

A DEFICIÊNCIA NO PROCESSO ANGIOGÉNICO PODE CONTRIBUIR PARA UMA MENOR TAXA DE SUCESSO DOS TRATAMENTOS ENDODÔNTICOS NA DIABETES MELLITUS

Este trabalho, **Impairment of the angiogenic process may contribute to lower success rate of endodontic treatments in diabetes mellitus**, foi apresentado no Congresso Mundial da International Federation of Endodontic Association (IFEA), 12th IFEA World Endodontic Congress 2020NE, que decorreu na Índia, onde foi distinguido com o prémio *"First Overall Best Scientific Presentation"*.

Introdução

A periodontite apical é uma doença inflamatória aguda ou crónica, provocada por bactérias ou pelos seus metabolitos, que depois de colonizarem a polpa dentária, se vão localizar nos tecidos periapicais, com destruição do osso e estruturas de suporte do dente. O tratamento endodôntico (TE) tem por objetivo tratar ou prevenir o desenvolvimento desta patologia, que afeta entre 27 e 70% da população europeia e permitir a manutenção do dente na arcada.

A diabetes mellitus (DM) é uma doença com efeitos sistémicos com influência negativa na função do sistema imunitário, que associado ao aumento do stress oxidativo celular, predispõe o doente a um estado de inflamação crónica com dificuldade de cicatrização de lesões dos tecidos.

Os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) referem que a DM afeta cerca de 6% da população mundial e estima-se que em 2030 afete 570 milhões de pessoas e que em 2045 atinja os 700 milhões.

Alguns estudos retrospectivos em doentes com DM e com periodontite apical (PA), referem que estes doentes apresentam taxas de sucesso reduzidas após tratamentos endodônticos. Porém, os mecanismos fisiopatológicos que estabelecem essa relação são pouco conhecidos.

O objetivo deste trabalho foi:

- 1) realizar um estudo retrospectivo para avaliar o sucesso do TE em doentes diabéticos e compará-los com o de doentes não diabéticos;
- 2) clarificar os mecanismos subjacentes à menor taxa de sucesso do tratamento endodôntico na presença de DM, pela pesquisa de marcadores de lesões histopatológicas e de comprometimento angiogénico, investigados num modelo animal de DM, com indução de PA.

Materiais e métodos

O estudo retrospectivo, aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), (063-CE-2017), envolveu 46 doentes diabéticos (GD) e 46 não diabéticos (controles, GC), que foram tratados endodonticamente entre 2015 e 2019 na Área de Medicina Dentária da FMUC.

Foram analisadas as radiografias periapicais pré-operatórias, pós-operatórias e as de controlo que variaram entre os 6



Prof. Doutor Manuel Marques Ferreira

seis e os 40 meses, do arquivo do Instituto de Endodontia da FMUC e o sucesso foi avaliado de acordo com o índice periapical de Orstavik.

O estudo em modelo animal foi feito em ratos Goto-Kakizaki (GK) com diabetes tipo 2 e em ratos Wistar não diabéticos, usados como grupo controlo. Depois de anestesiados, foram desenvolvidas infeções periapicais no primeiro molar mandibular esquerdo e, 21 dias depois, foi realizada uma avaliação por imagem radiográfica. Para avaliação por cintigrafia foi feita a administração de 40 MBq de Hidroximetileno difosfonato marcado com Tecnécio-99m (99mTc-HMDP) com posterior aquisição e processamento

das imagens.

Para avaliação proteica, as amostras foram criopreservadas em nitrogénio líquido e posteriormente homogeneizadas e analisadas por Western Blot.

A histologia foi realizada com microscópio ótico (Nikon Eclipse 80i), após descalcificação, inclusão em parafina e coloração com Hematoxilina & Eosina.

Resultados

1) Nos doentes diabéticos (GD), houve uma taxa de sucesso, em comparação com os não diabéticos (GC), (47,8% e 89,4% respetivamente; $p = 0.018$).

2) No estudo em modelos animais, a análise radiográfica realizada 21 dias após a exposição pulpar, confirmou a presença de PA nos dentes com a polpa exposta. No quadrante não submetido à intervenção cirúrgica (mandíbula direita), não foram observados achados radiográficos compatíveis com a presença de PA. Na mandíbula esquerda, foi observada a presença da lesão em ambos os grupos, com uma área de perda óssea significativamente maior nos ratos GK ($p < 0.05$).

Os resultados histológicos obtidos, 21 dias após a exposição, sugerem a existência de reparação tecidual pulpar em todos os ratos, mais comprometida em ratos diabéticos, nomeadamente nas características da matriz, com alterações inflamatórias e vasculares observadas nos ratos diabéticos.

A análise cintigráfica mostrou um aumento significativamente menor ($p < 0.05$) da captação do radiofármaco em ratos GK 21 dias após a exposição pulpar.

Foi observado um aumento do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) em ratos Wistar após a PA, o que não ocorreu em ratos diabéticos, evidenciando níveis significativamente menores de VEGF na mandíbula esquerda de ratos diabéticos ($p < 0.001$). O ratio VEGF/Ang-2, um importante marcador da angiogénese, foi maior na mandíbula esquerda dos ratos Wistar ($p = 0.07$), com tendência a aumentar após indução de PA. Este aumento não foi observado em ratos diabéticos, nos quais foram observados níveis inferiores

na mandíbula esquerda quando comparados à mandíbula esquerda de ratos Wistar ($p < 0.01$).

Discussão

A análise dos resultados permite identificar a diabetes mellitus como um fator predisponente para as infeções de origem endodôntica. A manutenção da inflamação crónica nestes doentes, pode ter repercussões a nível da resposta a infeções e na cicatrização de lesões, o que pode justificar os resultados. Se por um lado ocorre redução do sucesso e aumento da prevalência da PA em doentes diabéticos, por outro pode haver resistência à insulina e dificuldade no controlo da diabetes por provável circulação de fatores inflamatórios.

A resolução da OMS reconhece o impacto global das doenças orais e a sua correlação com outras patologias. Assim, os países da OMS comprometem-se a sensibilizar as populações para os fatores de risco associados a uma má saúde oral e a adotar uma abordagem preventiva, ao invés da tradicional curativa. Para alcançar estas metas de prevenção será necessário envolver todos os agentes da sociedade, desde as famílias e as escolas, passando pelos locais de trabalho e pela inclusão da saúde oral, de forma abrangente e inclusiva, nos cuidados de saúde primários.

Por outro lado, durante a Assembleia Geral da OMS foi desafiada a desenvolver, até 2022, uma estratégia global e um plano de ação em saúde oral, que estabeleça metas para 2030, integrando-os em 2031 no relatório sobre doenças não transmissíveis.

Conclusões

O estudo clínico retrospectivo revela que a presença de DM influencia de forma negativa a taxa de sucesso do tratamento da periodontite apical.

Ratos com diabetes tipo 2 e com periodontite apical induzida experimentalmente apresentam défice angiogénico e comprometimento da reparação tecidual, quando comparado com ratos não diabéticos.

Este trabalho científico teve a participação multidisciplinar dos vários centros da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), onde foi desenvolvido: (Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR-FMUC), Institute of Endodontics-FMUC, Institute of Physiology-FMUC, Institute of Anatomical and Molecular Pathology-FMUC, Institute of Biophysics-FMUC, Laboratory of Biostatistics and Medical Informatics-FMUC, Clinical Academic Center of Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal.

A equipa é constituída por: José Pedro Martinho (que apresentou o trabalho), Ana Coelho, Bárbara Oliveiros, Salomé Pires, Ana Margarida Abrantes, Siri Paulo, Ana Catarina Carvalho, Eunice Carrilho, Anabela Paula, Lina Carvalho, Raquel Seica, Maria Filomena Botelho, Carlos Miguel Marto, Paulo Matafome e Manuel Marques Ferreira (coordenador da investigação). ■