

**FATORES MODIFICADORES DA DOENÇA PERIRRADICULAR****MODIFYING FACTORS OF PERIAPICAL DISEASE**

**TALITA ALBREGARD<sup>1</sup>, SABRINA DE CASTRO BRASIL<sup>2</sup>, MARILIA FAGURY  
MRCELIANO-ALVES<sup>3</sup>, FLÁVIO RODRIGUES FERREIRA ALVES<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Especialista em Endodontia (Associação Brasileira de Endodontia, Niterói-RJ)

Doutoranda em Endodontia Universidade Estácio de Sá, Professora de Endodontia da

<sup>2</sup>Fundação Educacional Serra dos Órgãos (FESO), RJ.

<sup>3</sup>Pós-Doutoranda no Programa de Pós Graduação em Endodontia na Universidade Estácio de Sá (UNESA), RJ.

<sup>4</sup>Doutor em Microbiologia pela UFRJ, Professor do Programa de Pós Graduação em Endodontia na Universidade Estácio de Sá, RJ.

**AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA: Sabrina de Castro Brasil.** Av. Alberto Torres, 111, Alto- Teresópolis- RJ. CEP: 25964-004. Email: [sabrinacbrasil@hotmail.com](mailto:sabrinacbrasil@hotmail.com)

**RESUMO**

Embora a lesão perirradicular seja uma doença de etiologia essencialmente microbiana, manifestações sistêmicas ou adquiridas podem interferir na transcurso da doença, alterando aspectos relacionados ao seu processo de desenvolvimento, evolução e cura. Estas condições são conhecidas como modificadores da doença perirradicular, cujo estudo pode esclarecer as diferentes respostas ao tratamento endodôntico em casos executados com o mesmo protocolo, e explicar a presença de sintomatologia em casos previamente assintomáticos. A relação entre a lesão perirradicular e condições sistêmicas e adquiridas tem sido comprovada. Dentre os fatores mais comuns que podem atuar como modificadores a doença, podemos citar o Diabetes *mellitus*, indivíduos acometidos pela síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), o polimorfismo genético e o fumo, devido ao prejuízo da resposta imunológica, além da infecção do canal radicular poder nestes pacientes ter uma patogenicidade mais intensa, com sinais e sintomas de maior magnitude. O objetivo deste trabalho, é revisar através da literatura as possíveis condições que podem modificar a doença perirradicular.

**PALAVRAS-CHAVE:** modificadores da lesão perirradicular, lesão perirradicular

## ABSTRACT

Although the periradicular lesion is essentially a microbial etiology of disease, systemic or acquired manifestations can interfere with disease evolution by changing aspects of their development process, evolution and healing. These conditions are known as modifiers of periradicular disease, which study may account for the different responses to endodontic treatment in cases performed with the same protocol, and explain the presence of symptoms in previously asymptomatic cases. The relationship between apical periodontitis and systemic and acquired conditions has been proven. Among the most common factors that can act as modify a disease, we can cite the Diabetes mellitus, individuals affected by acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), the genetic polymorphism and smoking due to the injury of the immune response, as well as infection of the root canal power these patients have a more intense pathogenicity, with signs and symptoms of major magnitude. The objective of this work is to review the literature through the possible conditions that may modify the periradicular disease

**KEYWORDS:** modifying of periapical lesion, apical periodontitis

## INTRODUÇÃO

A lesão perirradicular é uma doença inflamatória cuja etiologia é microbiana, causada primariamente pela infecção do sistema de canais radiculares (SIQUEIRA, 2011). Embora fatores de ordem física e química possam induzir ao aparecimento de uma lesão perirradicular, vários estudos indicam que apenas os agentes microbianos são responsáveis pela progressão e manutenção da inflamação perirradicular (KAKEHASHI et al, 1965; MÖLLER, 1966; SUNDQVIST,1976; MÖLLER et al,1981). A ocorrência da doença perirradicular está associada às respostas inflamatória e imunológica do hospedeiro na tentativa de tentar conter o avanço da infecção endodôntica (LOPES & SIQUEIRA, 2010). A inflamação gerada ativa diversos mediadores químicos, que por sua vez, ativam os osteoclastos cuja função é a reabsorção óssea, promovendo dano tecidual, e o consequente crescimento da lesão perirradicular (TAKAYANAGI, 2005a e 2005b).

No entanto, pacientes podem apresentar diferentes respostas à infecção perirradicular mesmo quando submetidos ao mesmo tipo de tratamento endodôntico. Tal fato ocorre, pois alguns indivíduos apresentam condições que podem influenciar na susceptibilidade da doença (SEGURA-EGEA et al. 2005; ROSANIA et al. 2009). Estas condições podem ser referidas como modificadores da doença, uma vez que não são a causa, mas podem influenciar no desenvolvimento, diagnóstico, severidade ou resposta ao tratamento (SIQUEIRA, 2011).

## REVISÃO DE LITERATURA

### MODIFICADORES DA DOENÇA

Embora existam protocolos altamente eficazes à erradicação da lesão perirradicular, diferentes respostas à infecção podem ocorrer ao mesmo tipo de tratamento endodôntico, quando estes apresentam fatores que, embora não sejam a causa, possam influenciar na susceptibilidade, desenvolvimento ou severidade da doença, principalmente por deficiências na resposta do sistema imunológico do hospedeiro. Tal fato pode esclarecer o surgimento de sintomatologia dolorosa em casos previamente assintomáticos, a cura tardia de algumas lesões e explicam por que canais bem tratados podem resultar em fracasso. Os modificadores da doença com potencial de influenciar a lesão perirradicular incluem condições sistêmicas (diabetes e infecções virais), genética (polimorfismo genético), e hábitos adquiridos (fumo) (SIQUEIRA, 2011).

### DIABETES MELLITUS

O Diabetes *mellitus* é uma desordem metabólica caracterizada por concentrações altamente anormais de glicose no sangue, causadas por secreção de insulina inadequada e células-alvo com reações anormais ou ambas as situações. Essa doença pode aparecer de duas maneiras diferentes: Tipo 1, que é uma condição auto imune, causada pela deficiência de insulina pela destruição das células beta de Langerhans, e Tipo 2, a mais comum, caracterizada por um comprometimento metabólico e alteração nos níveis de insulina no sangue, apresentando-se de forma mais elevada que o normal (SILVERTHORN, 2003). A doença afeta muitas funções do sistema imune, e está associada ao comprometimento da cicatrização (SEGURA-EGEA et al. 2005).

A Diabetes *mellitus* gera um aumento nos índices da glicemia no organismo do paciente e, essa hiperglicemia proporciona um acúmulo de produtos finais da glicação avançada (AGEs) que, dentre outras consequências, sobre-regulam citocinas pró-inflamatórias como interleucinas um beta (IL-1 $\beta$ ), interleucinas seis (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e matriz de metaloproteinases (MMPs) (SIQUEIRA,2011).

Mecanismos pró-inflamatórios e pró-reabsortivos desempenham papel fundamental na reabsorção óssea associada à lesão perirradicular e devem ser bem controlados de modo a prevenir a destruição tecidual excessiva. O equilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias controla a extensão da resposta do hospedeiro e a estimulação antigênica durante o processo inflamatório crônico (MORSANI et al. 2011). Assim, o processo inflamatório exacerbado nos pacientes diabéticos leva a um aumento da reabsorção óssea e

diminuída possibilidade de reparo, obtendo uma grande destruição tecidual como resultado da combinação destes fatores (GRAVES et al. 2007).

A influência do diabetes no desenvolvimento, curso e resposta ao tratamento de lesões perirradiculares tem sido comprovada (SIQUEIRA, 2011). Um estudo realizado por ARMADA–DIAS et al. (2006), revelou que ratos diabéticos Tipo 1 apresentaram lesões perirradiculares significativamente maiores e com exsudato inflamatório quando comparados com os ratos normais, e que ratos diabéticos podem ser mais propensos a desenvolver lesões perirradiculares extensas, possivelmente devido à diminuição da capacidade de defesa contra patógenos microbianos. SEGURA-EGEA et al. (2005) e MAROTTA et al. (2012) verificaram que lesões perirradiculares foram significativamente maiores em dentes de indivíduos portadores de diabetes Tipo 2, sugerindo que o diabetes *mellitus* pode se manifestar como um modificador da doença perirradicular. Garber et al (2009), relataram que a demora na cicatrização, devido a elevada taxa glicêmica dos pacientes diabéticos, pode gerar irritação crônica de polpas dentárias expostas e, afirmou que a hiperglicemia afeta diretamente na cura das lesões perirradiculares. MAROTTA et al (2012), afirmaram que, devido as evidências, novas estratégias devem ser desenvolvidas para que possa haver maior controle sobre a cura de lesões perirradiculares em pacientes diabéticos tipo 2, já que, a resposta ao tratamento endodôntico desses pacientes pode ser de alta complexidade.

### **POLIMORFISMO GENÉTICO**

Essa condição trata-se de uma variação genética na sequência de bases nucleotídicas, ou na estrutura cromossômica que ocorre com uma frequência maior que 1% na população. O tipo mais comum de polimorfismo é o que envolve um único nucleotídeo, chamado de polimorfismo de nucleotídeo único ou polimorfismo de transição, onde, durante a replicação, ocorre a substituição de um nucleotídeo por outro, ocorrendo a troca de um único par de base, podendo ainda assim afetar a estrutura e a função de um gene, consequentemente afetando a expressão da proteína (KINANE & HART, 2003).

Polimorfismos genéticos agem como modificadores de diversas doenças e, como tal, pode, teoricamente, influenciar na gravidade e na resposta ao tratamento de periodontite apical (SIQUEIRA,2011).

Um estudo realizado por SÁ et al. (2007) relacionou polimorfismo com sintomatologia, sugerindo que fatores genéticos podem influenciar no desenvolvimento de abscessos perirradiculares agudos.

Morsani et al. (2011), concluíram em estudo que os marcadores genéticos específicos associados com o aumento da produção IL-1B pode contribuir para aumento da susceptibilidade à periodontite apical persistente (PAP). Em 2015, Segura-Egea *et al* sugeriram que as variações de IL-1B podem estar associada com a formação de lesão periapical em indivíduos com lesões de cárie profundas não tratadas.

Em 2012, Menezes-Silva et al., associaram fatores genéticos com a persistência da doença. Onde relatou que a predisposição genética de certos genes pode contribuir para uma condição de lesão perirradicular persistente.

## HIV

Quanto aos aspectos históricos a infecção pelo Vírus da imunodeficiência humana (HIV) teve sua propagação no mundo e no Continente Africano na década de 70, sendo que, o primeiro caso de AIDS nos Estados Unidos reconhecido foi em 1981 (COSTA et al., 1992) e tornou-se um marco na história da humanidade (BRITO et al, 2000).

A AIDS é a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e o HIV é o seu agente etiológico. Pelo fato de ter atingido vários países é considerada uma pandemia. O vírus causador da doença é o HIV (sigla do inglês para vírus da imunodeficiência humana), que afeta o sistema imunológico, impedindo-o de realizar sua tarefa, que é proteger o organismo de agressões. Com o avanço da doença e do comprometimento do sistema imunológico, o corpo humano torna-se mais vulnerável às doenças oportunistas (CUNICO et al., 2008).

O vírus HIV não tem capacidade de se reproduzir sozinho, por isso, age como um parasita, invadindo as células do hospedeiro. Ele infecta toda e qualquer célula que expresse em sua superfície o receptor CD4, tendo porém, uma maior afinidade pelos linfócitos T. Desse modo, à medida que o vírus HIV se replica, causa depleção das células T, diminuindo a resistência orgânica contra infecções (CORRÊA & ANDRADE 2005).

Supostamente, a infecção pelo vírus da HIV também pode ser considerada como um fator modificador da lesão perirradicular. Considerando que as células T, que exercem importante papel no desenvolvimento, progressão e cura da lesão perirradicular pela ativação de macrófagos, células B e outros tipos celulares, sejam a célula –alvo do HIV, é prudente afirmar que pacientes portadores do HIV possam apresentar dificuldade em elaborar uma resposta imune contra bactérias invasoras do tecido perirradicular (SIQUEIRA, 2011), porém ainda não existem estudos que comprovem esta suposição.

Quesnell et al, 2005, realizaram um estudo retrospectivo onde o objetivo foi comparar a cicatrização perirradicular entre pacientes HIV + e HIV – após um ano de tratamento

endodôntico. Mas o resultado não foi estatisticamente significativo, observando que não houve diferença na reparação do tecido para esses dois grupos distintos.

## FUMO

O tabagismo é considerado um problema de saúde pública, sendo o maior causador de mortes evitáveis. Os usuários, segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde OMS (OMS, 2008), são considerados como dependentes de nicotina, estando estes, incluídos no grupo de pacientes com transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de substâncias químicas.

O fumante pode apresentar diversas alterações na cavidade oral, que incluem alterações periodontais; redução do fluxo sanguíneo local; alteração das respostas inflamatória e imunológica; prejuízos na cicatrização tecidual; modificações na composição da placa bacteriana; aumento na profundidade de bolsas e perda óssea periodontal (RIBEIRO & VELOSO, 2012).

O corpo humano está constantemente em contato com agentes estranhos e possui um complexo sistema capaz de enfrentá-los a fim de manter a integridade dos tecidos e o perfeito funcionamento dos órgãos (sistema imunológico). De forma similar ao restante do organismo, as agressões pulpares contam com o arsenal imunológico orgânico para combater agentes agressores. As diversas células e constituintes dos processos de defesa imune encontram-se comprometidos em fumantes; onde as respostas de defesa imunológica estão diminuídas frente aos agentes agressores (RIBEIRO & VELOSO, 2012).

Fatores que afetam a resposta inflamatória, como o hábito de fumar, podem indiretamente influenciar no risco a infecções e, subsequentemente no aumento das afecções pulpares, resultando em aumento do risco de problemas endodônticos. Bergström et al. (2004), relataram que o tabagismo pode aumentar a prevalência de tratamentos endodônticos realizados em fumantes em relação a não-fumantes.

LÓPEZ- LÓPEZ et al. (2012) concluíram em estudo que, após analisar sexo, idade, número de dentes, estado endodôntico, qualidade da obturação e estado diabético como co-variáveis, a presença de lesões perirradiculares está fortemente associada ao tabagismo.

Embora ainda existam controvérsias a respeito da relação entre o fumo e a lesão perirradicular, alguns autores consideram este hábito um potencial fator de risco à doença, além de considerarem que esta associação pode exercer papel relevante no curso da doença (KIRKE VAN & WENZEL, 2003; SIQUEIRA, 2011).

## DISCUSSÃO

No estudo do diabetes como modificador da doença, Segura Egea et al (2015), comprovaram que existe uma forte relação entre o controle da glicemia, nos pacientes portadores da diabetes tipo 2, e a presença de lesão perirradicular. Os autores verificaram que a lesão perirradicular não está associada ao controle glicêmico em pacientes diabéticos tipo 1.

Os resultados obtidos por Segura-Egea et al (2015), corroboraram com estes achados, afirmando que a diabetes diminui a capacidade de reparação do tecido, provoca uma maior susceptibilidade a infecções e cicatrização retardada. Devido a inflamação crônica ocorre prejuízo na renovação óssea e cicatrização de feridas, ocasionando um aumento da prevalência de lesão perirradicular persistente.

Segundo Ueta et al. (1993 ) o diabetes é uma condição predisponente para Infecções odontogênicas. Os autores avaliaram a prevalência de Diabetes *mellitus* em pacientes com infecções odontogênicas, encontrando um elevada porcentagem de infecções clínicas graves, tanto da polpa quanto do periodonto, em pacientes diabéticos.

Britto et. al (2003) estudaram a prevalência de lesão perirradicular em pacientes com e sem diabetes, e verificaram um ou mais dentes com lesão em 97% e 87% dos pacientes diabéticos, concluindo que não houve associação significativa entre a lesão perirradicular e diabetes. Estes achados diferem dos dados obtidos por Marotta et al, que observaram maior prevalência de lesão perirradicular em indivíduos portadores de diabetes tipo 2. A alta prevalência neste caso, foi observada especificamente em casos de infecção primária.

Ao estudar o polimorfismo genético mo modificador da doença, foi possível verificar, através do estudo de Aminoshariae e Kulild (2015), que o polimorfismo genético influencia na resposta imunológica do hospedeiro, ocasionando assim uma resposta inflamatória mais vigorosa com desenvolvimento da periodontite apical.

Polimorfismos em genes relacionados com a inflamação, como por exemplo, nos genes receptor celular de superfície gama (Fc $\gamma$ R), podem levar ao aumento ou a inibição de eventos mediados por Fc $\gamma$ R e conseqüentemente, podem influenciar a susceptibilidade e/ou gravidade das doenças inflamatórias (Siqueira,2011).

A expressão genética de IL-1B e sua relação com o desenvolvimento de lesões perirradiculares foi estudada por SIQUEIRA Jr et al (2015). IL-1 B foi significativamente mais expressivo em granulomas periapicais de humanos, comparados com grupo controle, sugerindo a importância desta citocina no desenvolvimento e progressão da lesão perirradicular em indivíduos com lesão de cárie profunda.

A associação do polimorfismos e a resposta ao tratamento endodôntico também tem sido estudada. Rôças et al (2014) verificaram que polimorfismos nos genes CD14 e TLR4 não influenciam na resposta ao tratamento endodôntico de dentes com lesão perirradicular. Polimorfismo genético do gene FcgRIIIB também não mostrou relação significativa com o resultado do tratamento endodôntico.

Pacientes portadores do HIV podem apresentar dificuldade em elaborar uma resposta imune contra bactérias invasoras do tecido perirradicular (SIQUEIRA, 2011). Porém, ainda não existem estudos que comprovem esta suposição. Quesnell et al, em 2005, não encontraram diferença na cura da lesão perirradicular nos pacientes HIV positivos quando comparados aos negativos. Concluíram então que não deve haver diferença na conduta clínica do profissional frente a cura desses pacientes. Novos estudos precisam ser desenvolvidos, na tentativa de comprovar a relação entre o HIV e a lesão perirradicular.

A associação entre a doença perirradicular e o fumo ainda é controversa. Estudos suportam o conceito de que o fumo está associado ao aumento da prevalência da periodontite apical (ALEKSEJU-NIENE et al., 2000, KIRKEVANG & WENZEL 2003, KIRKE-VANG et al., 2007, SEGURA-EGEA et al., 2008, LOPEZ-LOPEZ et al. 2011), atuando assim, como um fator de risco para a lesão perirradicular. Em contrapartida, estudos epidemiológicos não demonstraram tal associação (BERGSTRÖM et al., 2004, MARENDING et al., 2005, RODRIGUEZ et al., 2013). Doyle et al. 2007, concluíram que o tratamento endodôntico em fumantes tem menor índice de sucesso. Além disso, uma maior incidência de lesão perirradicular persistente quando comparado aos pacientes aos não-fumantes também foi observada (KIRKEVANG et al., 2007).

## CONCLUSÃO

Através desse estudo foi possível observar que existe forte relação entre os fatores modificadores da doença e a lesão perirradicular. Estes fatores podem interferir na prevalência, sintomatologia, evolução e cura da lesão. Tais informações ampliam a visão do profissional; que agora, ciente das possíveis complicações que os modificadores podem gerar, irão conduzir um tratamento endodôntico individualizado, atentando não somente a técnica a ser executada como também aos cuidados relacionados a preservação.

## REFERÊNCIAS

1. AMINOSHARIAE A, KULILD J C. Association of Functional Gene Polymorphism with Apical Periodontitis. **J Endod.** v. 41(7), p.999-1007. 2015

2. ARMADA-DIAS L, BREDA J, PROVENZANO JC, BREITENBACH M, ROAS IN, MARCIO MOTTA SM, SIQUEIRA JR. Development of periradicular lesions in normal and diabetic rat. **J Appl Oral Sci** v. 14 p. 371-5. 2006
3. BERGSTROM J, BABECAN J, ELIASSON S. Tobacco smoking and dental periapical condition. **Eur J Oral Sci** v.12, p.115- 20. 2004
4. BRITO A M, CASTILHO E A, SZWARCOWALD C L. Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Rev Soc Bras Med Trop** v. 34, p.207-17. 2000
5. BRITTO L R, KATZ J, GUELMANN M, HEFT M. Periradicular radiographic assessment in diabetic and control individuals. **O Surg O Med Oral Path Oral Rad Endod.** v. 96, p. 449–52. 2003
6. CORRÊA E M C, ANDRADE E D. Tratamento Odontológico em Pacientes HIV/AIDS. **Rev Odonto Ciência Fac. Odonto/PUCRS.** v. 49, p. 281-9. 2005
7. COSTA J R, DAMIANO A, RUBIO R. La Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Patogenia, Diagnostico y Tratamiento. **Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.** 1992
8. CUNICO W, GOMES C R B, VELLASCO JUNIOR W T. HIV - recentes avanços na pesquisa de fármacos. **Quím. Nova.** v.8, p.2111-7. 2008
9. DOYLE S L, HODGES J S, PESUN I J, BAISDEN M K, BOWLES W R. Factors affecting outcomes for single-tooth implants and endodontic restorations. **J Endod** v.33, p.399–402. 2007
10. SEGURA-EGEA J J, MARTIN-GONZALEZ J, L. CASTELLANOS-COSANO L. Endodontic medicine: connections between apical periodontitis and systemic diseases. **Int Endod J.** v.48, p.933–51. 2015
11. KAKEHASHI S, STANLEY H R, FITZGERALD R J. The effects of surgical exposures of dental pulps in germ-free and conventional laboratory rats. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** v. 20, p. 340-9. 1965
12. KINANE D F, HART T C. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. **Crit Rev Oral Biol Med.** v.14 p. 430-49. 2003
13. KIRKE VAN L L, WENZEL A. Risk indicators for apical periodontitis. **Comm Dent Oral Epidemiol.** v. 31, p. 59-67. 2003
14. KIRKE VAN LL, VAETH M, HEORSTED-BINDSLEV P, BAHRAMI G, WENZEL A. Risk factors for developing apical periodontitis in a general population. **International Endodontic J.** v. 40, p. 290–9. 2007

15. LOPEZ-LOPEZ J, JANE-SALES E, ESTRUGO-DEVASSA A, VELASCO-ORTEGA E, MARTIN-GONZALES J, SEGURA-EGEA J J. Periapical and endodontic status of type 2 diabetic patients in Catalonia, Spain: a cross-sectional study. **J Endod** v. 37, p. 598–601. 2011
16. LOPEZ-LOPEZ J, JANE-SALES E, ESTRUGO-DEVASSA A, VELASCO-ORTEGA E, MARTIN-GONZALES J, SEGURA-EGEA J J. Tobacco smoking and radiographic periapical status: A retrospective case- control study. **J Endod** v. 38, p. 584-8. 2012
17. MARENDING M, PETERS O A, ZEHNDER M. Factors affecting the outcome of orthograde root canal therapy in a general dentistry hospital practice. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics**. v.99, p.119–24. 2005
18. MAROTTA P S, FONTES T V, ARMADA L, LIMA K C, RÔÇAS I N, SIQUEIRA Jr J F. Type 2 diabetes mellitus and the prevalence of apical periodontitis and endodontic treatment in an adult brazilian population. **J of Endodontics**. v. 38, p. 297–300. 2012
19. MENEZES-SILVA R, KHALIQ S, DEELEY K, et al. Genetic susceptibility to periapical disease: conditional contribution of MMP2 and MMP3 genes to the development of periapical lesions and healing response. **J Endod**. v. 38, p. 604-7. 2012
20. MOLLER A J R. Microbial examination of root canals and periapical tissues of human teeth. **Odontol Tidskr**. v. 74, p. 1-380. 1966
21. MOLLER A J R, FABRICIUS L, DAHLN G, OHMAN A E, HEYDEN G. Influence on periapical tissues of indigenous oral bacteria and necrotic pulp tissue in monkeys. **Scand J Dent Res**. v. 89, p. 475-84. 1981
22. MORSANI J M, AMINOSHARIAE A, HAN Y W, MONTAGNESE T A, MICKEL A. Genetic predisposition to persistent apical periodontitis. **J Endod**. v. 4, 455-469. 2011
23. Organização Mundial de Saúde. Relatório da OMS sobre a Epidemia global de tabagismo; 2008.
24. QUESNELL B T, ALVES M, HAWKINON R W, JOHNSON B R, WENCKUS C S, BEGOLE E A. The Effect of Human Immunodeficiency Virus on Endodontic Treatment Outcome. **J Endod**. v. 31, p. 633-36. 2005
25. RÔÇAS I N, NEVES M A S, PROVENZANO J C, SIQUEIRA J F Jr. Susceptibility of As-yetuncultivated and Difficult- to-culture Bacteria to Chemomechanical Procedures. **J Endod**. v. 40, p. 3337. 2014
26. RIBEIRO I L A, VELOSO H H P. Influência do Tabagismo nas Alterações Pulpaes. **Rev Odontol Bras Central**. v. 21, p. 570-5. 2012

27. RODRIGUEZ F R, TANER B, WEIGER R, WALTER C. Is smoking a predictor of apical periodontitis? **Clinical Oral Investigations**. v. 17, p. 1947–55. 2013
28. ROSANIA A E, LOW K G, MCCORMICK C M, ROSANIA D A. Stress, depression, cortisol, and periodontal disease. **J Periodontol**. v. 80, p. 260-6. 2009
29. SÁ A R, MOREIRA P R, XAVIER G M, SAMPAIO I, KALAPOTHAKIS E, DUTRA W O, GOMEZ R S. Association of CD14,IL1B,IL6,IL 10 and TNFA functional gene polymorphisms with symptomatic dental abscesses. **Int Endod J**. v. 40, p.563-572.
30. SEGURA-EGEA J J, JIMENEZ-PIINZON A, RIOS-SANTOS J V, VELASCO-ORTEGA E, CISNEROS-CABELLO R, POYATO-FERRERA M M. High prevalence of apical periodontitis amongst smokers in a sample of Spanish adults. **Int Endod J** v. 41, p. 310–6. 2008
31. SEGURA-EGEA J J, JIMMEZ-PINZN A, ROS-SANTOS J V, VELASCO-ORTEGA E, CISNEROS-CABELLO R, POYATO-FERRERA M. High prevalence of apical periodontitis amongst type 2 diabetic patients. **Int Endod J** v. 38, p. 564-9. 2005
32. SILVERTHOM. Fisiologia humana. Uma abordagem integrada. 2 ed. São Paulo, Brasil: Manole. p. 816. 2003
33. SIQUEIRA JF Jr. Treatment of endodontic infections. 1 ed. Berlin, Germany: Quintessence. p. 396. 2011
34. SIQUEIRA J F Jr, RAS I N, PROVENZANO J C, GUILHERME B P S. Polymorphism of the Fc RIIIa Gene and Post- Treatment Apical Periodontitis. **J Endod**. v. 37, p. 1345-8. 2011
35. SUNDQVIST G. Bacteriological studies of necrotic dental pulps. Dissertação, Department of Oral Microbiology, University of Umea. p. 94. 1976
36. TAKAYANAGI H. Inammatory bone destruction and osteoimmunology. **J Periodontal Res**. v. 40, p.287-293. 2005
37. TAKAYANAGI H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. **J Mol Med**. v. 83, p.170-179. 2005
38. UETA E, OSAKI T, YONEDA K, YAMAMOTO T. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidiasis: an analysis of neutrophil suppression. **J of Oral Pathology and Medicine**. v. 22, p. 168–74. 1993
39. GARBER S E, SHABAHANG S, ESCHER A P, TORABINEJAD M. The effect of hyperglycemia on pulpal healing in tats. **J Endod**. v. 35, p. 60-2. 2009
40. LÓPEZ-LÓPEZ J, JANÉ-SALAS E, MARTÍN-GONZALÉZ J, CASTELLANOS-COSANO L, LLAMAS-CARRERAS J M, VELASCO-ORTEGA E, SEGURA-EGEA J J. Tobacco smoking and radiographic periapical status: A retrospective case-control study. **J Endod**. v. 38, p. 584-8. 2012.