar no Projeto Diabetes do Hospital Universitário de Brasília, local onde foi desenvolvido o seguinte trabalho. A hipossalivação severa mostrou uma correlação forte e positiva em relação a Diabetes Mellitus Tipo II, além de também ter mostrado uma correlação positiva com

NPSP e hemoglobina glicada. Estes resultados confirmam que o indivíduo diabético tem maior chance de desenvolver uma condição de hipossalivação severa, principalmente quando não controlado (9, 21).

Apesar de a coleta de dados acerca das diversas condições endodônticas e pulpares neste estudo terem sido simples e efetivas, a maioria dos outros estudos da literatura opta por avaliar somente a condição de periodontite apical, e em alguns casos os dentes tratados endodonticamente também entram na análise (22-24). A opção se deve provavelmente ao fato de os pesquisadores se limitarem aos exames radiográficos para conduzir as pesquisas, já que estes exames complementares são rápidos e simples de serem realizados. Entretanto, é preciso ressaltar que os exames radiográficos são complementares ao exame clínico, o que torna os resultados destes estudos duvidosos.

Alguns estudos relatam que os indivíduos diabéticos têm maior insucesso de dentes endodonticamente tratados quando comparados aos indivíduos não diabéticos, o que provoca uma maior prevalência de extração desses dentes (15, 25). Quando estes pacientes têm um pior controle glicêmico, a proporção de dentes extraídos parece ser ainda maior (26). O presente estudo confirmou que a média de dentes dos indivíduos diabéticos é menor do que os indivíduos não diabéticos ($p < 0.05$), sendo que existe uma correlação negativa, moderada e estatisticamente significativa entre o total de dentes e os parâmetros sistêmicos: Diabetes Mellitus Tipo II, glicemia e hemoglobina glicada. Esse dado confirma que os indivíduos diabéticos têm uma média menor de dentes em boca, principalmente quando o controle glicêmico é ruim (25, 27).

A hipossalivação em indivíduos diabéticos acontece quando há um fluxo abaixo do considerado normal, o que pode tornar qualquer análise salivar muito complexa ou até impossível (9). Esse dado pode ser confirmado em alguns estudos que relatam problemas em relação ao fluxo salivar e a xerostomia na população de diabéticos (21). O que afeta não só a saúde bucal, mas também pode ser considerado uma limitação, já que as análises advindas deste estudo avaliam somente pacientes que tem fluxo salivar suficiente para os exames. As evidências confirmam uma alta prevalência de xerostomia em indivíduos diabéticos, entretanto alguns estudos mostram resultados inconclusivos acerca da hipossalivação nestes indivíduos (28, 29). Nesta pesquisa, foi encontrada uma correlação positiva forte entre a Diabetes Mellitus Tipo II e a

hipossalivação severa. O Coeficiente de Correlação de *Spearman* ($p < 0.05$) também confirmou que há uma relação inversamente proporcional do total de dentes em boca com a hemoglobina glicada e glicemia. Este resultado é confirmado por diversos estudos que sugerem que os indivíduos diabéticos, principalmente quando não controlados, tem maior prevalência de dentes extraídos (25).

Os estudos de Indira *et al.*, e Abd-elraheem *et al.*, avaliaram a relação da amilase salivar e glicose salivar e a Diabetes Mellitus Tipo II (17, 30). Ambos os estudos encontraram diferença estatística significativa entre os Grupos DM e CT em relação a glicose salivar, além de encontrarem também uma correlação positiva entre este exame e os parâmetros sistêmicos. Entretanto, apenas o segundo estudo encontrou diferença estatística no que diz respeito à amilase salivar, não tendo encontrado uma correlação estatisticamente significativa (30). Outros estudos relatam dados de correlação inconclusivos em relação a amilase salivar e a DM (16, 18). No presente estudo, não foi encontrada diferença estatística ou correlação da amilase salivar com a DM.

Os estudos que investigam a relação da capacidade tampão e a DM normalmente se limitam a análise em indivíduos diabéticos Tipo I (31, 32). Estes estudos encontraram uma diferença estatística entre os grupos DM1 e CT, entretanto é necessário que mais estudos que avaliem este parâmetro em comparação com indivíduos diabéticos Tipo II sejam publicados. O presente estudo não encontrou diferenças estatísticas entre os Grupos DM e CT em relação a capacidade tampão. O único dado que teve uma correlação estatisticamente significativa com o tampão foi a NPAP, sendo que esta correlação foi positiva e fraca ($r=0.33$).

O pH salivar é relatado em alguns dos estudos como mais ácido em indivíduos diabéticos, o que contribui com o aumento de lesões cariosas, já que o ambiente ácido é mais propício para as bactérias cariogênicas desenvolverem lesões (33, 34). Este estudo transversal não encontrou diferenças estatísticas entre os grupos em relação ao pH salivar, nem mesmo uma correlação foi encontrada com qualquer um dos parâmetros endodônticos ou salivares. Desta forma, é necessário que sejam publicados estudos com maiores amostras para que seja constada qualquer diferença estatística.

Os dados contemplados neste estudo transversal são de extrema importância clínica, já que comprovam que os pacientes diabéticos apresentam maior taxa de problemas pulpares de fase inicial, quando comparados aos problemas de diagnóstico tardio. Sendo assim, é necessário que mais estudos com este objetivo sejam conduzidos, já que a literatura costuma se restringir ao diagnóstico radiográfico de problemas endodônticos tardios. Mesmo tendo um número amostral reduzido, a força do estudo demonstra que o nível de prevalência de doenças endodônticas em pacientes diabéticos deste estudo é um dado confiável. A extensão de doenças endodônticas nesta população precisa ainda de uma amostra maior para que a evidência deste estudo tenha uma força confiável. É importante ressaltar que este estudo foi interrompido devido à pandemia do COVID-19, desta forma, uma maior coleta de dados se tornou inviável. Alguns parâmetros como a normalidade dos dados e a diferença estatística entre a população da amostra devem ser considerados durante a tomada de decisão clínica baseada neste artigo transversal. Devido ao número amostral reduzido, este estudo é indicado como um piloto para futuros estudos.

3.5 CONCLUSÕES

Este estudo comprova que os indivíduos diabéticos têm maior susceptibilidade a apresentar problemas endodônticos quando comparado aos indivíduos não diabéticos. Além disso, há uma correlação entre a doença Diabetes Mellitus Tipo II e a porcentagem de dentes com doenças endodônticas, sendo que esta tem correlação com o controle glicêmico dos indivíduos. Dentre os exames salivares laboratoriais, somente a glicose salivar tem uma boa correlação com os exames sanguíneos de diagnóstico da doença DM. Sendo assim, é possível afirmar que parece existir uma associação entre o nível de hemoglobina glicada, o nível de glicose salivar e a prevalência de problemas endodônticos em indivíduos diabéticos. Torna-se necessário uma continuidade deste trabalho piloto para que a amostra tenha maior quantidade de indivíduos, e desta forma, uma força de evidência maior em relação a extensão de doenças endodônticas.

3.6 CHECKLIST STROBE

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cross-sectional studies*

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

3.7 REFERÊNCIAS

1. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochem Biophys*. 2015;73(1):181-5.
2. WHO. World Health Organization, Global Health and Aging, Hum. Serv. 2011.
3. Htay T, Soe K, Lopez-Perez A, Doan AH, Romagosa MA, Aung K. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(6):45.
4. Zghebi SS, Steinke DT, Carr MJ, Rutter MK, Emsley RA, Ashcroft DM. Examining trends in type 2 diabetes incidence, prevalence and mortality in the UK between 2004 and 2014. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(11):1537-45.
5. Marinoski J, Bokor-Bratic M, Mitic I, Cankovic M. Oral mucosa and salivary findings in non-diabetic patients with chronic kidney disease. *Arch Oral Biol*. 2019;102:205-11.
6. Leite RS, Marlow NM, Fernandes JK, Hermayer K. Oral health and type 2 diabetes. *Am J Med Sci*. 2013;345(4):271-3.
7. Mozaffari HR, Sharifi R, Raygani AV, Sadeghi M, Nikray S, Naseri R. Salivary Profile in Adult Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Case-control Study. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(2):190-4.
8. Marín Martínez L, Molino Pagán D, López Jornet P. Trace Elements in Saliva as Markers of Type 2 Diabetes Mellitus. *Biol Trace Elem Res*. 2018;186(2):354-60.
9. Carramolino-Cuéllar E, Lauritano D, Silvestre FJ, Carinci F, Lucchese A, Silvestre-Rangil J. Salivary flow and xerostomia in patients with type 2 diabetes. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(5):526-30.
10. Shirzaiy M, Heidari F, Dalirsani Z, Dehghan J. Estimation of salivary sodium, potassium, calcium, phosphorus and urea in type II diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2015;9(4):332-6.
11. Reuterving CO, Reuterving G, Hägg E, Ericson T. Salivary flow rate and salivary glucose concentration in patients with diabetes mellitus influence of severity of diabetes. *Diabete Metab*. 1987;13(4):457-62.
12. Goodson JM, Hartman ML, Shi P, Hasturk H, Yaskell T, Vargas J, et al. The salivary microbiome is altered in the presence of a high salivary glucose concentration. *PLoS One*. 2017;12(3):e0170437.
13. Kheirmand Parizi M, Akbari H, Malek-Mohamadi M, Kakoei S. Association of salivary levels of immunoglobulin-a and amylase with oral-dental manifestations in patients with controlled and non-controlled type 2 diabetes. *BMC Oral Health*. 2019;19(1):175.

14. Lima SMF, Grisi DC, Kogawa EM, Franco OL, Peixoto VC, Goncalves JF, et al. Diabetes mellitus and inflammatory pulpal and periapical disease: a review. *International Endodontic Journal*. 2013;46(8):700-9.
15. Cabanillas-Balsera D, Martin-Gonzalez J, Montero-Miralles P, Sanchez-Dominguez B, Jimenez-Sanchez MC, Segura-Egea JJ. Association between diabetes and nonretention of root filled teeth: a systematic review and meta-analysis. *International Endodontic Journal*. 2019;52(3):297-306.
16. Tiongco REG, Arceo ES, Rivera NS, Flake CCD, Policarpio AR. Estimation of salivary glucose, amylase, calcium, and phosphorus among non-diabetics and diabetics: Potential identification of non-invasive diagnostic markers. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2601-5.
17. Indira M, Chandrashekar P, Kattappagari KK, Chandra LP, Chitturi RT, Bv RR. Evaluation of salivary glucose, amylase, and total protein in Type 2 diabetes mellitus patients. *Indian J Dent Res*. 2015;26(3):271-5.
18. Malathi L, Masthan KM, Balachander N, Babu NA, Rajesh E. Estimation of salivary amylase in diabetic patients and saliva as a diagnostic tool in early diabetic patients. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(11):2634-6.
19. Fares S, Said MSM, Ibrahim W, Amin TT, Saad NES. Accuracy of salivary glucose assessment in diagnosis of diabetes and prediabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1543-7.
20. Mishra N, Trivedi A, Gajdhar SK, Bhagwat H, Khutwad GK, Mall PE, et al. Correlation of Blood Glucose Levels, Salivary Glucose Levels and Oral Colony Forming Units of *Candida albicans* in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *J Contemp Dent Pract*. 2019;20(4):494-8.
21. López-Pintor RM, Casañas E, González-Serrano J, Serrano J, Ramírez L, de Arriba L, et al. Xerostomia, Hyposalivation, and Salivary Flow in Diabetes Patients. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4372852.
22. Nagendrababu V, Segura-Egea JJ, Fouad AF, Pulikkotil SJ, Dummer PMH. Association between diabetes and the outcome of root canal treatment in adults: an umbrella review. *Int Endod J*. 2020;53(4):455-66.
23. Pérez-Losada FL, Estrugo-Devesa A, Castellanos-Cosano L, Segura-Egea JJ, López-López J, Velasco-Ortega E. Apical Periodontitis and Diabetes Mellitus Type 2: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2).
24. Segura-Egea JJ, Martín-González J, Cabanillas-Balsera D, Fouad AF, Velasco-Ortega E, López-López J. Association between diabetes and the prevalence of radiolucent periapical lesions in root-filled teeth: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2016;20(6):1133-41.

25. Wang CH, Chueh LH, Chen SC, Feng YC, Hsiao CK, Chiang CP. Impact of Diabetes Mellitus, Hypertension, and Coronary Artery Disease on Tooth Extraction after Nonsurgical Endodontic Treatment. *Journal of Endodontics*. 2011;37(1):1-5.
26. Dhoum S, Laslami K, Rouggani F, El Ouazzani A, Jabri M. Endo-Perio Lesion and Uncontrolled Diabetes. *Case Reports in Dentistry*. 2018.
27. Mindiola MJ, Mickel AK, Sami C, Jones JJ, Lalumandier JA, Nelson SS. Endodontic treatment in an American Indian population: A 10-year retrospective study. *Journal of Endodontics*. 2006;32(9):828-32.
28. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Vinas M, Lopez-Lopez J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*. 2017;22(5):E586-E94.
29. Ivanovski K, Naumovski V, Kostadinova M, Pesevska S, Drijanska K, Filipce V. Xerostomia and salivary levels of glucose and urea in patients with diabetes. *Prilozi*. 2012;33(2):219-29.
30. Abd-Elraheem SE, El Saeed AM, Mansour HH. Salivary changes in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 2:S637-s41.
31. Dubey S, Saha S, Tripathi AM, Bhattacharya P, Dhinsa K, Arora D. A comparative evaluation of dental caries status and salivary properties of children aged 5-14 years undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia, type I diabetes mellitus, and asthma - In vivo. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2018;36(3):283-9.
32. Saes Busato IM, Antoni CC, Calcagnotto T, Ignácio SA, Azevedo-Alanis LR. Salivary flow rate, buffer capacity, and urea concentration in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(12):1359-63.
33. Seethalakshmi C, Reddy RC, Asifa N, Prabhu S. Correlation of Salivary pH, Incidence of Dental Caries and Periodontal Status in Diabetes Mellitus Patients: A Cross-sectional Study. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(3):Zc12-4.
34. Jawed M, Khan RN, Shahid SM, Azhar A. Protective effects of salivary factors in dental caries in diabetic patients of Pakistan. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:947304.
35. R.D. MCNAIR, JOHN G. HEEMSTRA, HENRY SHARTON, JEROME M. WHITE. Iodometric Measurement of Amylase (Caraway), *Standard Methods of Clinical Chemistry*, Elsevier, Volume 6, 1970, Pages 183-188.
36. hu SY, Cheung P. Experience with Boehringer Mannheim GOD/PAP (Trinder) glucose reagent kit on Autoanalyser I and SMA 12/60 systems. *Clinical Biochemistry*. 1978 Aug;11(4):187-189. DOI: 10.1016/s0009-9120(78)90519-2.

4 CAPÍTULO 4

4.1 DISCUSSÃO GERAL

Diversos estudos publicaram dados consistentes acerca da associação entre AP e DM (53-55), sendo que a metanálise do presente estudo demonstrou que existe uma maior suscetibilidade de prevalência e também extensão de AP em indivíduos diabéticos do Tipo II. Os dados referentes ao estudo transversal mostraram que existe diferença entre os grupos DM e CT quanto as condições de lesão periapical em NP. Esse dado é relevante clinicamente, não só para a avaliação pós tratamento endodôntico, mas também para a avaliação inicial e o prognóstico daquele dente. Cabanillas-Balsera *et al*, publicaram um estudo relatando a maior prevalência de extrações dentárias de dentes tratados em indivíduos diabéticos quando comparado ao grupo controle (34). Todos estes dados sugerem para o clínico que caso um indivíduo diabético necessite de tratamento endodôntico, a possibilidade de insucesso, lesões periapicais ou necessidade de extração serão muito maiores (56).

No estudo transversal desta dissertação foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre DM e porcentagem de doenças endodônticas, PI, NPSP, NPAP e o total de dentes. Mesmo o nível desta correlação ter sido fraca e moderada, respectivamente, este dado aponta a necessidade de serem realizados mais estudos que avaliem a associação de endodontia com DM a partir de análises clínicas de condições pulpareas que não sejam apenas AP e ET. Os dados do estudo mostraram uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos DM, DMH e CT quanto às condições de PI, e NPSP. Um dos dados que não teve diferença estatística entre os grupos foi a prevalência de ET, sendo que este dado condiz com a ausência de diferença estatística das metanálises de dentes tratados desta dissertação. O estudo de Falk *et al.*, foi pioneiro na análise desta associação em amostra humana, sendo que este estudo também não encontra diferença estatística para ET entre os grupos (18).

A associação entre a Diabetes Mellitus e a endodontia, apesar de pouco evidenciada, tem uma relação forte com diversos fatores sistêmicos principalmente no que diz respeito a deficiência da circulação periférica, a baixa resposta imunológica contra patógenos e a dificuldade de neoformação óssea após o processo de reabsorção (22, 29). Quando a polpa dentária sofre um dano, seja ele bacteriano ou

traumático, há uma dificuldade do sistema imune de enviar células de defesa ou se quer, de receber o sinal necessário (57). Esta lentidão do sistema imune, devido à pouca circulação sanguínea, faz com que a passagem da condição de pulpíte para necrose seja muito mais rápida (58, 59). Caso a invasão bacteriana seja composta por bactérias anaeróbias, o processo de necrose se torna ainda mais rápido e mais difícil de ser combatido (22). A medida que esta infecção se transporta até o periápice dentário, acontece um processo de perda óssea que se torna muito pior, em relação ao paciente não diabético. As células osteoblásticas tem maior dificuldade de neoformação óssea, o que faz com que as lesões periapicais em indivíduos diabéticos sejam maiores, mais frequentes e com pior prognóstico (55, 60, 61).

Apesar da associação entre os problemas de origem endodôntica e a Diabetes Mellitus ter um mecanismo bem claro, as publicações acerca do assunto parecem destacar apenas a periodontite apical (AP) como fator mais prevalente (55, 62, 63). A maior parte dos artigos encontrados para a metanálise, avaliam apenas esta condição, talvez por se tornar uma pesquisa menos complexa por ser possível de ser realizada utilizando apenas radiografias (53, 64-67). A segunda condição mais estudada nestas pesquisas é a prevalência de dentes endodonticamente tratados (ET), sendo também uma condição avaliada em radiografias. Buscando suprir esta lacuna na literatura, o estudo transversal desta dissertação, avaliou as condições endodônticas de forma clínica e radiográfica, afim de coletar dados também acerca de outras condições como: pulpíte irreversível (PI), necrose pulpar (NP) e necrose pulpar com lesão apical (NPAP).

O diagnóstico complementar de saliva na Diabetes Mellitus ainda é um assunto que precisa ser mais discutido e estudos mais bem delineados precisam ser publicados. Entretanto, é possível afirmar de acordo com diversos estudos que a glicose salivar é um dado consistente e tem alta correlação com os exames sistêmicos em indivíduos diabéticos (41, 50, 68). O estudo transversal desta dissertação encontrou uma correlação moderada da glicose salivar com parâmetros como: prevalência de DM, hemoglobina glicada e glicemia. Apesar de a correlação não ser tão forte, devido a amostra de número limitada, este dado condiz com os estudos que encontraram uma alta correlação desde exame em DM. Os dados acerca de amilase salivar, pH e capacidade tampão não tiveram diferença estatisticamente significativa entre os Grupos DM e CT. A literatura acerca destes exames para diagnóstico

complementar da Diabetes Mellitus ainda não é clara, ou seja, não há evidências de que os exames são eficazes (19, 46).

Para que os dados acerca desta dissertação se tornem mais conclusivos, é necessário que não só o estudo transversal, mas que os estudos publicados a partir deste momento abranjam uma maior amostra e também diversos tipos de acometimentos pulpares. Além disso, é importante que os parâmetros salivares sejam mais bem estabelecidos para que a comunidade odontológica possa ser capaz de pré diagnosticar indivíduos diabéticos mesmo em ambiente de consultório clínico. Para isso, é necessário que sejam conduzidos estudos com amostras grandes e grupo controle bem pareado para que seja detectada uma diferença estatística, caso ela exista.

4.2 CONCLUSÕES

Os resultados desta dissertação mostraram na metanálise que os indivíduos portadores de Diabetes Mellitus Tipo II são mais suscetíveis a desenvolver periodontite apical tanto em prevalência, quanto em extensão. Os dados do estudo transversal demonstraram que os indivíduos diabéticos têm mais chances de desenvolver pulpite irreversível e necrose pulpar, quando comparado aos indivíduos não diabéticos. Os estudos também mostraram que a quantidade de problemas endodônticos tem uma correlação com o controle glicêmico e os parâmetros sistêmicos. A hipossalivação severa tem uma correlação forte com a Diabetes Mellitus Tipo II e com a NPSP.

A glicose salivar se mostrou um exame confiável e com uma correlação positiva com os dados sistêmicos. A amilase salivar, pH e capacidade tampão não tiveram resultados conclusivos no que diz respeito a diferença entre os indivíduos diabéticos e não diabéticos.

5 CAPÍTULO 5 – PRESS RELEASE

O indivíduo portador da doença Diabetes Mellitus Tipo II tem o aumento do açúcar no sangue como a característica mais marcante. Além disso, estes indivíduos tem um maior acometimento de problemas bucais como: mais chances de infecções em boca, perda de tecidos gengivais e ósseos e até mesmo maiores perdas dentárias. A saliva destes indivíduos também tem mostrado diferenças importantes que podem ser utilizadas no diagnóstico da Diabetes Mellitus, ou até mesmo, em uma relação com estes problemas bucais. Este estudo busca avaliar a associação entre a Diabetes Mellitus, problemas de origem na polpa dentária e os exames salivares. O primeiro estudo desta dissertação, reuniu estudos publicados em todo o mundo sem restrições de ano de publicação. Foi realizada a coleta de dados dos estudos encontrados e estes dados foram comparados por meio de uma análise estatística. Este estudo mostrou que existe uma maior prevalência de lesões de origem pulpar ao redor da raiz dentária em indivíduos diabéticos em comparação aos não diabéticos. O segundo estudo desta dissertação foi realizado no Hospital Universitário de Brasília com o objetivo de coletar dados acerca de quaisquer problemas pulpares em indivíduos diabéticos, em comparação com os não diabéticos. Além disso, foi realizada coleta de saliva e análise em laboratório para determinar os padrões de parâmetros salivares. O estudo mostrou que existe uma maior chance de indivíduos diabéticos desenvolverem problemas de origem pulpar, em relação aos não diabéticos. Dentre os exames salivares, a glicose salivar, que detecta a quantidade de açúcares na saliva do indivíduo, foi o único a se mostrar eficaz para diagnóstico complementar.

APÊNDICE 1

Database	Search (date)	References (n)
PubMed	("diabetes Mellitus"[All Fields] OR ("hyperglycaemia"[All Fields] OR "hyperglycemia"[MeSH Terms] OR "hyperglycemia"[All Fields]) OR ("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) OR "diabetic patients"[All Fields] OR diabetic[All Fields]) AND ("dental pulp"[All Fields] OR "dental pulp necrosis"[All Fields] OR ("pulpitis"[MeSH Terms] OR "pulpitis"[All Fields]) OR endodontic[All Fields] OR "root canal obturation"[All Fields] OR ("endodontics"[MeSH Terms] OR "endodontics"[All Fields]) OR "periapical abscess"[All Fields] OR "endodontic obturation"[All Fields] OR "dental pulp diseases"[All Fields] OR "periapical diseases"[All Fields] OR "nonvital tooth"[All Fields] OR "root filled teeth"[All Fields] OR "endodontically treated teeth"[All Fields] OR ("dental pulp"[MeSH Terms] OR ("dental"[All Fields] AND "pulp"[All Fields]) OR "dental pulp"[All Fields] OR "pulp"[All Fields]) OR "periapical lesion"[All Fields] OR "root canal"[All Fields] OR "periapical radiolucency"[All Fields] OR "radiolucent periapical lesion"[All Fields] OR "root canal treatment"[All Fields])	481
Cochrane	("diabetes mellitus" OR "hyperglycaemia" OR "hyperglycemia" OR "diabetes mellitus" OR ("diabetes" AND "mellitus") OR "diabetes mellitus" OR "diabetes" OR "diabetes insipidus" OR "diabetes insipidus" OR "diabetic patients" OR diabetic) AND ("dental pulp" OR "dental pulp necrosis" OR pulpitis OR endodontic OR "root canal obturation" OR endodontics OR "periapical abscess" OR "endodontic obturation" OR "dental pulp diseases" OR "periapical diseases" OR "nonvital tooth" OR "root filled teeth" OR "endodontically treated teeth" OR "dental pulp" OR ("dental" AND "pulp") OR "periapical lesion" OR "root canal" OR "periapical radiolucency" OR "radiolucent periapical lesion" OR "root canal treatment")	24
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("diabetes mellitus" OR "hyperglycaemia" OR "hyperglycemia" OR "diabetes mellitus" OR ("diabetes" AND "mellitus")) OR "diabetes mellitus" OR "diabetes" OR "diabetes insipidus" OR "diabetes insipidus" OR "diabetic patients" OR diabetic) AND TITLE-ABS-KEY ("dental pulp" OR "dental pulp necrosis" OR pulpitis OR endodontic OR "root canal obturation" OR endodontics OR "periapical abscess" OR "endodontic obturation" OR "dental pulp diseases" OR "periapical diseases" OR "nonvital tooth" OR "root filled teeth" OR "endodontically treated teeth" OR "dental pulp" OR ("dental" AND "pulp") OR "periapical lesion" OR "root canal" OR "periapical radiolucency" OR "radiolucent periapical lesion" OR "root canal treatment"))	337
Web of Science	(("diabetes mellitus" OR "hyperglycaemia" OR "hyperglycemia" OR "diabetes mellitus" OR ("diabetes" AND "mellitus") OR "diabetes mellitus" OR "diabetes" OR "diabetes insipidus" OR "diabetes insipidus" OR "diabetic patients" OR diabetic)) AND	185

	<p>TÓPICO: (("dental pulp" OR "dental pulp necrosis" OR pulpitis OR endodontic OR "root canal obturation" OR endodontics OR "periapical abscess" OR "endodontic obturation" OR "dental pulp diseases" OR "periapical diseases" OR "nonvital tooth" OR "root filled teeth" OR "endodontically treated teeth" OR "dental pulp" OR ("dental" AND "pulp") OR "periapical lesion" OR "root canal" OR "periapical radiolucency" OR "radiolucent periapical lesion" OR "root canal treatment"))</p> <p>Tempo estipulado: Todos os anos. Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.</p>	
LIVIVO	<p>("diabetes mellitus" OR "hyperglycaemia" OR "hyperglycemia" OR "diabetes mellitus" OR ("diabetes" AND "mellitus") OR "diabetes mellitus" OR "diabetes" OR "diabetes insipidus" OR "diabetes insipidus" OR "diabetic patients" OR diabetic) AND ("dental pulp" OR "dental pulp necrosis" OR pulpitis OR endodontic OR "root canal obturation" OR endodontics OR "periapical abscess" OR "endodontic obturation" OR "dental pulp diseases" OR "periapical diseases" OR "nonvital tooth" OR "root filled teeth" OR "endodontically treated teeth" OR "dental pulp" OR ("dental" AND "pulp") OR "periapical lesion" OR "root canal" OR "periapical radiolucency" OR "radiolucent periapical lesion" OR "root canal treatment")</p>	430
BVS (Portuguese and Spanish)	<p>("Diabetes Mellitus" OR Hiperglicemia OR Hiperglucemia) AND (Endodontia OR "Polpa Dentária" OR Pulpite OR "Necrose da Polpa Dentária" OR "Abscesso Periapical" OR "Cavidade pulpar" OR "Obturação do Canal Radicular" OR Endodoncia OR "Pulpa Dental" OR Pulpitis OR "Necrosis de la Pulpa Dental" OR "Absceso Periapical" OR "Cavidad Pulpar" OR "Obturación del Conducto Radicular")</p>	2
ProQuest	<p>Usar o link compartilhado, estar com periodico capes aberto, via café se estiver for a da unb, ir na busca avançada, escolher todos os lugares menos "texto completo", copias e colar nos dois campos da cochrane</p>	9
Open Grey	<p>("diabetes mellitus" OR "hyperglycaemia" OR "hyperglycemia" OR "diabetes mellitus" OR ("diabetes" AND "mellitus") OR "diabetes mellitus" OR "diabetes" OR "diabetes insipidus" OR "diabetes insipidus" OR "diabetic patients" OR diabetic) AND ("dental pulp" OR "dental pulp necrosis" OR pulpitis OR endodontic OR "root canal obturation" OR endodontics OR "periapical abscess" OR "endodontic obturation" OR "dental pulp diseases" OR "periapical diseases" OR "nonvital tooth" OR "root filled teeth" OR "endodontically treated teeth" OR "dental pulp" OR ("dental" AND "pulp") OR "periapical lesion" OR "root canal" OR "periapical radiolucency" OR "radiolucent periapical lesion" OR "root canal treatment")</p>	ZERO
Google Scholar	<p>("diabetes mellitus" OR "hyperglycemia" OR ("diabetes" AND "mellitus") OR diabetes OR diabetic) AND ("dental pulp" OR "dental pulp necrosis" OR pulpitis OR endodontic OR "root canal obturation" OR endodontics OR "periapical abscess" OR "root filled teeth")</p>	27.800 (100)

APÊNDICE 2

Autor, Ano.	Título	Razão para exclusão
Britto, Leandro R. 2003.	Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals	4
Jiménez- Pinzón, A. 2004.	Prevalence of apical periodontitis and frequency of root-filled teeth in an adult Spanish population	2
Hu, X. W. 2005.	Epidemiological survey of the oral diseases of diabetics in west city district in Daqing city	3
Senem Yi_it, Özer. 2006.	Periradicular Radiographic Assessment of Root Canal Treatments in Diabetic and Non-Diabetic Individuals	4
Ilguy, M. 2007.	Dental lesions in adult diabetic patients	3
Ferreira M. 2014.	Diabetes mellitus e sua influência no sucesso do tratamento endodôntico: um estudo clínico retrospectivo	4
Juncar, R. 2016.	Oral disease in diabetic patients - A pilot study	5
Cordoví Vallongo, G. 2016.	Dental emergencies among diabetic patients at angel machaco ameijeiras polyclinic, 2011-2012	1
Rudranaik, S. 2016.	Periapical healing outcome following single visit endodontic treatment in patients with type 2 diabetes mellitus	4
Al-Nazhan, Saad A. 2017.	Prevalence of apical periodontitis and quality of root canal treatment in an adult Saudi population	4
Laukkanen E. 2019.	Impact of systemic diseases and tooth-based factors on outcome of root canal treatment	4
Sisli S. N. 2019.	Evaluation of the Relationship Between Type II Diabetes Mellitus and the Prevalence of Apical Periodontitis in Root-Filled Teeth Using Cone Beam Computed Tomography: An Observational Cross-Sectional Study	4

1. Não tem Grupo Controle (n=2); 2. Não avalia pacientes diabéticos (n=1); 3. Não disponível (n=2); 4. Avaliação realizada somente em dentes que já foram tratados anteriormente (n=6); 5. Artigo com alto risco de viés (n=1).