



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A DIABETES MELLITUS E O MICROBIOMA ORAL

Trabalho submetido por
Joana Cascais Palmeirim Castanho
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Fevereiro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A DIABETES MELLITUS E O MICOBIOMA ORAL

Trabalho submetido por
Joana Cascais Palmeirim Castanho
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Nuno Taveira

Fevereiro de 2015

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, como forma da minha gratidão...

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Nuno Taveira, agradeço a disponibilidade, orientação e todo o rigor essenciais à realização deste trabalho.

Agradeço também aos professores e ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, parte integrante deste percurso académico que agora termina.

Aos meus pais e às minhas avós que me ensinaram tudo o que sei hoje e nunca deixaram de acreditar em mim.

À Marta Martins, a minha grande impulsionadora, sem ti não teria sido possível.

À minha irmã Sara e cunhado João pelo apoio e carinho incondicional.

À Inês, à Joaninha e à Raquel que nunca me deixaram desistir pois, sem elas tudo seria mais difícil.

À Beatriz Jordão, Andreia Araújo, Carolina Caramujo, Marta Matos, Joana Martins e Gonçalo Curado pela amizade, compreensão, ajuda e por estarem sempre comigo.

Resumo

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica de etiologia múltipla. Caracteriza-se pela presença de hiperglicemia (elevados níveis de glucose no sangue) e pelos distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção ou ação da insulina, ou de ambas. O aumento da prevalência da DM, juntamente com suas co-morbilidades, tornou-se um importante problema de saúde pública na nossa sociedade.

Os pacientes com DM estão predispostos a infecções fúngicas orais e tem-se verificado uma maior taxa de colonização da espécie *Candida* nestes indivíduos, em comparação com não diabéticos, principalmente se o controle glicêmico for inadequado.

Assim, o presente trabalho visa relacionar a Diabetes Mellitus com o micobioma oral e em particular com as infecções orais causadas por *Candida* spp., visto que são as micoses mucocutâneas mais frequentes da cavidade oral.

Dada a atual epidemia de diabetes a nível global é importante que os Médicos Dentistas tenham conhecimentos aprofundados sobre o impacto da DM no micobioma oral e as suas implicações para que, na prática clínica diária, possam agir em conformidade com as necessidades de cada paciente e, assim, contribuir de forma significativa e positiva para a melhoria da saúde oral e geral dos pacientes com DM.

Para esta revisão bibliográfica, usaram-se na MEDLINE/PUBMED as palavras-chave “Diabetes Mellitus”, “Oral Mycobiome”, “Oral Candidiasis” e “Fungi”. Procedeu-se à leitura de 170 *abstracts* e selecionaram-se 80 artigos com maior importância por irem ao encontro dos objetivos do presente trabalho. Por fim, para a elaboração desta monografia foram utilizados 55 artigos pelo seu nível de evidência científica elevado.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Micobioma Oral; Candidíase Oral; Fungos

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disease of multiple aetiology. It is characterized by the presence of hyperglycaemia (high glucose levels in the blood) and by disorders in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, arising from deficiencies in the insulin secretion or action, or both. The increasing prevalence of DM, along with its co-morbidities, has become an important public health problem in our society.

DM's patients are predisposed to oral fungal infections, and there has been a higher colonization rate of the species *Candida* in these individuals, comparing with the non-diabetics, mainly if the blood glycaemia control is inadequate.

Thus, this review aims to relate the Diabetes Mellitus with the oral mycobiome, particularly with the oral infections caused by *Candida* spp., since it is the most frequent mucocutaneous mycosis of the oral cavity.

Due to the current global epidemic of diabetes, it is important that Dentists have a deep knowledge about the DM's impact in the oral mycobiome and their implications so therefore, in daily clinical practice, they can act in accordance with each patient's needs, contributing significant and positively to an improvement of DM's patients' oral and general health.

For this bibliographic review, the following keywords have been used: "Diabetes Mellitus", "Oral Mycobiome", "Oral Candidiasis" and "Fungi" in the MEDLINE/PUBMED. After 170 abstracts were read, 80 were selected due to their major relevance in order to answer the main goals of the present work. Finally to complete this monography were used 55 articles for its high level of scientific evidence.

Keywords: Diabetes Mellitus; Oral Mycobiome; Oral Candidiasis; Fungi

Índice Geral

I. INTRODUÇÃO.....	11
II. DESENVOLVIMENTO.....	12
1. DIABETES MELLITUS.....	12
a. Conceito e epidemiologia.....	12
b. Classificação	14
i. Diabetes Mellitus tipo 1	14
ii. Diabetes Mellitus tipo 2	16
iii. Diabetes gestacional.....	17
c. Diagnóstico	19
d. Complicações sistémicas.....	20
i. Neuropatia.....	21
ii. Retinopatia	21
iii. Nefropatia	21
iv. Doença cardiovascular	22
e. Complicações orais.....	23
i. Doença periodontal	23
ii. Xerostomia.....	24
iii. Halitose	24
iv. Cárie.....	24
v. Alterações das glândulas salivares	25
vi. Síndrome da Boca Ardente	25
2. O MICOBIOMA HUMANO	26
a. Fungos.....	27
b. Micobioma intestinal	29
c. Micobioma da pele.....	29
d. Micobioma vaginal.....	30
e. Micobioma pulmonar	30
f. Micobioma oral	30
3. INFEÇÕES FÚNGICAS.....	33
a. Candidíase Oral.....	33
i. <i>Candida</i>	33
ii. Fatores de virulência da espécie <i>Candida</i>	37
iii. Fatores de predisposição do hospedeiro	39
iv. Classificação da Candidíase Oral.....	40
a) Candidíase pseudomembranosa	41
b) Candidíase eritematosa aguda	41
c) Candidíase hiperplásica crónica.....	42
d) Candidíase eritematosa crónica	42
e) Queilite angular	43
f) Glossite rombóide mediana.....	43
v. Diagnóstico diferencial.....	44
vi. Tratamento.....	45
vii. Diagnóstico da Candidíase oral	47
4. DIABETES MELLITUS E A SUSCETIBILIDADE PARA INFEÇÕES ORAIS.....	49
5. O PAPEL DO MÉDICO DENTISTA.....	52
III. CONCLUSÕES.....	54
IV. BIBLIOGRAFIA.....	55
V. ANEXOS	

Índice de Figuras

Figura 1 - Número de pessoas com Diabetes por região	12
Figura 2 - Mecanismo de produção e ação da insulina	13
Figura 3 – Principais complicações da Diabetes.....	22
Figura 4 - Fatores ambientais e do hospedeiro que contribuem para a variedade observada no microbioma humano	26
Figura 5 - Estrutura celular dos fungos.....	27
Figura 6 - Morfologia dos fungos	28
Figura 7 - Microbioma humano	31
Figura 8 - Equilíbrio entre fungos e o hospedeiro	32
Figura 9 - Imagem de microscopia fluorescente de <i>Candida albicans</i> , mistura de leveduras e formas filamentosas.....	34
Figura 10 - Diagrama descritivo das etapas de formação do biofilme da <i>C. albicans</i>	35
Figura 11 - Interações intermicrobianas na formação de comunidades de espécies mistas da cavidade oral contendo <i>Candida albicans</i>	36
Figura 12 – Tipos de Candidíase Oral	44
Figura 13 - Esquema representativo do diagnóstico da Candidíase Oral	48

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Fatores ambientais associados ao aumento da DM tipo 1 na Europa	15
Tabela 2 – Classificação etiológica da Diabetes	18
Tabela 3 – Critérios para diagnóstico da Diabetes.....	19
Tabela 4 – Espécies de fungos recolhidos da boca humana.....	33
Tabela 5 – Presumíveis fatores de virulência associados à <i>Candida albicans</i>	38
Tabela 6 – Classificação das infecções por <i>Candida</i> confinadas aos tecidos orais e periorais	40
Tabela 7 –Antifúngicos usados no tratamento da Candidíase	46
Tabela 8 –Métodos de recolha de <i>Candida</i> da cavidade oral.....	47

Lista de Abreviaturas

2-h PG	Two-hour plasma glucose
5-FC	5-fluorocitosina
µm	Micrómetro
ADA	American Diabetes Association
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CEA	Candidíase eritematosa aguda
CEC	Candidíase eritematosa crônica
CHC	Candidíase hiperplásica crônica
CPM	Candidíase pseudomembranosa
CYP	Citocromo P-450
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
dL	Decilitro
DM	Diabetes Mellitus
FPG	Fasting plasma glucose
g	Grama
HbA1C	Hemoglobina glicosilada A1C
HIV	Human immunodeficiency virus
IDF	International Diabetes Federation
Ig	Imunoglobulina
KOH	Hidróxido de potássio
L	Litro
mg	Miligrama
mmol	Milimol
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
OGTT	Oral glucose tolerance test
PAS	Proteases aspárticas segregadas
RNA	Ácido ribonucleico
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SPE	Substâncias poliméricas extracelulares
Strep	Streptococcus
WHO	World Health Organization

I. INTRODUÇÃO

A saúde oral é uma parte integrante do bem-estar nutricional e da saúde sistémica do ser humano (Alexander, Feine, Huynh-Ba, Vargas, & Oates, 2013).

Sabe-se que a cavidade oral aloja uma microflora rica e diversa que inclui bactérias, vírus, fungos e protozoários (Scannapieco, 2013). Os microrganismos da cavidade oral, genericamente designados por microbioma oral, e o seu genoma são componentes cruciais de saúde e doença e a sua alteração tem influência na etiologia e no curso das doenças orais, principalmente em doentes imunocomprometidos (Ghannoum et al., 2010).

As micoses compreendem uma série de doenças infecciosas causadas pela ação patogénica dos fungos. Embora a maioria das espécies de fungos estejam presentes como saprófitos no ambiente e em plantas (em que desempenham um papel-chave na reciclagem natural do material orgânico), alguns deles são capazes de causar doenças no Homem (Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013).

A Diabetes Mellitus pode ter vários e, por vezes, profundos efeitos sobre os tecidos orais, em que os pacientes com um controlo glicémico inadequado são particularmente suscetíveis a severas e/ou recorrentes infeções fúngicas e bacterianas (Manfredi, McCullough, Vescovi, Al-Kaarawi, & Porter, 2004).

O objectivo principal deste trabalho é fazer uma revisão sobre o micobioma oral humano, com ênfase nos doentes com Diabetes Mellitus, e relacionar o controlo desta doença crónica com as infeções fúngicas da cavidade oral, especialmente a Candidíase oral. Pretende-se ainda caracterizar o papel do Médico Dentista no diagnóstico e na terapêutica destas infeções na sua abordagem clínica diária. Para esta revisão bibliográfica, usaram-se na MEDLINE/PUBMED as palavras-chave “Diabetes Mellitus”, “Oral Mycobiome”, “Oral Candidiasis” e “Fungi”. Procedeu-se à leitura de 170 *abstracts* e seleccionaram-se 80 artigos com maior importância por irem ao encontro dos objetivos do presente trabalho. Por fim, para a elaboração desta monografia foram utilizados 55 artigos pelo seu nível de evidência científica elevado.

II. DESENVOLVIMENTO

1. *DIABETES MELLITUS*

a. Conceito e epidemiologia

De acordo com Guariguata et al. (2013) 8,3% dos adultos - 382 milhões de pessoas - têm Diabetes, e o número de pessoas com a doença tende a aumentar para além de 592 milhões em menos de 25 anos, até ao ano de 2038 (Figura 1).

Esta patologia constitui um sério problema de saúde pública, visto que requer cuidados de saúde vitalícios, permanecendo incurável até aos dias de hoje (Lalla & Papapanou, 2011).

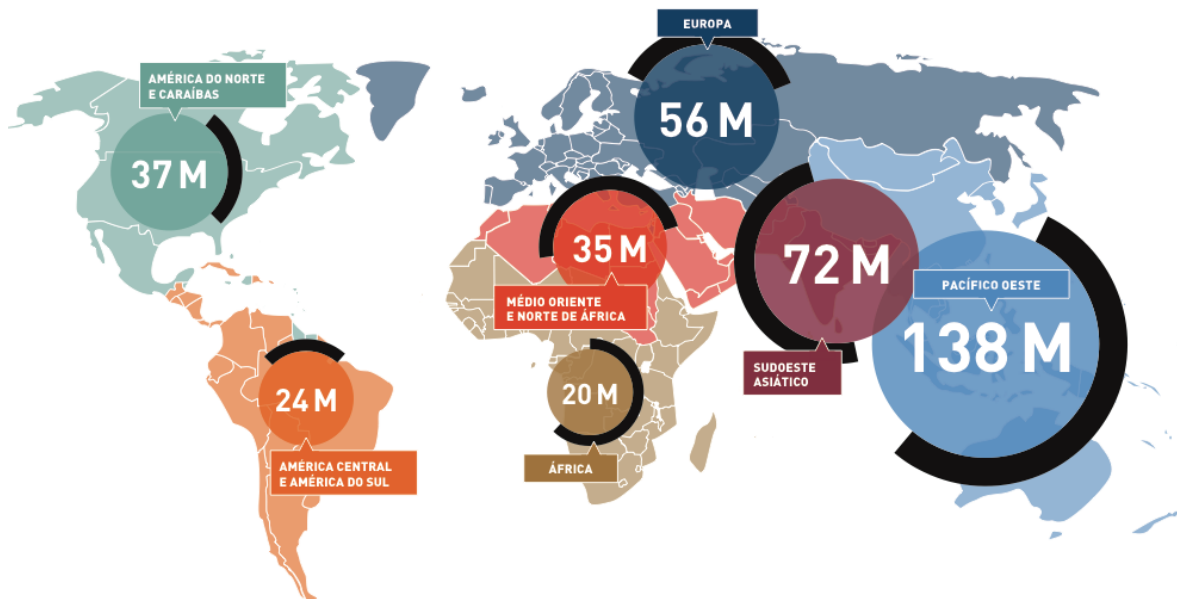


Figura 1 - Número de pessoas com Diabetes por região (Sociedade Portuguesa de Diabetologia, 2014)

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica crónica de etiologia múltipla cada vez mais frequente na nossa sociedade; a sua prevalência aumenta muito com a idade, atingindo ambos os sexos e indivíduos de todas as idades. Caracteriza-se por uma hiperglicémia (aumento dos níveis de glucose no sangue) crónica e por distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na

secreção ou ação da insulina, ou de ambas (International Diabetes Federation, 2013; World Health Organization, 1999).

Para compreender melhor a doença, importa reter que a insulina é uma hormona produzida nas células beta dos ilhéus de Langerhans no pâncreas. Esta é libertada diretamente na corrente sanguínea e atua como uma chave permitindo que a glucose no sangue entre nas células de todo o corpo, funcionando como uma fonte de energia (Figura 2) (International Diabetes Federation, 2013; Wray, 2011).

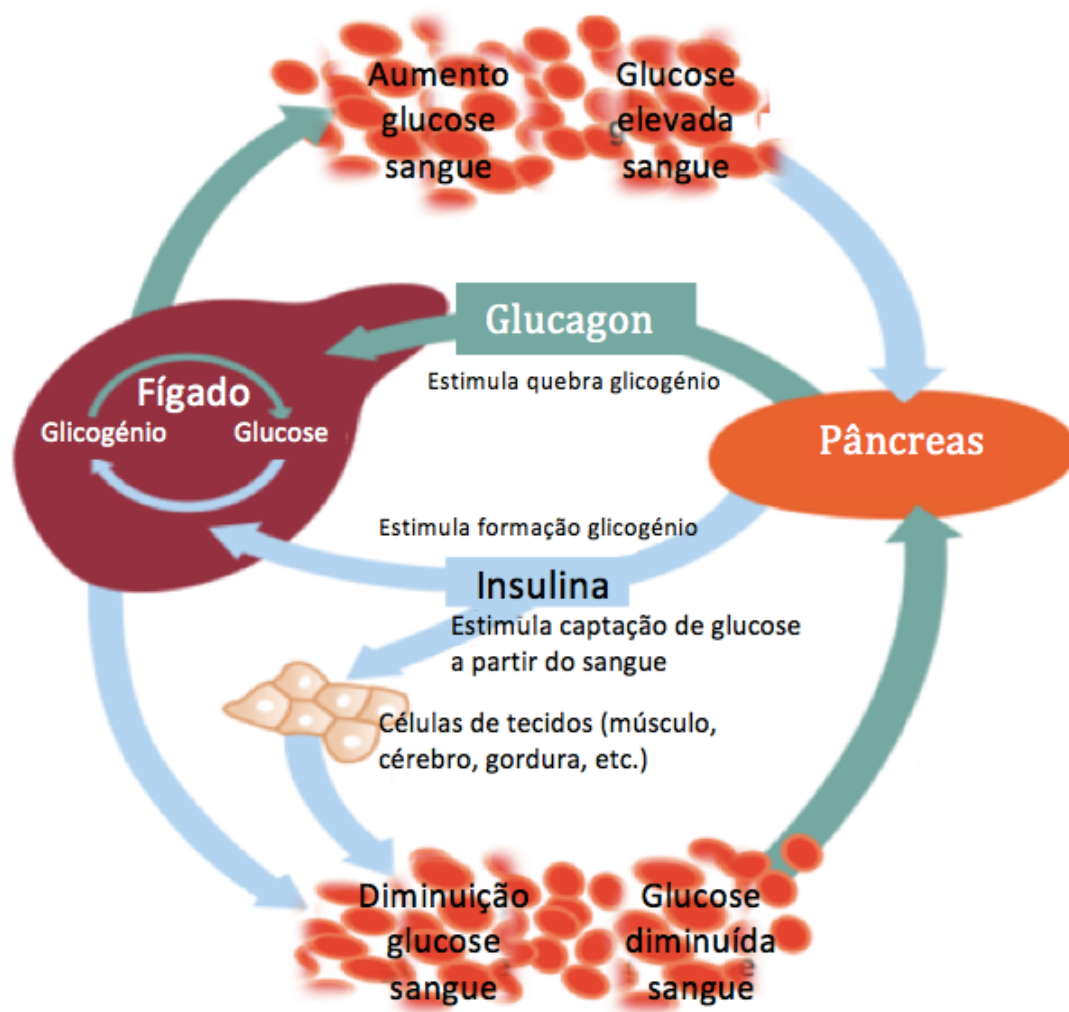


Figura 2 - Mecanismo de produção e ação da insulina (adaptado de International Diabetes Federation, 2013)

b. Classificação

Existem três tipos principais de DM: a Diabetes Mellitus tipo 1, a Diabetes Mellitus tipo 2 e a Diabetes gestacional.

i. Diabetes Mellitus tipo 1

A DM tipo 1 é causada por uma reação autoimune, em que o sistema imunitário do indivíduo ataca as células beta (responsáveis pela produção da hormona de insulina) do próprio pâncreas (Wray, 2011). Consequentemente, o organismo deixa de produzir a insulina que necessita. As pessoas com esta forma de diabetes precisam de insulina todos os dias para controlar os níveis de glucose no sangue. Geralmente, a doença desenvolve-se de forma repentina e pode manifestar-se em sintomas como: sede anormal e boca seca, micção frequente, falta de energia e cansaço extremo, fome constante, perda de peso, infeções recorrentes, visão turva e cicatrização de feridas lenta (International Diabetes Federation, 2013). Os pilares fundamentais para uma vida saudável e doença controlada passam pela terapia diária com insulina, monitorização rigorosa, dieta equilibrada e exercício físico regular (International Diabetes Federation, 2011).

Várias fontes reportam que o número de pessoas com diabetes tipo 1 está a aumentar, embora as razões que justificam tal facto ainda não sejam perfeitamente claras. Em todo o caso, a investigação demonstra que ter um membro da família com DM tipo 1 parece aumentar ligeiramente o risco de desenvolver doença. Outros fatores de risco potencial incluem fatores ambientais, eventos precoces no útero, a dieta seguida no início da vida e exposição a algumas infeções virais (Tabela 1) (Tamayo et al., 2013).

Até agora não há nenhuma evidência clara de medidas que possam prevenir a DM tipo 1 (Harjutsalo, Sund, Knip, & Groop, 2013).

Tabela 1- Fatores ambientais associados ao aumento da DM tipo 1 na Europa

Fatores ambientais	Hipótese e mecanismo
Estilo de vida	• Sobrecarga das células beta sensibiliza-as para danos imunes
Fatores fetais e perinatais	• Rápido aumento de peso na infância • Cesariana • Aleitamento materno, ordem de nascimento, idade da mãe, peso ao nascer, infecções virais
Fatores dietéticos	• Introdução precoce de proteínas complexas • Deficiência de vitamina D
Exposição a agentes patogénicos	• Menor exposição a patógenos • Infecções com Enterovirus • Poluição ambiental

Adaptado de Tamayo et al., 2013

ii. Diabetes Mellitus tipo 2

A DM tipo 2 é o tipo mais comum de diabetes. Ocorre geralmente em adultos, mas, vem sendo cada vez mais detetado em crianças e adolescentes. Na DM tipo 2, o pâncreas é capaz de produzir insulina, contudo ou não o faz em quantidade suficiente ou o organismo revela-se incapaz de responder aos efeitos da própria insulina (fenômeno também conhecido como resistência à insulina). Qualquer uma destas situações conduz a uma acumulação de glucose no sangue (International Diabetes Federation, 2013). Muitas pessoas com DM tipo 2 continuam a ignorar a doença durante um longo tempo, porque os sintomas podem levar anos a aparecer ou a ser reconhecidos, tempo durante o qual o organismo está a ser prejudicado por excesso de glucose no sangue. Muitas vezes, o diagnóstico é feito quando as complicações da diabetes já se desenvolveram e instalaram (International Diabetes Federation, 2013). Embora as razões para o desenvolvimento de DM tipo 2 ainda não sejam conhecidas, há vários fatores de risco importantes tais como a obesidade, dieta pobre, sedentarismo, envelhecimento, o referido fenómeno de resistência à insulina, história familiar de diabetes, etnia e glicémia elevada durante a gravidez (afetando o feto) (World Health Organization, 1999).

Em contraste com as pessoas com DM tipo 1, a maioria das pessoas com DM tipo 2, não necessitam de tomar insulina diariamente, isto porque são capazes de gerir a sua condição através de uma dieta saudável e regrada, aumento da atividade física ou medicação oral. No entanto, se forem incapazes de regular os seus níveis de glucose no sangue, a insulina pode ser introduzida ou usada em concomitância com antidiabéticos orais (International Diabetes Federation, 2013).

O número de pessoas com DM tipo 2 está a crescer rapidamente em todo o mundo. Este aumento parece estar relacionado, em grande medida, com fenómenos tipicamente associados ao desenvolvimento económico, tais como o envelhecimento da população, a urbanização crescente, o sedentarismo e a atividade física reduzida, mudanças e desequilíbrios na dieta alimentar, e as mudanças nos padrões de estilo de vida (World Health Organization, 1994).

iii. Diabetes gestacional

A diabetes gestacional, o terceiro principal tipo de diabetes, tende a ocorrer por volta da vigésima quarta semana de gestação. Esta condição surge quando a ação da insulina é bloqueada, provavelmente por hormonas produzidas pela placenta (International Diabetes Federation, 2013).

Como este tipo de diabetes se desenvolve quando o feto já se encontra bem formado, mas ainda em crescimento, o risco imediato para o bebé não é tão grave como sucederia nos casos em que a mãe apresenta DM tipo 1 ou DM tipo 2 antes da gravidez (International Diabetes Federation, 2013). No entanto, uma diabetes gestacional não controlada pode ter consequências graves para a mãe e para o seu bebé. O excesso de glucose no sangue durante a gravidez pode levar a uma condição conhecida como macrosomia fetal, que se caracteriza essencialmente pelo excesso de peso dos recém-nascidos. Por esta razão, o parto normal fica dificultado e reveste-se de um risco elevado, surgindo nestes casos a necessidade de uma cesariana. Importa salientar que existe também o risco de pré-eclâmpsia, situação em que a pressão arterial elevada súbita ameaça a saúde (e em alguns casos a vida) da gestante e do seu bebé. A diabetes gestacional normalmente desaparece após o nascimento (Guariguata, Linnenkamp, Beagley, Whiting, & Cho, 2013).

Todavia, as mulheres que tiveram diabetes gestacional correm um risco maior de desenvolver diabetes gestacional em gestações subsequentes e de desenvolver DM tipo 2 mais tarde. Os bebés nascidos de mães com diabetes gestacional também têm um risco mais elevado de obesidade e DM tipo 2 (International Diabetes Federation, 2013).

As mulheres com diabetes gestacional necessitam de monitorizar e controlar a glicémia para minimizar os riscos para o feto. Para tal é importante manter uma dieta saudável e a prática de exercício físico moderado. Contudo, em alguns casos, a insulina ou fármacos orais podem ser necessários (Guariguata et al., 2013; International Diabetes Federation, 2013).

Além dos principais tipos descritos, existem ainda outros tipos de diabetes com etiologias mais variadas (Tabela 2).

Tabela 2 – Classificação etiológica da Diabetes

I. Tipo 1 Destruição de células β , geralmente levando a deficiência absoluta de insulina - Autoimune - Idiopática	
II. Tipo 2 Pode variar desde resistência à insulina com deficiência relativa de insulina a um defeito secretório com ou sem a resistência à insulina	
III. Diabetes Gestacional	
IV. Outros tipos	
A. Defeitos monogênicos da função das células β - HNF-1α - Glucokinase - HNF-4 α - HNF-1β - WFS1 Síndrome de Wolfram - Diabetes neonatal - Outros	F. Induzida por drogas ou químicos - Glucocorticóides - Vacor - Pentamidina - Ácido nicotínico - Hormona tireoide - Diazoxide - Agonistas β-adrenérgicos - Tiazidas - Dilantina α-interferão - Outros
B. Diabetes mitocondrial	
C. Defeitos genéticos na ação da insulina - Resistência à insulina Tipo A - Leprechaunismo - Síndrome Rabson-Mendenhall - Diabetes lipoatrófica - Outros	G. Infecções - Rubéola congénita - Citomegalovirus - Outros
D. Doenças do pâncreas exócrino - Pancreopatia fibrocalculosa - Pancreatite - Trauma / pancreatectomia - Neoplasia - Fibrose cística - Hemocromatose - Outros	H. Formas incomuns de diabetes imunomediada - Síndrome autoimune à insulina (anticorpos não insulina) - Anticorpos recetor anti-insulina - Síndrome “Stiff-man” - Outros
E. Endocrinopatias - Acromegália - Síndrome de Cushing - Glucagonoma - Feocromocitoma - Hipertireoidismo - Somatostatina - Outros	I. Outros síndromes por vezes associada à diabetes - Síndrome de Down - Síndrome de Klinefelter - Síndrome de Turner - Ataxia de Friedreich - Coreia de Huntington - Síndrome de Laurence-Moon-Biedl - Distrofia miotónica - Porfiria - Síndrome de Prader-Willi - Outros

Adaptado de International Diabetes Federation, 2011

c. Diagnóstico

A DM é geralmente diagnosticada com base em critérios de medição da quantidade de glucose no plasma, quer a glucose plasmática em jejum (FPG- fasting plasma glucose) ou a glucose plasmática de 2 horas (2-h PG- two hour plasma glucose), valor depois de uma prova de tolerância à glucose oral (OGTT- oral glucose tolerance test) (Tabela 3). Recentemente, a avaliação da hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) foi acrescentada como uma terceira opção para diagnóstico (American Diabetes Association, 2014).

Tabela 3 – Critérios para diagnóstico da Diabetes

HbA1c $\geq$ 6,5 %. O teste deve ser realizado em laboratório utilizando um método certificado pelo NGSP e padronizado para o ensaio DCCT. *
OU
FPG $\geq$ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). O jejum é definido como a ausência de ingestão calórica por pelo menos 8 h. *
OU
2-h PG $\geq$ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante um OGTT. O teste deve ser realizado como descrito pela WHO, utilizando uma carga de glucose contendo o equivalente a 75g de glucose anidra dissolvida em água. *
OU
Num paciente com os sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica, uma glucose plasmática aleatória $\geq$ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
* Na ausência de hiperglicemia inequívoca, o resultado deve ser confirmado por testes repetidos.

Adaptado de American Diabetes Association, 2014

HbA1c – Hemoglobina A1c

NGSP -National Glycohemoglobin Standardization Program

DCCT - Diabetes Control and Complications Trial

FPG – Fasting Plasma Glucose

2-h PG – Two hour Plasma Glucose

OGTT - Oral glucose tolerance test

WHO – World Health Organization

O controle glicêmico é uma consideração primária para pacientes com DM. A HbA1c é uma medida de diagnóstico e terapêutica utilizada no controle da glicemia e representa a sua percentagem nos eritrócitos ou glóbulos vermelhos. Este valor baseia-se no tempo de circulação média de um eritrócito (60-90 dias) e portanto, corresponderá ao níveis médios de glucose no sangue num período de dois ou três meses (Alexander et al., 2013). Há uma correlação direta entre níveis elevados de HbA1c e morbidade e mortalidade em pacientes com DM. Assim sendo, é muito importante atingir valores baixos de HbA1c (é um alvo terapêutico no tratamento da DM). As recentes recomendações para o controle glicêmico têm como alvo os níveis de HbA1c máximas de valores entre 6,5% e 7,0% (American Diabetes Association, 2014).

d. Complicações sistêmicas

À medida que a prevalência global de diabetes aumenta, também o número de diabéticos a desenvolver complicações cresce. Sabe-se que as complicações são responsáveis pela maior parte da morbidade e mortalidade associadas à DM (Tamayo et al., 2013).

A persistência de um nível elevado de glucose no sangue, mesmo quando não há presença de sintomas para alertar o indivíduo para a presença de DM ou para a sua descompensação, resulta em lesões nos tecidos. Embora a evidência dessas lesões possa ser encontrada em diversos órgãos, é nos rins, olhos, nervos periféricos e sistema vascular que se manifestam as mais importantes, e frequentemente fatais, complicações desta patologia (Kidambi & Patel, 2008).

As principais complicações crônicas da Diabetes são: neuropatia, amputação, retinopatia, nefropatia e doença cardiovascular (Figura 3) (International Diabetes Federation, 2013).

i. Neuropatia

Quando a glucose no sangue e a pressão sanguínea são excessivamente altas podem-se desenvolver danos ao nível dos nervos de todo o corpo – neuropatia (International Diabetes Federation, 2013). As áreas mais comumente afetadas são as extremidades, particularmente os pés (neuropatia periférica) e pode provocar dor, formiguelo e perda de sensibilidade (à dor e ao toque) (International Diabetes Federation, 2013; Kidambi & Patel, 2008). A perda de sensibilidade é particularmente perigosa porque pode camuflar e deixar passar despercebidos certos ferimentos, levando a infecções graves, ulcerações, pé diabético e grandes amputações. É de extrema importância que estes pacientes recebam cuidados e sejam aconselhados na área da Podologia (International Diabetes Federation, 2013).

ii. Retinopatia

A retinopatia diabética é uma complicação vascular altamente específica da DM tipo 1 e tipo 2, com elevada prevalência relacionada com a duração da patologia. Níveis elevados de glucose no sangue, juntamente com a pressão arterial alta e ainda níveis elevados de colesterol, são as principais causas de retinopatia. A rede de vasos sanguíneos que alimenta a retina pode ficar bloqueada e danificada conduzindo à perda da visão (International Diabetes Federation, 2013). Na verdade, a retinopatia é a causa mais frequente de novos casos de cegueira entre adultos com idade entre os 20 e 74 anos. Deste modo, glaucoma, cataratas e outras doenças do olho sucedem mais cedo e com maior frequência em pessoas com DM (American Diabetes Association, 2009).

iii. Nefropatia

A nefropatia diabética ou doença renal diabética afeta 20 a 30% dos doentes com diabetes e é uma causa comum de insuficiência renal (Thorp, 2005). A doença é provocada por danos nos vasos sanguíneos de pequeno calibre, diminuindo a eficácia do rim ou podendo mesmo conduzir à falência completa do órgão. A manutenção de níveis normais de glucose no sangue e pressão arterial pode reduzir muito o risco de nefropatia (International Diabetes Federation, 2013).

iv. Doença cardiovascular

A doença cardiovascular é a causa mais comum de morte entre as pessoas com DM e incluem angina, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca congestiva. A pressão arterial, a glicemia e o colesterol elevados são fatores de risco que contribuem para o aumento do risco de complicações cardiovasculares (International Diabetes Federation, 2013).

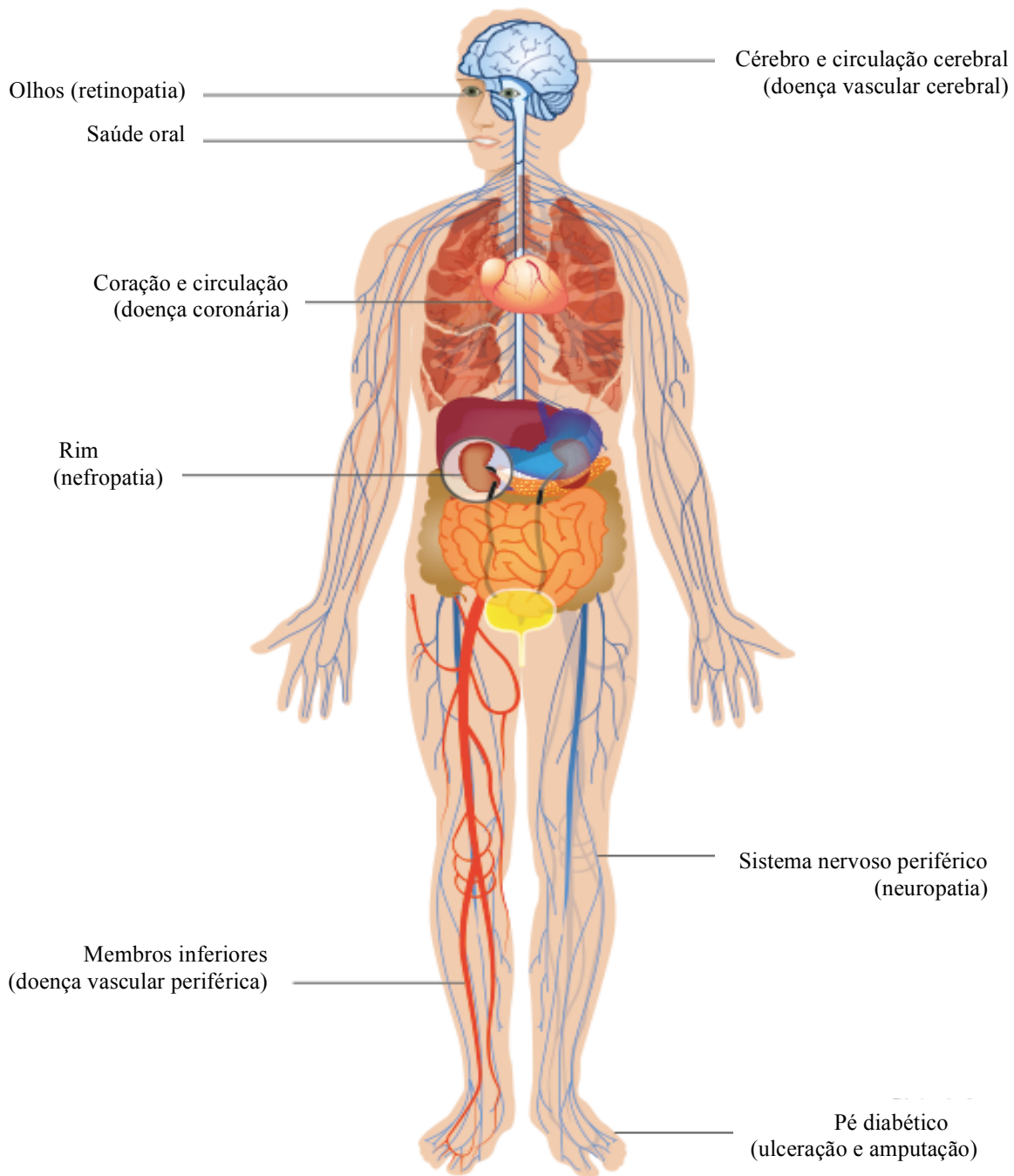


Figura 3 – Principais complicações da Diabetes (adaptado de International Diabetes Federation, 2013)

e. Complicações orais

A Diabetes Mellitus tem sido associada, frequentemente, a diversas manifestações sobre os tecidos orais (Bajaj, Prasad, Gupta, & Singh, 2012; Lamster, Lalla, Taylor, & Borgnakke, 2008; Manfredi et al., 2004).

i. Doença periodontal

A doença periodontal caracteriza-se por um conjunto de manifestações patológicas que afetam o periodonto, isto é, as estruturas de suporte dos dentes (gengiva, osso alveolar, ligamento periodontal e cimento radicular) (Lindhe, Lang, & Karring, 2008). Esta patologia é uma infecção crônica, produzida por bactérias gram negativas, presentes nas superfícies dentárias e no sulco gengival ou bolsa periodontal (Lindhe et al., 2008). Manifesta-se continuamente com períodos de exacerbação e de remissão, resultando de uma resposta inflamatória e imune do hospedeiro à presença de bactérias e aos seus produtos (Almeida et al., 2006).

A doença periodontal é uma complicação conhecida e bem documentada desta patologia, sendo considerada como a 6ª complicação da DM (Løe, 1993). Hoje sabe-se que, a doença periodontal influencia a Diabetes (e o seu controlo metabólico) e o contrário também é válido (Lamster et al., 2008). O aumento da concentração da glucose na saliva nos diabéticos também pode ser um fator importante para o desenvolvimento da doença periodontal, já que esse aumento resulta em substrato bacteriano adicional e formação de placa bacteriana (Vernillo, 2003).

A prevalência de doença periodontal em diabéticos é três vezes mais elevada do que na população em geral (Negrato & Tarzia, 2010). A DM tem sido considerada um fator de risco para a doença periodontal e têm sido propostos vários mecanismos biológicos que incluem microangiopatia, alterações no fluido crevicular gengival, alterações no metabolismo do colagénio, alteração da microflora subgengival e predisposição hereditária (Tsai, Hayes, & Taylor, 2002).

ii. Xerostomia

A xerostomia é uma sensação subjetiva descrita por um paciente como secura oral ou sensação de boca seca, que muitas vezes, mas não necessariamente, está associado a uma quantidade diminuída de saliva (Moore, Guggenheimer, Etzel, Weyant, & Orchard, 2001). Os pacientes queixam-se de dificuldade em falar ou engolir, alteração do paladar, desconforto oral generalizado e má retenção de próteses (Regezi, Sciubba, & Jordan, 2008).

iii. Halitose

O hálito com um cheiro típico frutado (cheiro cetônico) é um dos primeiros sinais da possível presença de DM (Negrato & Tarzia, 2010).

iv. Cárie

A maior propensão dos diabéticos à cárie dentária baseia-se nas maiores concentrações de glucose na saliva, porém a maioria deles desenvolvem cáries devido a uma higiene oral precária (Manfredi et al., 2004). Darwazeh et al., (1991) demonstraram que a concentração de glucose da saliva correlaciona-se com a concentração de glucose do sangue. Os pacientes diabéticos têm maior prevalência de cáries nas superfícies linguais, no entanto, assume-se que essas cáries podem ser devido a uma concentração mais alta de glucose no exsudado gengival (Pohjamo, Knuuttila, Tervonen, & Haukipuro, 1988).

Na realidade, há uma controvérsia sobre a relação entre a DM e a cárie dentária. Por um lado, poder-se-ia prever uma maior suscetibilidade à cárie nos doentes diabéticos, devido a uma maior concentração de glucose na saliva, diminuição do pH do meio, aumento da viscosidade e diminuição da saliva, hipocalcificação do esmalte e outras alterações salivares. Por outro lado, fatores como a ingestão reduzida de sacarose poderiam contribuir para a diminuição as lesões de cárie (Vernillo, 2003).

v. Alterações das glândulas salivares

As manifestações orais da diabetes nas glândulas salivares incluem sialoadenose das glândulas parótidas, diminuição do fluxo salivar e alterações da composição salivar. A sialoadenose caracteriza-se por um aumento bilateral não-inflamatório nem neoplásico das glândulas parótidas, com hipertrofia acinar e atrofia ductal, sendo mais comum em pacientes com diabetes mal controlada. A diminuição do fluxo salivar resulta de uma disfunção nervosa ou alteração microvascular que diminui a capacidade da glândula de responder a estímulos hormonais ou neurais (Gandara & Morton Jr, 2011).

vi. Síndrome da Boca Ardente

É mais frequentemente descrito em mulheres, acima de 60 anos, e pode ter duração de semanas a anos. Os pacientes descrevem uma sensação de queimadura que começa na língua e gradualmente espalha-se por toda a boca, revelando dor, formigueiro ou parestesia que pode ser sentida também na garganta, lábios, gengiva ou palato (Negrato & Tarzia, 2010). Na grande maioria dos casos, é uma complicação secundária a alguma doenças sistêmicas, medicamentos ou deficiências nutricionais e, por isso, muitas das vezes não é possível identificar uma causa única. Além da DM, outras doenças como síndrome de Sjögren, disfunções da tiroide, deficiências de ferro, zinco e vitamina B, estados infecciosos causados pela candidíase, stress e ansiedade também podem ser fatores causais (Negrato & Tarzia, 2010; Scala, Checchi, Montevecchi, & Marini, 2003).

2. O MICOBIOMA HUMANO

O termo “microbioma” (uma combinação das palavras “micologia” e “microbioma”) foi usado pela primeira vez em 2010 para designar o microbioma fúngico (Underhill & Iliev, 2014; Ghannoum et al., 2010). Os fungos, apesar de serem considerados um componente *minor*, cada vez mais têm sido reconhecidos como tendo um papel importante dentro da comunidade e são alvo de vários estudos (Underhill & Iliev, 2014).

Vários fatores relacionados com o hospedeiro estão diretamente implicados na composição e variações do microbioma em si, entre eles destaca-se o genótipo do indivíduo, a sua fisiologia e o sistema imunitário e ainda os seus hábitos e estilo de vida (Figura 4). Como alguns desses fatores podem modificar-se ao longo da vida, o microbioma vai acompanhando tais mudanças (Cui, Morris, & Ghedin, 2013).

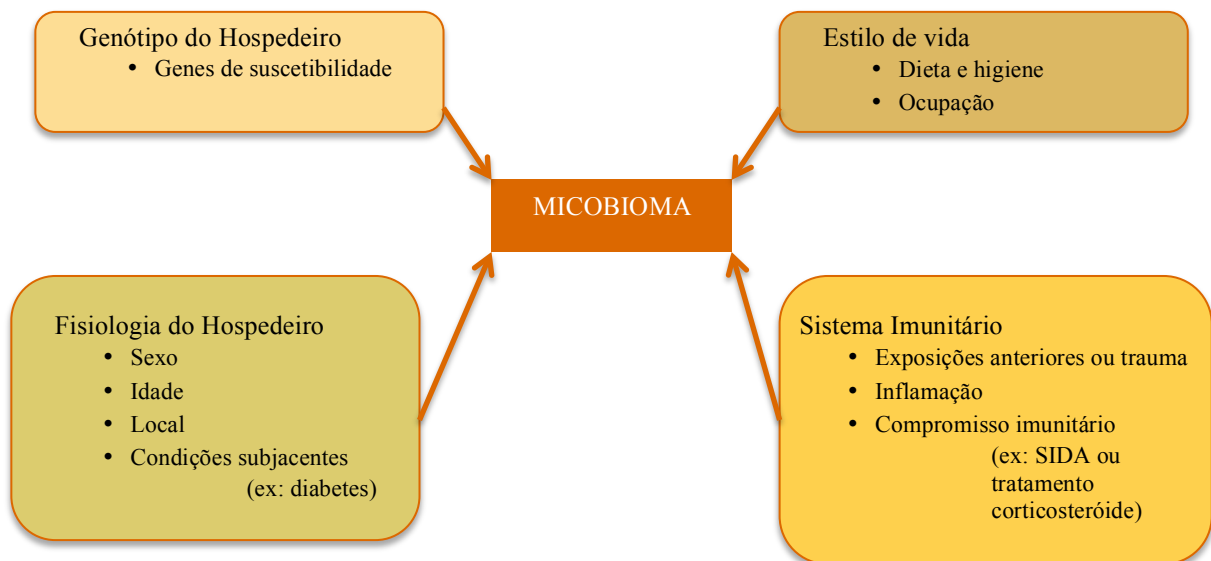


Figura 4 - Fatores ambientais e do hospedeiro que contribuem para a variedade observada no microbioma humano (adaptado de Cui, Morris & Ghedin, 2013)

a. Fungos

Os fungos são um grande grupo de microrganismos que constituem um reino dentro do domínio *Eukarya*. Das cerca de 100.000 espécies de fungos reconhecidos, apenas aproximadamente 150 são patogênicas para o ser humano e destes apenas uma fração pequena é capaz de causar lesões orais e periorais (Lamont, Hajishengallis, & Jenkinson, 2014).

Os fungos são organismos vegetativos que não sintetizam clorofila, não possuem motilidade, têm uma estrutura básica e partilham algumas características estruturais e metabólicas das células animais: possuem o ADN (ácido desoxirribonucleico) contido num núcleo ligado à membrana, têm organelos tais como mitocôndrias, centríolos e ribossomas (Figura 5). A sua parede celular é rígida e circunda uma membrana plasmática, distinguindo-se por não possuir colesterol, mas sim ergosterol. As paredes celulares dos fungos são distintas das paredes celulares de bactérias gram-positivas e gram-negativas. Geralmente, esta é composta por três camadas: a mais externa, constituída por manoproteínas; a intermédia, constituída por uma rede de glucanos - β -(1,3)-glucano e β -(1,6)-glucano – a interna composta por um polímero de *N*-acetilglucosamina, a quitina, que confere uma rigidez determinante para a morfologia cápsula (Barroso, Meliço-Silvestre, & Taveira, 2014; Lamont et al., 2014).

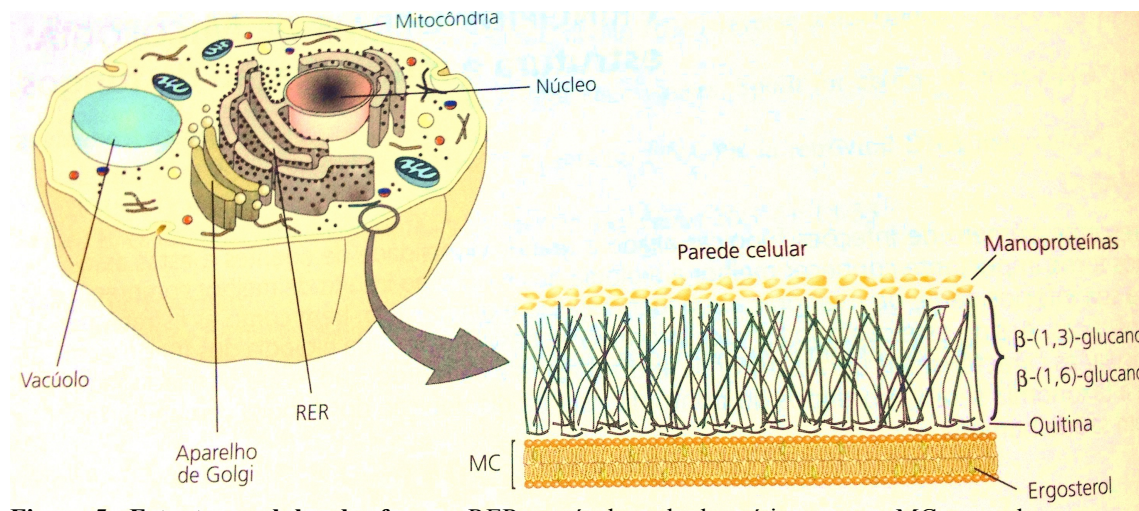


Figura 5 - Estrutura celular dos fungos. RER – retículo endoplasmático rugoso; MC – membrana celular

Gonçalves, T. (2014). Princípios gerais de micologia: estrutura e multiplicação de fungos. In H. Barroso, A. Meliço-Silvestre & N. Taveira (Eds), *Microbiologia Médica* (p. 48), Lisboa: LIDEL.

As células fúngicas têm um diâmetro de cerca de 2 a 6 μm e, de um modo geral, são maiores do que as bactérias e menores do que as células de um mamífero. Estes organismos podem apresentar uma estrutura leveduriforme (unicelular) ou filamentosa (multicelular), como exemplifica a Figura 6. Muitos deles podem, durante o seu ciclo de vida, apresentar-se nas duas formas morfológicas e, por essa razão, são chamados de fungos dimórficos. O dimorfismo fúngico tem sido extensivamente estudado ao nível molecular e genético, e acredita-se que possa estar envolvido na patogénese de doenças fúngicas. A reprodução dos fungos pode ser assexuada (implica processo mitótico) e/ou sexuada (implica formação de esporos por meiose, após a formação de um zigoto resultante da fusão de dois núcleos de sexos opostos) (Barroso et al., 2014; Lamont et al., 2014).

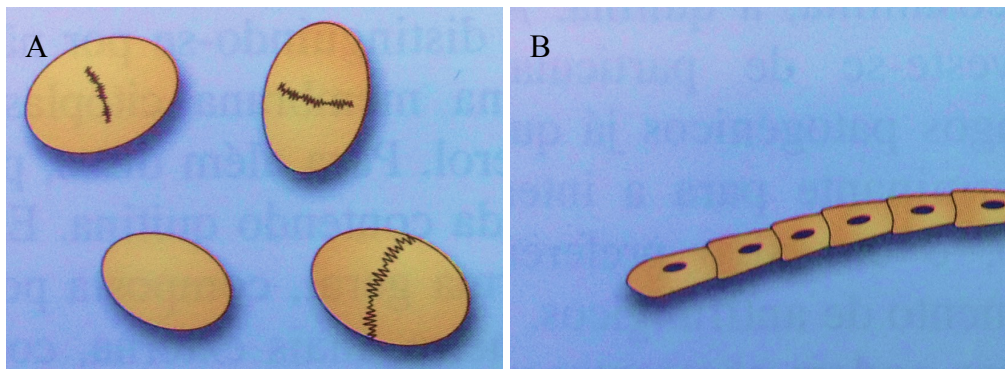


Figura 6 - Morfologia dos fungos: A - forma leveduriforme; B - forma filamentosa

Adaptado de Gonçalves, T. (2014). Princípios gerais de micologia: estrutura e multiplicação de fungos. In H. Barroso, A. Meliço-Silvestre & N. Taveira (Eds), *Microbiologia Médica* (p. 48), Lisboa: LIDEL.

Cada superfície de cada mucosa é um ambiente único que molda a microbiota que aí reside. Os estudos atuais têm documentado que, como as bactérias, diversas populações de fungos são característicos de locais específicos do corpo e o sistema imune local de cada localização pode interagir com os seus comensais de forma única. As células epiteliais das superfícies produzem péptidos antimicrobianos que modulam diretamente a sobrevivência dos fungos. Em resposta aos fungos, citoquinas e quimiocinas são também produzidas e estas recrutam células imunitárias para o local (Underhill & Iliev, 2014).

b. Micobioma intestinal

Os fungos são residentes normais do trato gastrointestinal dos mamíferos. Estudos recentes têm mostrado que o intestino é o lar de mais de 50 géneros de fungos com *Candida*, *Saccharomyces* e espécies *Cladosporium* particularmente comuns (Underhill & Iliev, 2014). Alguns estudos realizados até o momento sobre o papel da micobiota em doenças gastrointestinais começam a demonstrar que a comunidade de fungos é uma peça fundamental na patogénese dessas doenças (Cui et al., 2013).

c. Micobioma da pele

A superfície da pele é o primeiro ponto de contato do corpo tanto com bactérias como com fungos ambientais, sendo o lar de milhões de microrganismos que têm uma relação de comensalismo com o hospedeiro. Como a pele é um órgão de auto-renovação, as células mortas são continuamente descamadas, o que oferece um ambiente para o crescimento microbiano saprófito (Underhill & Iliev, 2014). O género mais comum de fungos comensais presentes na pele é o género *Malassezia*, seguidas por *Penicillium* e *Aspergillus* e ainda *Alternaria*, *Candida*, *Rhodotorula*, *Cladosporium* e *Mucor*, mas com uma menor frequência (Findley et al., 2013). Considerando as várias localizações, o pé revelou maior diversidade de fungos (40 a 80 géneros), enquanto que outros locais - como as narinas, glabella, costas, manúbrio e palma das mãos - tinham maior diversidade bacteriana do que diversidade fúngica (Findley et al., 2013).

d. Micobioma vaginal

Tal como noutras superfícies mucosas, na vagina residem um conjunto de microrganismos que podem causar patologias. Estudos indicam a presença de 11 a 20 géneros diferentes de fungos incluindo *Candida*, *Saccharomyces*, *Aspergillus*, *Alternaria* e *Cladosporium* (Underhill & Iliev, 2014). Os microrganismos predominantes na microflora da vagina saudável são as espécies de *Lactobacilli*. Estas bactérias produtoras de ácido láctico contribuem para o pH baixo do ambiente, o que inibe o crescimento de fungos, e competem com as espécies de *Candida* pelas ligações às células epiteliais (Köhler, Assefa, & Reid, 2012).

e. Micobioma pulmonar

Há pouca evidência relativamente a uma microbiota fúngica comensal em pulmões saudáveis, embora estes estejam constantemente expostos a fungos orais e ambientais (Van Woerden et al., 2013). Quando a função pulmonar se encontra comprometida, no caso de fibrose quística, as comunidades fúngicas alojam-se e persistem, sendo possível encontrar espécies de *Aspergillus* e espécies *Scedosporium*. As espécies de *Aspergillus* também têm sido associadas à asma e alergias nasais graves (Underhill & Iliev, 2014).

f. Micobioma oral

A boca é o maior ponto de entrada de microrganismos para o nosso organismo (Ghannoum & Mukherjee, 2013). A cavidade oral é um local bem conhecido de crescimento microbiano, embora os membros fúngicos dessa comunidade raramente tenham sido avaliados. Uma recente avaliação da microbiota na boca saudável mostrou que a cavidade oral aloja mais de 75 géneros de fungos diferentes com *Candida*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Aspergillus* e *Fusarium* entre os mais comuns (Ghannoum et al., 2010).

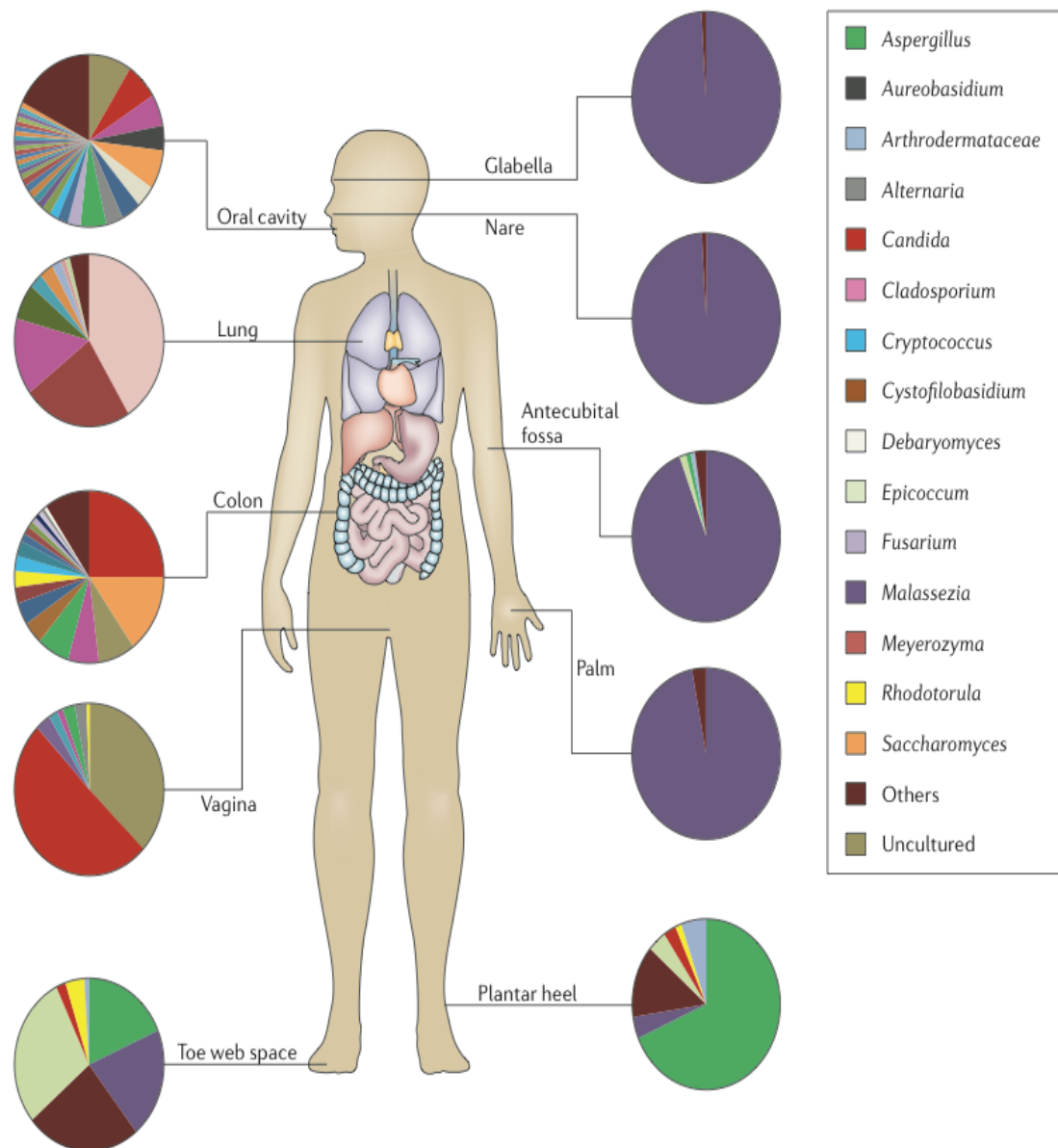


Figura 7- Microbioma humano. Os dados dos gráficos circulares representam os gêneros de fungos presentes na cavidade oral, pulmões, cólon, vagina e pele, entre outros (Underhill & Iliev, 2014)

O organismo e o seu sistema imunológico têm como objetivo estar alerta e manter a vigilância contra a invasão de fungos nos tecidos. No entanto, não deve evocar respostas inflamatórias prejudiciais contra a exposição normal a fungos que são comuns no meio ambiente ou comensais para o hospedeiro. Ainda assim, há determinadas situações que quebram ou superam este sistema de vigilância em equilíbrio e permitem a invasão de fungos ou a sua proliferação como é o caso da imunossupressão, tal como representa a Figura 8 (Iliev & Underhill, 2013).

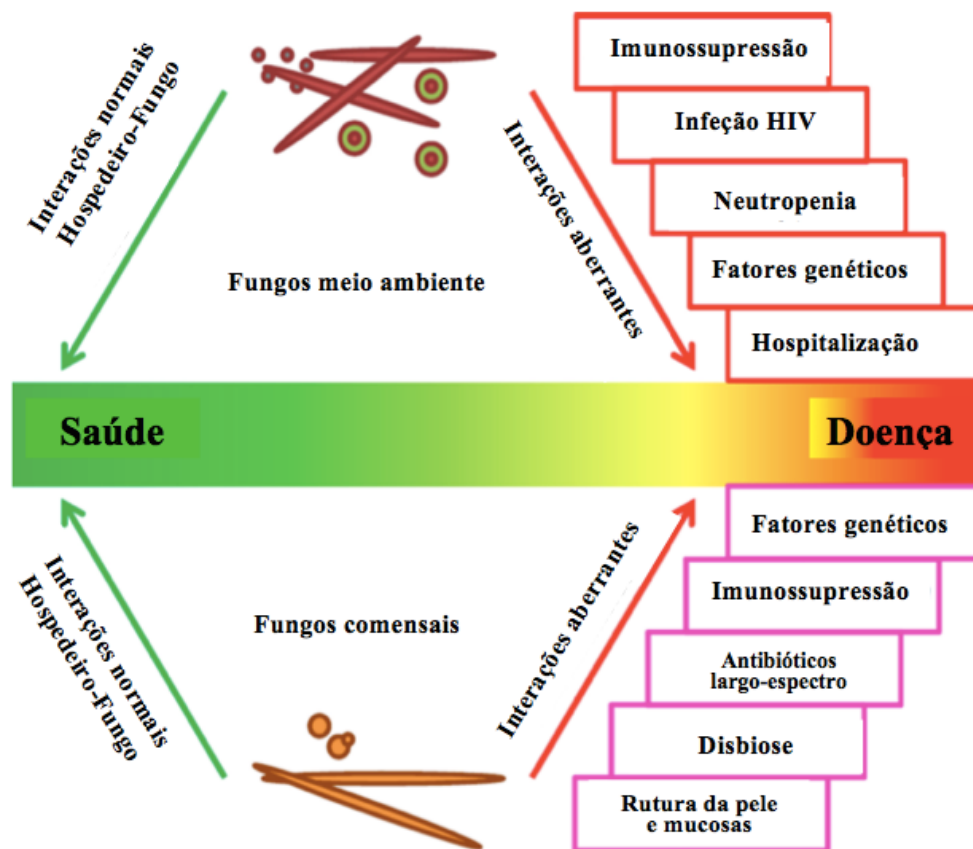


Figura 8 - Equilíbrio entre fungos e o hospedeiro (adaptado de Iliev & Underhill, 2013)

3. INFEÇÕES FÚNGICAS

As infecções fúngicas, também denominadas micoses, compreendem uma série de doenças infecciosas causadas pela ação patogénica dos fungos. Embora a maioria das espécies de fungos estejam presentes como saprófitos no ambiente e em plantas, onde desempenham um papel chave na reciclagem natural de material orgânico, alguns deles são capazes de causar doenças em humanos. O quadro clínico de micose varia muito, dependendo do agente causal, do local da infecção, e dos fatores de predisposição do hospedeiro. Uma das classificações práticas mais amplamente utilizadas é baseada na localização da infecção. Neste sentido, as micoses podem ser classificadas como superficiais, cutâneas, subcutâneas e profundas ou sistémicas (Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013).

a. Candidíase Oral

i. *Candida*

Os fungos da espécie *Candida* são frequentemente encontrados na boca de indivíduos saudáveis e como tal podem ser consideradas como residentes normais da microflora oral. Ainda assim, outros tipos tais como *Saccharomyces* spp e *Geotrichum* spp também são encontrados (Tabela 4), mas as suas ocorrências são raras e estes não estão geralmente implicados na infecção oral (Marsh & Martin, 2009).

Tabela 4 – Espécies de fungos recolhidos da boca humana

Espécies de <i>Candida</i>	Outras espécies fúngicas (raras)
<i>Candida albicans</i>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus</i> spp.
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Candida lusitanae</i>	<i>Mucor</i> spp.
<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Saccharomyces</i> spp.
<i>Candida kefyr</i>	<i>Geotrichum</i> spp.
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Rhizopus</i> spp.
<i>Candida parapsilosis</i>	

Adaptado de Marsh, P., & Martin, M. (2009). Oral fungal infections. In *Oral Microbiology* (5th ed., p. 167). Elsevier.

O fungo mais prevalente na cavidade oral e o agente etiológico primário da candidíase oral é a *Candida albicans* (*C. albicans*) (Figura 9). Sem dúvida, o nome deste fungo é interessante porque as duas partes significam branca (*Candida* é um adjetivo latino que significa branco; *albicans* é o particípio presente do verbo latino *albico*, ser branco) (Lamont et al., 2014; Marsh & Martin, 2009).

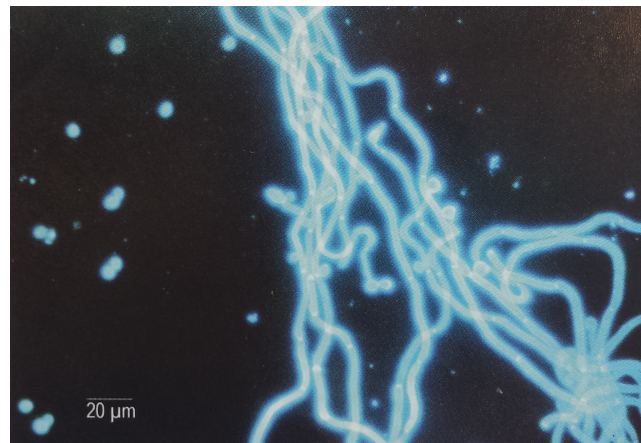


Figura 9 - Imagem de microscopia fluorescente de *Candida albicans*, mistura de leveduras e formas filamentosas

Marsh, P., & Martin, M. (2009). Oral fungal infections. In *Oral Microbiology* (5th ed., p. 168). Elsevier.

Os biofilmes são definidos como comunidades microbianas, muitas vezes ligados a substratos sólidos com as células do biofilme incorporadas dentro de substâncias poliméricas extracelulares (SPE) que elas produzem (Williams et al., 2013). A *C. albicans* tem afinidade, particularmente, para formar biofilmes em próteses de acrílico e também em superfícies mucosas (Williams et al., 2013).

A formação do biofilme da *C. albicans* atravessa distintas fases envolvendo a transição de blastosporos para comunidades celulares bem definidas incluídas numa matriz polissacarídea (Figura 10). Numa primeira fase dá-se a adesão inicial das células de levedura, seguindo-se o desenvolvimento de uma monocamada e formação de microcolônias, filamentação, proliferação e maturação acompanhadas pela produção de material extracelular (Heitman, Filler, & Edwards Jr, 2006).

Os biofilmes maduros são caracterizados por uma rede densa de leveduras, hifas e pseudo-hifas, exibindo uma estrutura tridimensional complexa, com heterogeneidade espacial e uma arquitetura de micro-colônias com canais de água ramificados. Estas características estruturais parecem representar um arranjo espacial ideal para a afluência de nutrientes e eliminação de resíduos de células dentro do biofilme. Dependendo do substrato sobre o qual o biofilme se formou, a sua arquitetura será diferente (Heitman et al., 2006). O biofilme pode tornar-se um reservatório de agentes, permitindo a co-infecção com outros agentes patogénicos e promovendo assim a persistência da infecção (Heitman et al., 2006).

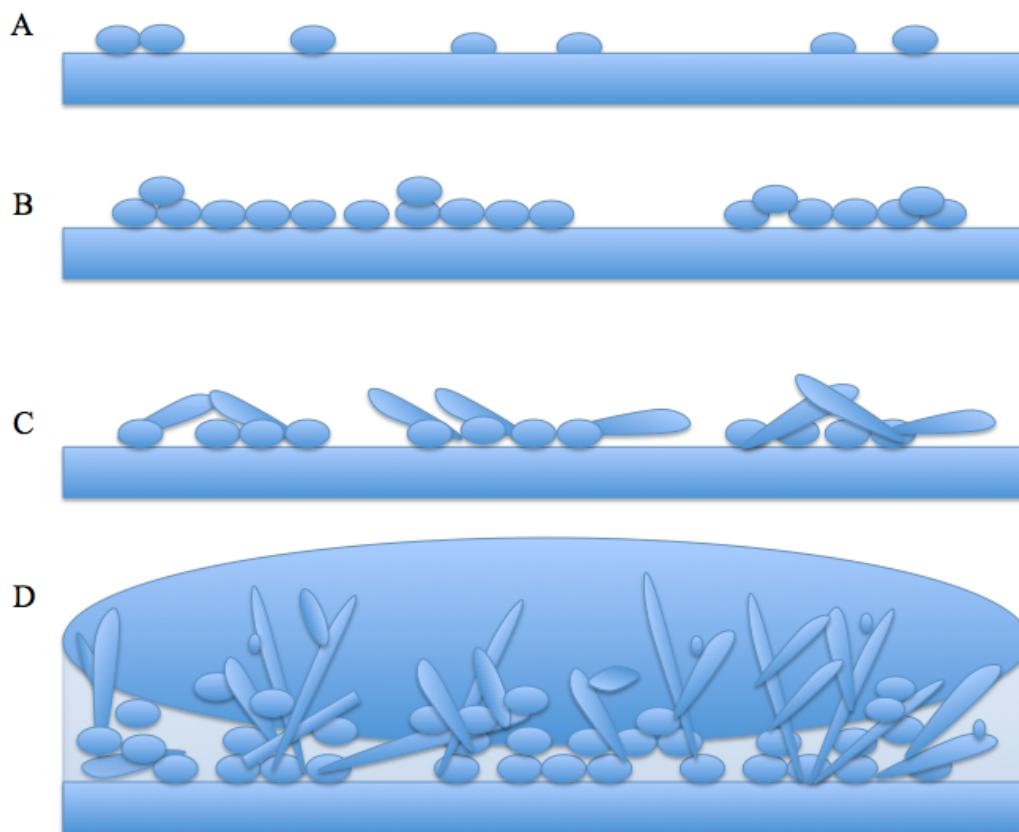


Figura 10 - Diagrama descritivo das etapas de formação do biofilme da *C. albicans*.

A- Fixação inicial de células de levedura.

B- Formação de uma monocamada basal de células de levedura.

C- Proliferação de micro-colônias e filamentação.

D- Continuação da filamentação durante a maturação e envolvimento na camada exopolimérica

Adaptado de Ramage, G., Ghannoum, M., & López-Ribot, J. (2006). Fungal Biofilms: Agents of Disease and Drug Resistance. In J. Heitman, S. Filler & J. Edwards, Jr, *Molecular Principles of Fungal Pathogenesis* (1st ed., p. 178). Washington, DC: ASM Press.

Na cavidade oral existem múltiplas interações entre as espécies bacterianas e *Candida*, como está representado na Figura 11. A *C. albicans* integra esta rede intermicrobiana por co-agregação com outras bactérias orais, pois é capaz de aderir às bactérias que são colonizadores primários de superfícies de tecidos duros ou moles, tal como *Streptococcus* e *Actinomyces*, bem como a colonizadores secundários, no caso de *Fusobacterium*. Presumivelmente, a *C. albicans* cresce e sobrevive dentro dessas comunidades, mantendo um perfil de espectador até ao momento em que as defesas imunitárias do hospedeiro ficam comprometidas de alguma forma. A partir daqui, tem então a oportunidade de causar a doença (Kolenbrander, 2011).

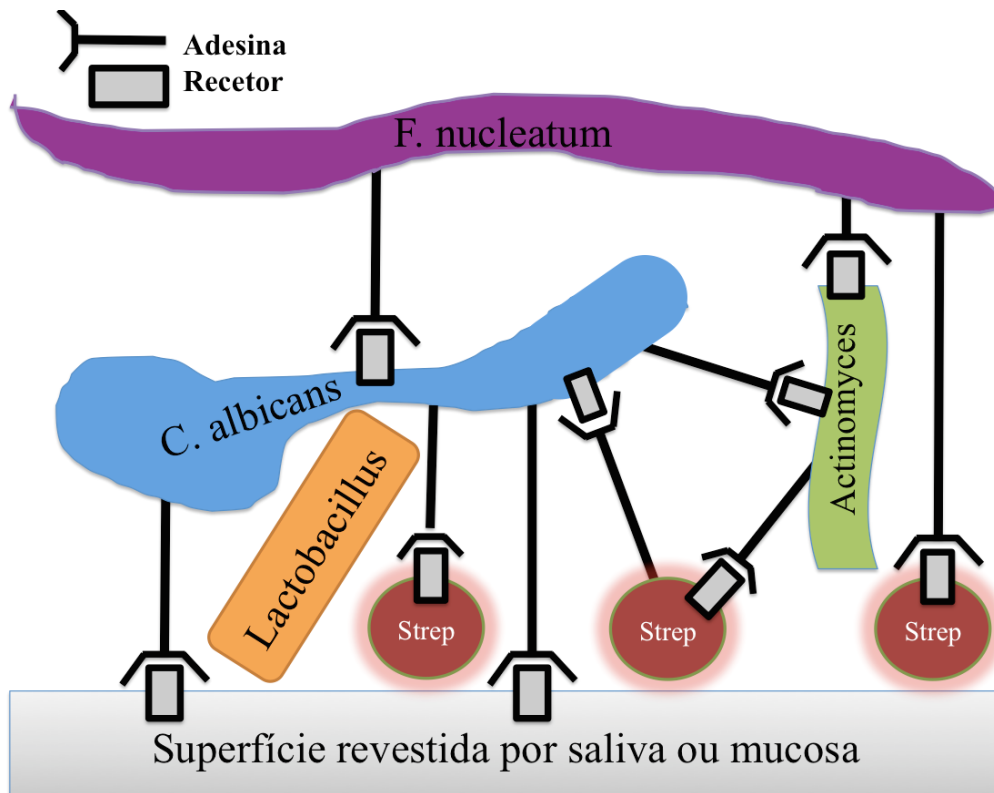


Figura 11 - Interações intermicrobianas na formação de comunidades de espécies mistas da cavidade oral contendo *Candida albicans*. Strep – Streptococcus
Adaptado de Jenkinson, H., & Munro, C. (2011). *Candida albicans* colonization and community development. In P. Kolenbrander, *Oral Microbial Communities: Genomic Inquiry and Interspecies Communication* (p. 173). Washington: ASM Press.

ii. Fatores de virulência da espécie *Candida*

A *C. albicans* é a espécie mais patogênica e a sua virulência deve-se a um conjunto de atributos relacionados com a sua capacidade de evadir os mecanismos de defesa do hospedeiro ou de resistir aos antifúngicos e ainda à sua capacidade de danificar as células e tecidos que invade (Ureña, 2002). Os fatores de virulência são controlados por diferentes genes que se expressam em determinado número e momento, determinando o fenótipo e a virulência, portanto, é de esperar que exista uma grande variabilidade na virulência das estirpes. O processo de infeção dos tecidos pela *C. albicans* apresenta vários estádios: adesão e colonização; penetração (formação de hifas) e produção de enzimas hidrolíticas; e resposta inflamatória aguda (predomínio de neutrófilos e presença de IgG, IgA, IgM, fatores do complemento, linfócitos T e macrófagos) (Ureña, 2002).

Atribuem-se diversos fatores de virulência à *C. albicans* identificados na Tabela 5. Tal como foi mencionado anteriormente, a adesão de *Candida* ao hospedeiro é fundamental no processo de colonização, sendo esta promovida por adesinas e pela hidrofobicidade celular (Williams & Lewis, 2011; Marsh & Martin, 2009). A ação mecânica da saliva e a descamação das células epiteliais impedem a adesão de microrganismos dificultando, dessa forma, a colonização (Williams & Lewis, 2011; Ureña, 2002). A presença de hifas dificulta a fagocitose, aumenta a adesão às superfícies e a capacidade de invadir as camadas epiteliais que resulta na destruição tecidular. As PAS (proteases aspárticas segregadas) são proteínas produzidas pela *C. albicans* que degradam as proteínas da matriz extracelular hospedeira, facilitando a invasão dos tecidos e a degradação das imunoglobulinas e proteínas de defesa do hospedeiro. Além destas, as fosfolipases degradam a membrana celular (hidrolisando fosfolípidos em ácidos gordos) promovendo a lise e consequente morte da célula, ou então aumentando a adesão por exposição dos recetores (Williams & Lewis, 2011; Marsh & Martin, 2009). O fenómeno de *switching* fenotípico da *C. albicans* está relacionado com a sua capacidade para alterar a morfologia celular. Esta comutação está associada com a expressão alterada dos genes que afectam a antigenicidade da superfície, a adesividade, a suscetibilidade a fármacos e a resistência à fagocitose por leucócitos polimorfonucleares (Marsh & Martin, 2009).

Tabela 5 - Presumíveis fatores de virulência associados à *Candida albicans*

Fator de virulência	Efeito
Adesão	Promove a retenção na boca
• Relativa hidrofobicidade da superfície celular	• Processo de adesão não-específica
• Expressão de moléculas de adesinas da superfície celular	• Facilita os mecanismos de adesão específicos
Evasão das defesas do hospedeiro	Promove a retenção na boca
• Alta frequência de <i>switching</i> fenotípico	• Modificação antigénica através de mudanças na superfície das células
• Desenvolvimento de hifas	• Reduz a probabilidade de fagocitose; permite à levedura escapar aos fagócitos
• Produção de proteases aspárticas segregadas	• Destruição de IgA secretora
• Ligação de moléculas do complemento	• Mascaramento antigénico
Invasão e destruição dos tecidos do hospedeiro	Aumenta a patogenicidade
• Desenvolvimento de hifas	• Promove a invasão do epitélio oral
• Produção de proteases aspárticas segregadas	• Danos da matriz extracelular e da células hospedeiras
• Produção de fosfolipase	• Danos para as células hospedeiras

Adaptado de Marsh, P., & Martin, M. (2009). Oral fungal infections. In *Oral Microbiology* (5th ed., p. 167). Elsevier.

iii. Fatores de predisposição do hospedeiro

Os fatores predisponentes do hospedeiro podem-se incluir em diferentes categorias tais como: alterações endócrinas; depressão imunológica; supressão imunológica; lesões malignas; tratamentos farmacológicos e hipossalialia (Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013).

Fazem parte das alterações endócrinas, a Diabetes Mellitus, a gravidez, a insuficiência renal e o hipertireoidismo (Regezi et al., 2008). Por outro lado, a depressão imunológica está associada a tratamentos antineoplásicos e imunossupressores ou defeitos imunocelulares (Tyc, Kühn, Wilson, & Klipp, 2014). Relativamente à supressão imunológica, o melhor exemplo é o síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e a neutropénia. Alguns estudos indicam que os neutrófilos estão relacionados com a destruição de *C. Albicans* (Tyc et al., 2014). As leucemias, os linfomas e anemia aplástica entram na categoria das lesões malignas associadas ao desenvolvimento de candidíase, enquanto que os antibióticos de largo espectro, os corticóides, antidepressivos e antineoplásicos entram na categoria dos tratamentos farmacológicos (Williams & Lewis, 2011; Regezi et al., 2008). O síndrome de Sjögren e alguns fármacos, assim como a radioterapia provocam hipossalialia (diminuição da produção de saliva) (Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013). Acrescentam-se ainda a má adaptação protética, a perda de dimensão vertical, o uso crónico de antissépticos, a má higiene oral, bem como o consumo de tabaco e álcool, que surgem entre os fatores de risco mais enunciados no desenvolvimento de microrganismos (Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013; Regezi et al., 2008).

iv. Classificação da Candidíase Oral

A candidíase oral, produzida por fungos do género *Candida*, é a micose mucocutânea mais frequente da cavidade oral (Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013). A classificação atual das infeções por *Candida*, confinada aos tecidos orais e periorais está apresentada na Tabela 6.

Tabela 6 - Classificação das infeções por *Candida* confinadas aos tecidos orais e periorais

Candidíase	Apresentação clínica
Pseudomembranosa aguda	Múltiplas placas brancas removíveis
Eritematosa aguda	Vermelhidão generalizada
Hiperplásica crónica	Placas brancas fixas nas comissuras
Eritematosa crónica	Vermelhidão generalizada na superfície de adaptação da prótese superior
Pseudomembranosa crónica	Múltiplas placas brancas removíveis
Queilite angular	Fendas bilaterais, ângulos da boca
Glossite rombóide mediana	Lesão fixa vermelha/branca, dorso da língua

Adaptado de Canon, R., & Firth, N. (2014). Fungi and fungal Infections of the oral cavity. In R. Lamont, G. Hajishengallis & H. Jenkinson, *Oral Microbiology and Immunology* (2nd ed., p. 352). Washington: ASM

a) Candidíase pseudomembranosa

A candidíase pseudomembranosa (Figura 12-A), conhecida também como “sapinhos” é normalmente observada em indivíduos imunodeprimidos, lactentes, idosos, pacientes medicados com imunossupressores, terapia com inaladores corticosteróides (comum nos asmáticos), pacientes com xerostomia ou Diabetes Mellitus (Lamont et al., 2014; Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013; Muzyka & Epifanio, 2013). Pode apresentar placas brancas ou amarelas em toda a superfície da mucosa, de consistência mole e gelatinosa que apresentam um padrão de crescimento centrífugo, sendo facilmente destacáveis à raspagem. Estas placas representam um crescimento excessivo de leveduras na mucosa, levando à descamação de células epiteliais e a uma acumulação concomitante de bactérias, queratina, células inflamatórias, fibrina e tecido necrosado (Muzyka & Epifanio, 2013; Regezi et al., 2008). Apesar das lesões se poderem desenvolver em qualquer localização, os sítios mais comuns são a mucosa oral, palato mole, as pregas mucovestibulares, orofaringe e bordos laterais da língua. Os sintomas são escassos (sensação de queimadura e coceira) todavia, em casos mais severos, os pacientes referem disfagia quando as lesões afetam provavelmente a orofaringe (Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013; Regezi et al., 2008).

b) Candidíase eritematosa aguda

A candidíase eritematosa (Figura 12-B) caracteriza-se pela presença de regiões avermelhadas e atróficas localizadas em qualquer lugar dentro da cavidade oral, mas as mais afetadas são o palato e o dorso da língua (onde pode causar despilação e desqueratinização). É, geralmente, assintomática ou acompanhada por leve ardor, estando frequentemente associada ao uso de antibióticos de largo-espectro ou de corticosteróides (Muzyka & Epifanio, 2013; Regezi et al., 2008).

c) Candidíase hiperplásica crónica

A candidíase hiperplásica crónica (Figura 12-C) pode manifestar-se de forma nodular ou como placas esbranquiçadas, não removíveis à raspagem, na região das comissuras da mucosa oral, palato e língua. Normalmente ocorre em adultos sem aparente predisposição à infecção por *Candida* e alguns clínicos acreditam que seja uma representação de uma lesão pré-maligna. A biópsia de suspeita de candidíase hiperplásica crónica é recomendada para estabelecer o diagnóstico diferencial de outras leucoplasias e para determinar se a displasia está presente (Lamont et al., 2014; Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013; Muzyka & Epifanio, 2013; Regezi et al., 2008).

d) Candidíase eritematosa crónica

A candidíase eritematosa crónica, também chamada estomatite protética (Figura 12-D) caracteriza-se por zonas de vermelhidão no palato intimamente relacionadas com a base de próteses removíveis mal-adaptadas e com a falta de higiene produzindo um trauma contínuo (Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013). Ocasionalmente, a mandíbula desdentada também pode estar afetada (Lamont et al., 2014). Além disso, o microclima anaeróbio por baixo da prótese fornece um ambiente ideal para o crescimento das leveduras, e a própria prótese protege a mucosa da saliva e das suas propriedades de imunidade local. É de extrema relevância a desinfecção de próteses e outros dispositivos dentários para prevenir as infeções fúngicas, visto que estes são uma fonte contínua de inoculação de fungos e também bactérias (Muzyka & Epifanio, 2013). Note-se que, uma avaliação hematológica será importante para avaliar todos os fatores predisponentes sistémicos subjacentes, como por exemplo, o ferro, a vitamina B12, os folatos ou uma Diabetes Mellitus não diagnosticada ou mal controlada (Lamont et al., 2014).

e) Queilite angular

A queilite angular (Figura 12-E) é vulgarmente observada numa ou em ambas as comissuras labiais, com formação de fissuras. Os fatores que contribuem para tal incluem enrugamento facial ao longo do sulco nasogeniano e perda da dimensão vertical de oclusão, promovendo um ambiente húmido propício para o crescimento e colonização de agentes etiológicos. Também pode ocorrer em indivíduos que habitualmente lambem os lábios e depositam pequenas quantidades de saliva nos ângulos comissurais (Lamont et al., 2014; Regezi et al., 2008). Outro fator menos citado associado à queilite angular são as deficiências nutricionais, tais como a tiamina, a riboflavina, o ferro e o ácido fólico (Muzyka & Epifanio, 2013). Clinicamente, as lesões apresentam-se vermelhas e brilhantes, ligeiramente queratinizadas, moderadamente dolorosas, fissuradas, corroídas e incrustadas (Regezi et al., 2008).

f) Glossite rombóide mediana

A glossite rombóide mediana (Figura 12-F) afeta menos de 1% da população geral. É mais comum em homens, fumadores e diabéticos (Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013). Clinicamente, afecta a região posterior do dorso da língua, na linha média anterior ao "V" lingual. A lesão apresenta-se como uma placa assintomática, com forma arredondada ou de losango, de consistência firme e uma cor vermelha ou rosa intenso devido à atrofia ou ausência das papilas filiformes, com limites claramente diferenciados do resto da língua. Existem duas formas clínicas distintas: uma atrófica ou macular e de forma não-elevada, e uma hiperplásica ou lesão exofítica, que pode aparecer elevada até 2-5 mm (Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013; Regezi et al., 2008).



Figura 12 – Tipos de Candidíase Oral

A- Candidíase pseudomembranosa aguda na mucosa oral

B- Candidíase eritematosa no palato duro

C- Candidíase hiperplásica crónica no dorso e bordo lateral da língua

D- Candidíase eritematosa crónica associada ao uso de uma prótese parcial removível de acrílico

E- Queilite angular bilateral

F- Glossite rombóide mediana

Adaptado de Muzyka & Epifanio, 2013

v. Diagnóstico diferencial

As lesões brancas de *Candida* devem ser diferenciadas das lesões associadas a queimaduras químicas, ulcerações traumáticas, placas mucosas de sífilis e lesões queratósicas brancas. Por outro lado, quanto às lesões vermelhas deve ser feito um diagnóstico diferencial com reações medicamentosas, com o líquen plano erosivo e o lúpus eritematoso discóide (Regezi et al., 2008).

vi. Tratamento

O tratamento farmacológico de doenças fúngicas orais é essencialmente limitado a 4 classes de agentes antifúngicos: polienos, azóis, equinocandinas e pirimidinas (Tabela 7) (Muzyka & Epifanio, 2013).

Na classe dos polienos são reconhecidos a anfotericina B e a nistatina. O seu mecanismo de ação passa pela ligação ao ergosterol, presente na membrana das células fúngicas, induzindo a fuga do conteúdo citoplasmático e consequentemente a morte da célula (Muzyka & Epifanio, 2013; Williams & Lewis, 2011). Existem várias fórmulas, incluindo colutórios e pastilhas cuja absorção intestinal é reduzida e, como tal, o seu uso é relativamente limitado (Marsh & Martin, 2009).

O mecanismo de ação dos azóis é a inibição da enzima lanosterol dimetilase, sendo esta dependente do CYP (citocromo P-450) na síntese de ergosterol. A depleção do ergosterol resulta na inibição do crescimento fúngico e aumenta a permeabilidade da membrana (Williams & Lewis, 2011). Este grupo de agentes antifúngicos subdivide-se ainda em duas subclasses, os imidazóis e os triazóis. Na subclasse dos imidazóis englobam-se o clotrimazol, miconazol e cetoconazol. O cetoconazol foi o primeiro agente antifúngico oral introduzido como uma alternativa à anfotericina B e é reservado para as infeções sistémicas ou infeções por *Candida* que não respondem à terapia inicial tópica. Dentro do subgrupo dos triazóis temos o fluconazol, itraconazol, voriconazol e posaconazol. Os triazóis têm algumas vantagens sobre os agentes imidazóis, como por exemplo, têm maior solubilidade e especificidade para os sistemas de enzimas de fungos, o que os torna menos tóxicos para o hospedeiro (Muzyka & Epifanio, 2013). Todavia, tem-se assistido nos últimos anos a um aumento da resistência por parte de algumas espécies de *Candida* a esta terapêutica, cujo mecanismo passa por uma sobreprodução ou mutação da enzima lanosterol dimetilase, como é o caso da *C. glabrata* e *C. krusei* que exibem resistência ao fluconazol (Williams & Lewis, 2011).

Desta forma, surgiram as equinocandinas (em alternativa aos polienos e azóis) que atuam pela inibição da enzima G-glucano sintetase, necessária para a síntese da membrana celular, tendo a vantagem de não estar presente nas células dos mamíferos, reduzindo assim a sua toxicidade para o hospedeiro (Williams & Lewis, 2011). Este

grupo engloba a caspofungina, anidulafungina e a micafungina (Muzyka & Epifanio, 2013).

Relativamente ao grupo das pirimidinas, o antifúngico 5-FC (5-fluorocitosina) entra na célula fúngica através de uma citosina permease e é então convertido pelo fungo em 5-fluorouracilo. Este análogo nucleosídeo fica incorporado em moléculas de RNA (ácido ribonucleico) interferindo com a síntese de ADN e com a produção de proteínas dentro da célula fúngica. As células humanas não são afetadas devido à falta de citosina permease da membrana celular (Marsh & Martin, 2009).

Tabela 7 - Antifúngicos usados no tratamento da Candidíase

Antifúngico	Modo de ação	Administração	Tipo de Candidíase recomendado
Polienos	Ligação ao ergosterol e disrupção da membrana celular fúngica		
• Nistatina		Tópica	CEC
• Anfotericina B		Tópica	CEC
Azóis	Inibição da biossíntese do ergosterol		
• Fluconazol		Sistémica	CPM, CEA, CHC
• Miconazol		Tópica	CEC
• Cetoconazol		Tópica/sistémica	CPM, CEA, CHC
• Clotrimazol		Tópica	CEC
• Itraconazol		Sistémica	CPM, CEA, CHC
• Voriconazol		Sistémica	
• Posaconazol		Sistémica	
5-Fluorocitosina	Inibição da síntese de ADN/proteína	Sistémica, frequentemente combinada com anfotericina	
Equinocandinas	Inibição da síntese de β -1, 3 D-glucano	intravenosa	
• Caspofungina			
• Micafungina			
• Anidulafungina			

Adaptado de Williams & Lewis, 2011
 CEC – Candidíase eritematosa crónica
 CPM – Candidíase pseudomembranosa
 CEA – Candidíase eritematosa aguda
 CHC – Candidíase hiperplásica crónica

vii. Diagnóstico da Candidíase oral

O diagnóstico de candidíase oral (Figura 13) é fundamentalmente clínico. O diagnóstico microbiológico é realizado quando: o diagnóstico clínico requer confirmação; é necessário o estabelecimento de um diagnóstico diferencial com outras doenças; se verifica resistência à terapêutica antifúngica; e na situação de candidíase hiperplásica se preconiza a execução de biópsia (Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013). As amostras orais podem ser obtidas por uma diversidade de métodos (Tabela 8), sendo as abordagens mais comuns o esfregaço, cultura *imprint* e cultura de saliva completa (Marsh & Martin, 2009). A identificação da espécie *Candida* pode ser realizada com base nos seguintes critérios: morfológicos e bioquímicos, no diagnóstico de candidíase oral; imunológicos e genéticos, para diagnóstico de candidemia invasiva ou para a diferenciação de espécies, como acontece com a *C. albicans* e a *C. dubliniensis* (Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013).

Tabela 8 - Métodos de recolha de *Candida* da cavidade oral

Método de Isolamento	Vantagens	Desvantagens
Cultura da saliva completa	Sensível; organismos viáveis isolados	Podem ocorrer problemas com a recolha da amostra; local não específico
Bochecho oral concentrado	Quantitativa; células viáveis isoladas	Alguns pacientes têm dificuldade em fazer bochecho; local não específico
Zaragatoa	Simples de usar; células viáveis isoladas; local específico	Difícil de padronizar
Esfregaço	Simples de usar; não depende de cultura	Células viáveis não determinadas; a identidade da espécie não é facilmente confirmada
Cultura <i>imprint</i>	Quantitativa; células viáveis isoladas; local específico	Alguns locais são difíceis de recolher amostra
Biópsia	Essencial para candidíase hiperplásica crónica	Invasiva; não é apropriada para outros tipos de candidíase

Adaptado de Marsh, P., & Martin, M. (2009). Oral fungal infections. In *Oral Microbiology* (5th ed., p. 173). Elsevier.

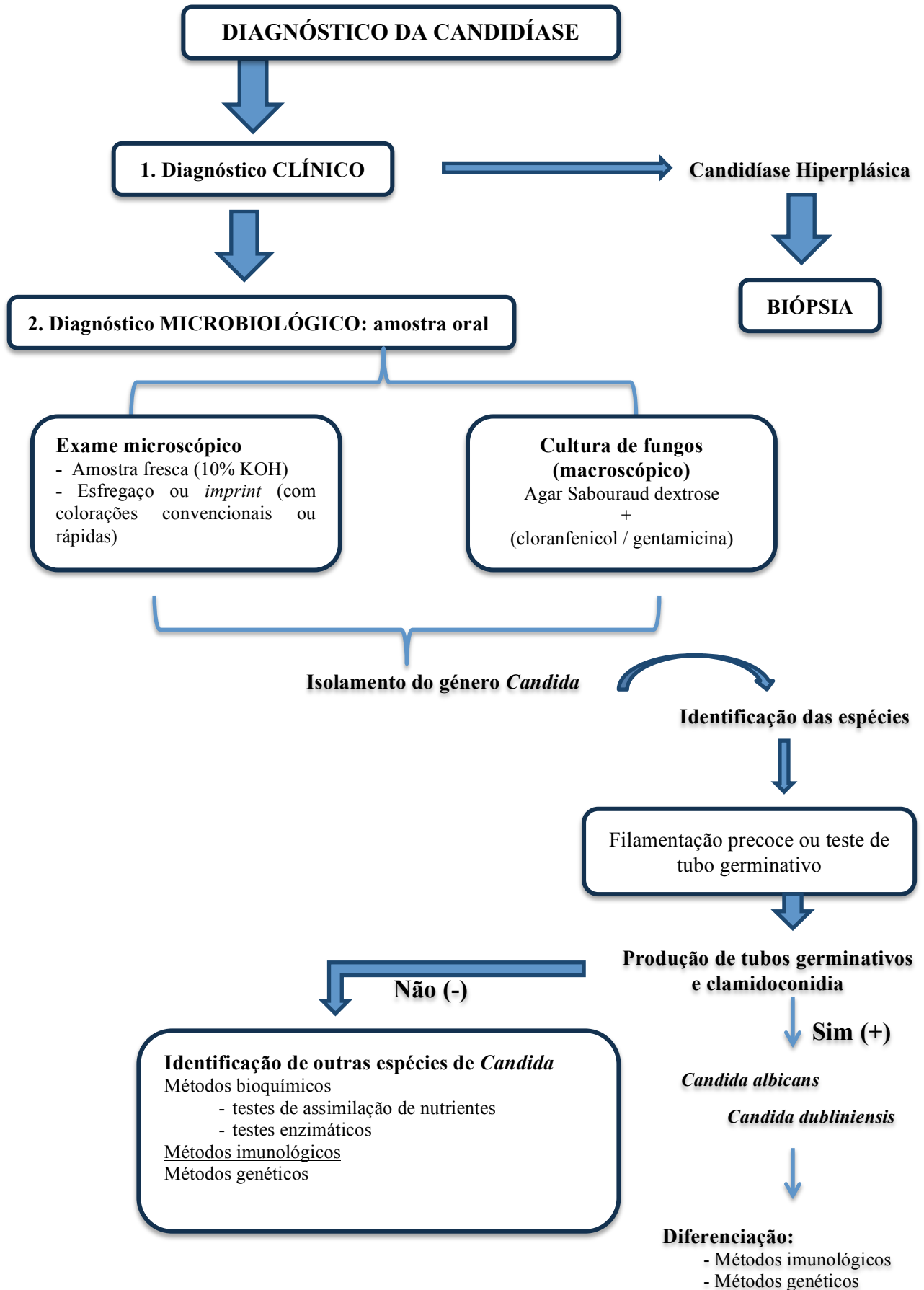


Figura 13 - Esquema representativo do diagnóstico da Candidíase Oral (adaptado de Coronado-Castellote & Jiménez-Soriano, 2013)

4. *DIABETES MELLITUS E A SUSCETIBILIDADE PARA INFECÇÕES ORAIS*

Segundo Negrato & Tarzia (2010), os pacientes com DM têm uma maior tendência para infecções, visto que as funções do sistema imunológico se encontram comprometidas, ou seja, a quimiotaxia e fagocitose são baixas, contribuindo para uma diminuição da ação das células polimorfonucleares. Além disso, a microcirculação pode ser afetada, conduzindo a um aporte sanguíneo reduzido, o que também aumenta a suscetibilidade dos pacientes diabéticos à infecção em todo o organismo, não sendo a cavidade oral uma exceção.

A DM tem também sido associada a infecções orais como a periodontite, cárie dentária, gengivite e candidíase (Bissong, Fon, Kamga, & Akenji, 2014).

Os pacientes com DM revelam uma maior taxa de colonização de *Candida*, facto que tem sido foco de estudo nos últimos anos por diferentes investigadores (Anexo 1) (Manfredi et al., 2004).

Poradzka, Mariusz, Karnafel, & Fiedor (2013) afirmam que a Diabetes Mellitus é um fator predisponente da Candidíase Oral e defendem que um controlo glicémico inadequado, associado a uma concentração elevada de açúcar no sangue e na saliva, são como nutrientes para os fungos. Premkumar, Ramani, Chandrasekar, Natesan, & Premkumar (2014) defendem a mesma ideia, referindo que a disfunção salivar, a redução do pH da saliva e a hiperglicémia salivar proporcionam um potencial substrato para o crescimento dos fungos nos pacientes com DM.

Os pacientes com diabetes são mais propensos a desenvolver infecções na cavidade oral, o que, por sua vez, pode prejudicar o controlo glicémico, sendo esta uma relação bidirecional. A suscetibilidade a infecções orais, como a candidíase, é então favorecida pela presença de hiperglicémia, pelo menor fluxo de saliva e pelas alterações do conteúdo de proteínas antimicrobianas da saliva (como a lactoferrina, lisozima e lactoperoxidase) (Negrato & Tarzia, 2010).

A frequência e densidade de colonização por *Candida* e o desenvolvimento de Candidíase Oral em pacientes com DM tende a ser o resultado de uma combinação de fatores de risco do hospedeiro e o seu micobioma. O grau de controlo glicémico, a presença ou não de próteses dentárias, hábitos tabágicos, idade, interação medicamentosa e o tipo de adesão e espécie de *Candida* são fatores que, sendo concomitantes, tendem a ser mais relevantes quando comparados com a existência de um único fator, como a DM isoladamente (Darwazeh, Lamey, Lewis, & Samaranayake, 1991; Darwazeh et al., 1990). Reforçam ainda esta ideia Poradzka, Mariusz, Karnafel, & Fiedor (2013) dizendo que existe uma relação entre a presença de próteses removíveis, hábitos tabágicos e uma elevada taxa de infeções fúngicas pelos diabéticos.

A candidíase é uma das infeções oportunistas mais frequentes em pacientes com resistência imunológica diminuída, que tende a estar presente em pacientes diabéticos, especialmente os mal controlados (Negrato & Tarzia, 2010).

Estudos *in vitro* têm demonstrado que a adesão das estirpes de *Candida* na mucosa oral é influenciada pela disponibilidade de açúcares no meio de crescimento do hospedeiro (Willis, Coulter, Hayes, Bell, & Lamey, 2000).

Candida albicans é a espécie *Candida* predominante a ser isolada a partir da cavidade oral de pacientes diabéticos e em indivíduos saudáveis (Willis et al., 1999; Dorocka-Bobkowska, Budtz-Jorgensen, & Wloch, 1996). No entanto, uma outra espécie de *Candida*, *Candida dubliniensis*, pode também ser isolada a partir da cavidade oral tanto de pacientes com diabetes tipo 1 como 2 (Manfredi, McCullough, Al-Karaawi, Hurel, & Porter, 2002).

Embora a *Candida albicans* seja a mais prevalente, especialmente da candidíase pseudomembranosa, outras espécies não-albicans, tais como *Pichia*, *Trichosporon*, *Geotichum*, podem também ser identificadas na cavidade oral de pacientes com controlo deficiente da DM, tornando-se assim propensos para infeções fúngicas frequentes e severas (Poradzka et al., 2013).

As informações sobre *Candida* em pacientes diabéticos continuam a ser estudadas. São necessários estudos prospectivos durante um longo período e com um elevado número de indivíduos para esclarecer a relação entre *Candida* oral e a Diabetes Mellitus (Soysa, Samaranayake, & Ellepola, 2006).

Assim, será importante continuar a investigar esta relação para entender como o sistema imunológico da mucosa interage com as comunidades de fungos e como podemos explorar essas interações para prevenir ou tratar doenças fúngicas e inflamatórias (Underhill & Iliev, 2014).

5. *O PAPEL DO MÉDICO DENTISTA*

Com a atual epidemia global da Diabetes Mellitus é importante que os Médicos Dentistas, na sua prática clínica diária, tenham conhecimento sobre esta patologia e respetivas implicações (Wray, 2011). A variedade de complicações orais associados à DM enfatiza a sua importância para os pacientes e profissionais que cuidam deles (Lalla & Lamster, 2012). Uma boa higiene oral, isto é, uma escovagem correta dos dentes e o uso do fio dentário juntamente com controlos dentários regulares, é essencial na prevenção da doença oral. Todavia, vários estudos, realizados em todo o mundo, têm demonstrado que as pessoas com diabetes muitas vezes não têm conhecimento sobre as complicações relacionadas com a saúde oral, apresentando níveis baixos de autocuidado oral (Lalla & Lamster, 2012; Bowyer et al., 2011).

Existe, de facto, uma necessidade e responsabilidade para os profissionais de Medicina Dentária de assumirem um papel ativo na educação e tratamento de pacientes com diabetes. O diagnóstico e tratamento da DM são da responsabilidade do médico especialista. Não obstante, os Médicos Dentistas têm a responsabilidade de procurar identificar pacientes de risco que possam não estar diagnosticados; avaliar sinais e sintomas indicativos de um mau controlo metabólico em pacientes com diabetes diagnosticada; aconselhar os pacientes identificados sobre a sua condição e encaminhá-los a um médico para avaliação e tratamento adequado; e prestar cuidados de saúde oral seguros e previsíveis para todos estes pacientes, quando necessário (Lalla & Lamster, 2012).

A importância do bom controlo glicémico e um estilo de vida saudável devem ser revistos, reforçados e enfatizados a cada contato com o sistema de saúde, incluindo todas as visitas ao consultório dentário, com o objetivo de apoiar e motivar as pessoas com diabetes a atingir melhores resultados e evitar/retardar o desenvolvimento de complicações (Lalla & Lamster, 2012).

Muitas vezes existe uma falta de coordenação entre os diferentes componentes e grupos de profissionais no âmbito dos sistemas de saúde. As redes melhoradas de profissionais de saúde em combinação com a capacitação de pessoas com diabetes através da monitorização da qualidade da informação, necessitam de ser desenvolvidas (Tamayo et al., 2013).

A presença de manifestações orais em pacientes diabéticos indica o *status* da glicémia mal controlada e requer uma avaliação para detetar complicações a longo prazo. O conhecimento da co-morbilidade oral entre as pessoas com diabetes é geralmente pobre e sugere uma necessidade de educação e promoção para a saúde adequada, no sentido de melhorar a saúde oral dos pacientes diabéticos (Bajaj et al., 2012).

A Diabetes Mellitus é uma doença da qual os Médicos Dentistas devem estar cientes, tendo-se concluído que a ação destes profissionais pode ter um efeito significativo e positivo sobre a saúde oral e geral dos pacientes com DM (Lamster et al., 2008).

III. CONCLUSÕES

Após a revisão detalhada do tema abordado conclui-se que:

- Os pacientes com DM estão predispostos a infecções fúngicas orais e tem-se verificado uma maior taxa de colonização de *Candida* nestes indivíduos, principalmente se o controlo glicémico for inadequado
- A Candidíase oral é a micose mucocutânea mais frequente da cavidade oral
- A DM é uma doença comum, com manifestações orais concomitantes que têm impacto na prática clínica. A maior preocupação é a possibilidade das infecções orais afetarem o controlo metabólico do estado diabético
- É necessário que os Médicos Dentistas conheçam as várias manifestações orais da DM, para que as possam detetar e tratar atempada e convenientemente, contribuindo assim para a melhoria do controlo metabólico destes pacientes

IV. BIBLIOGRAFIA

- Alexander, P., Feine, J., Huynh-Ba, G., Vargas, A., & Oates, T. W. (2013). A Critical Review of Diabetes, Glycemic Control and Dental Implant Therapy. *Clinical Oral Implants Research*, 24(2), 117–127. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02374.x.A
- Almeida, R. F., Lima, C., Pinho, M. M., Faria, I., Santos, P., & Bordalo, C. (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistémicas. *Revista Portuguesa de Clínica Geral*, 22, 379–390.
- American Diabetes Association. (2009). Standards of medical care in diabetes--2009. *Diabetes Care*, 32 Suppl 1, S13–61. doi:10.2337/dc09-S013
- American Diabetes Association. (2014). Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, 37 Suppl 1(October 2013), S14–80. doi:10.2337/dc14-S014
- Bajaj, S., Prasad, S., Gupta, A., & Singh, V. B. (2012). Oral manifestations in type-2 diabetes and related complications. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 16(5), 777–9. doi:10.4103/2230-8210.100673
- Barroso, H., Meliço-Silvestre, A., & Taveira, N. (2014). *Microbiologia Médica*. (LIDEL, Ed.) (Volume 1., pp. 47–51). Lisboa.
- Bissong, M. E. A., Fon, P. N., Kamga, F. H. L., & Akenji, T. N. (2014). Microbiological profile of oral infections in diabetic patients and non-diabetic controls in Southwest , Cameroon, 15(3), 138–143.
- Bowyer, V., Sutcliffe, P., Ireland, R., Lindenmeyer, a, Gadsby, R., Graveney, M., ... Dale, J. (2011). Oral health awareness in adult patients with diabetes: a questionnaire study. *British Dental Journal*, 211(6), E12. doi:10.1038/sj.bdj.2011.769
- Coronado-Castellote, L., & Jiménez-Soriano, Y. (2013). Clinical and microbiological diagnosis of oral candidiasis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 5(5), e279–86. doi:10.4317/jced.51242
- Cui, L., Morris, A., & Ghedin, E. (2013). The human mycobiome in health and disease. *Genome Medicine*, 5(7), 63. doi:10.1186/gm467
- Darwazeh, A., Lamey, P., Lewis, M., & Samaranayake, L. (1991). Systemic fluconazole therapy and in vitro adhesion of *Candida albicans* to human buccal epithelial cells. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 20(1), 17–19.
- Darwazeh, A., Lamey, P., Samaranayake, L., Macfarlane, T., Fisher, B., Macrury, S., & Maccuish, A. (1990). The relationship between colonisation, secretor status and in-vitro adhesion of *Candida albicans* to buccal epithelial cells from diabetics. *Journal of Medical Microbiology*, 33(1), 43–49.

- Dorocka-Bobkowska, B., Budtz-Jorgensen, E., & Wloch, S. (1996). Non-insulin-dependent diabetes mellitus as a risk factor for denture stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 25(8), 411–415.
- Findley, K., Oh, J., Yang, J., Conlan, S., Deming, C., Meyer, J. a, ... Segre, J. a. (2013). Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature*, 498(7454), 367–70. doi:10.1038/nature12171
- Gandara, B. K., & Morton Jr, T. H. (2011). Non-Periodontal Oral Manifestations of Diabetes : A Framework for Medical Care Providers. *Diabetes Spectrum*, 24(4), 199–205.
- Ghannoum, M. a, Jurevic, R. J., Mukherjee, P. K., Cui, F., Sikaroodi, M., Naqvi, A., & Gillevet, P. M. (2010). Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals. *PLoS Pathogens*, 6(1), e1000713. doi:10.1371/journal.ppat.1000713
- Ghannoum, M. a., & Mukherjee, P. K. (2013). The Human Mycobiome and its Impact on Health and Disease. *Current Fungal Infection Reports*, 7(4), 345–350. doi:10.1007/s12281-013-0162-x
- Guariguata, L., Linnenkamp, U., Beagley, J., Whiting, D. R., & Cho, N. H. (2013). Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 176–85. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.003
- Guariguata, L., Whiting, D. R., Hambleton, I., Beagley, J., Linnenkamp, U., & Shaw, J. E. (2013). Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 137–49. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.002
- Harjutsalo, V., Sund, R., Knip, M., & Groop, P. H. (2013). Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*, 310(4), 427–428.
- Heitman, J., Filler, S., & Edwards Jr, J. (2006). *Molecular Principles of Fungal Pathogenesis* (pp. 177–179). Washington, DC: ASM Press.
- Iliev, I. D., & Underhill, D. M. (2013). Striking a Balance: Fungal Commensalism versus Pathogenesis. *Current Opinion in Microbiology*, 16(3), 366–373. doi:10.1016/j.mib.2013.05.004.Striking
- International Diabetes Federation. (2011). *Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence*. Brussels, Belgium. Disponível em <http://www.idf.org/global-idfispad-guideline-diabetes-childhood-and-adolescence>
- International Diabetes Federation. (2013). *IDF Diabetes Atlas* (Sixth edit.). Brussels, Belgium. Disponível em <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- Kidambi, S., & Patel, S. B. (2008). Diabetes Mellitus: Considerations for Dentistry. *The Journal of the American Dental Association*, 139(suppl 5).

- Köhler, G. a, Assefa, S., & Reid, G. (2012). Probiotic interference of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 with the opportunistic fungal pathogen *Candida albicans*. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2012, 636474. doi:10.1155/2012/636474
- Kolenbrander, P. E. (2011). *Oral Microbial Communities: genomic inquiry and interspecies communication*. (ASM Press, Ed.) (pp. 163–183). Washington, DC.
- Lalla, E., & Lamster, I. B. (2012). Assessment and management of patients with diabetes mellitus in the dental office. *Dental Clinics of North America*, 56(4), 819–29. doi:10.1016/j.cden.2012.07.008
- Lalla, E., & Papapanou, P. N. (2011). Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases. *Nature Reviews. Endocrinology*, 7(12), 738–48. doi:10.1038/nrendo.2011.106
- Lamont, R. J., Hajishengallis, G. N., & Jenkinson, H. F. (2014). *Oral Microbiology and Immunology*. (ASM Press, Ed.) (Second., pp. 343–359). Washington, DC. doi:10.1128/9781555818906
- Lamster, I. B., Lalla, E., Taylor, G. W., & Borgnakke, W. S. (2008). The relationship between oral health and Diabetes Mellitus. *JADA*, 139(10 suppl), 19S–24S.
- Lindhe, J., Lang, N. P., & Karring, T. (2008). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry* (fifth.). Blackwell Munksgaard.
- Löe, H. (1993). Periodontal Disease: The sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 16(1), 329–334.
- Manfredi, M., McCullough, M., Al-Karaawi, Z., Hurel, S., & Porter, S. (2002). The isolation, identification and molecular analysis of *Candida* spp. isolated from the oral cavities of patients with diabetes mellitus. *Oral Microbiology and Immunology*, 17, 181–185.
- Manfredi, M., McCullough, M. J., Vescovi, P., Al-Kaarawi, Z. M., & Porter, S. R. (2004). Update on diabetes mellitus and related oral diseases. *Oral Diseases*, 10(4), 187–200. doi:10.1111/j.1601-0825.2004.01019.x
- Marsh, P. D., & Martin, M. V. (2009). *Oral Microbiology*. (Elsevier, Ed.) (Fifth., pp. 166–179).
- Moore, P. a, Guggenheimer, J., Etzel, K. R., Weyant, R. J., & Orchard, T. (2001). Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 92(3), 281–91. doi:10.1067/moe.2001.117815
- Muzyka, B. C., & Epifanio, R. N. (2013). Update on oral fungal infections. *Dental Clinics of North America*, 57(4), 561–81. doi:10.1016/j.cden.2013.07.002

- Negrato, C. A., & Tarzia, O. (2010). Buccal alterations in diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2(1), 3. doi:10.1186/1758-5996-2-3
- Pohjamo, L., Knuuttila, M., Tervonen, T., & Haukipuro, K. (1988). Caries prevalence related to the control of diabetes. *Proceedings of the Finnish Dental Society*, 84(4), 247–252.
- Poradzka, A., Mariusz, J., Karnafel, W., & Fiedor, P. (2013). Clinical Aspects of fungal infections in Diabetes, 70(4), 587–596.
- Premkumar, J., Ramani, P., Chandrasekar, T., Natesan, A., & Premkumar, P. (2014). Detection of species diversity in oral candida colonization and anti-fungal susceptibility among non-oral habit adult diabetic patients. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 5(1), 148–54. doi:10.4103/0976-9668.127315
- Regezi, J. A., Sciubba, J. J., & Jordan, R. C. K. (2008). *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. (Elsevier, Ed.) (Fifth., pp. 98–102).
- Samaranayake, L. (1990). Host factors and oral candidosis. In L. Samaranayake & T. MacFarlane (Eds.), *Oral candidiasis* (pp. 66–104). London: Wright-Butterworth and Co. Ltd:
- Scala, A., Checchi, L., Montevecchi, M., & Marini, I. (2003). UPDATE ON BURNING MOUTH SYNDROME : OVERVIEW AND PATIENT MANAGEMENT. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 14(4), 275–291.
- Scannapieco, F. a. (2013). The oral microbiome: Its role in health and in oral and systemic infections. *Clinical Microbiology Newsletter*, 35(20), 163–169. doi:10.1016/j.clinmicnews.2013.09.003
- Soysa, N. S., Samaranayake, L. P., & Ellepola, a N. B. (2006). Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*, 23(5), 455–9. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01701.x
- Tamayo, T., Rosenbauer, J., Wild, S. H., Spijkerman, a M. W., Baan, C., Forouhi, N. G., ... Rathmann, W. (2013). Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 206–17. doi:10.1016/j.diabres.2013.11.007
- Thorp, M. L. (2005). Diabetic Nephropathy: Common Questions. *American Family Physician*, 72(1), 96–99.
- Tsai, C., Hayes, C., & Taylor, G. W. (2002). Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population, 182–192.
- Tyc, K. M., Kühn, C., Wilson, D., & Klipp, E. (2014). Assessing the advantage of morphological changes in *Candida albicans* : a game theoretical study. *Systems Microbiology*, 5(February), 1–11. doi:10.3389/fmicb.2014.00041

- Underhill, D. M., & Iliev, I. D. (2014). The mycobiota : interactions between commensal fungi and the host immune system. *Nature Publishing Group*, 14(6), 405–416. doi:10.1038/nri3684
- Ureña, J. L. (2002). *Microbiología Oral*. (McGraw-Hill, Ed.) (2^a ed., pp. 487–496). Madrid.
- Van Woerden, H. C., Gregory, C., Brown, R., Marchesi, J. R., Hoogendoorn, B., & Matthews, I. P. (2013). Differences in fungi present in induced sputum samples from asthma patients and non-atopic controls : a community based case control study. *BMC Infectious Disease*, 13(1).
- Vernillo, A. T. (2003). Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *The Journal of the American Dental Association*, 134(1), 24S–33S.
- Williams, D., & Lewis, M. (2011). Pathogenesis and treatment of oral candidosis. *Journal of Oral Microbiology*, 3(30), 1–11. doi:10.3402/jom.v3i0.5771
- Williams, D. W., Jordan, R. P. C., Wei, X., Alves, C. T., Wise, M. P., Wilson, M. J., & Lewis, M. A. O. (2013). Interactions of *Candida albicans* with host epithelial surfaces. *Journal of Oral Microbiology*, 1, 1–8.
- Willis, A., Coulter, W., Fulton, C., Hayes, J., Bell, P., & Lamey, P. (1999). Oral candidal carriage and infection in insulin-treated diabetic patients. *Diabetic Medicine*, 16(8), 675–679.
- Willis, A., Coulter, W., Hayes, J., Bell, P., & Lamey, P. (2000). Factors affecting the adhesion of *Candida albicans* to epithelial cells of insulin-using diabetes mellitus patients. *Journal of Medical Microbiology*, 49(3), 291–293.
- World Health Organization. (1994). *Prevention of diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group*. Geneva.
- World Health Organization. (1999). *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus* (p. WHO/NCD/NCS/99.2). Geneva.
- Wray, L. (2011). The diabetic patient and dental treatment: an update. *British Dental Journal*, 211(5), 209–15. doi:10.1038/sj.bdj.2011.724

(Anexo 1) – Presença de *Candida* em pacientes com DM investigada por vários autores

Autores	Presença de <i>Candida</i> oral em diabéticos (%)	Métodos de colheita	Numero total de diabéticos investigados	Número de pacientes com DM tipo 1	Número de pacientes com DM tipo 2	Presença de <i>Candida</i> oral nos grupos de controlo (%)	Aumento da presença de <i>Candida</i> oral em pacientes com DM portadores de prótese dentária	Presença de <i>Candida</i> oral relacionada com o tipo de DM	Aumento da presença e <i>Candida</i> oral com um controlo metabólico fraco
Barlow <i>et al</i> (1969)	62.5	Esfregaço	24	- ^a	- ^a	35	Não investigado	Não investigado	Não
Tapper-Jones <i>et al</i> (1981)	60	Cultura <i>imprint</i>	50	- ^a	- ^a	42	Sim	Não investigado	Não investigado
Fisher <i>et al</i> (1987)	51	Bochecho	412	232	180	-	Sim	Não investigado	Não
Lamey <i>et al</i> (1988)	57	Bochecho	106	57	52	27	Sim	Nenhuma diferença	Não
Hill <i>et al</i> (1989)	49	Esfregaço	51	- ^a	- ^a	-	Sim	Não investigado	Sim
Darwazeh <i>et al</i> (1990)	54	Esfregaço	50	19	31	40	Não	Nenhuma diferença	Não
Aly <i>et al</i> (1992)	66	Esfregaço e bochecho	436	231	205	-	Não	Sim: mais portadores de <i>Candida</i> na DM tipo 1	Não (bochecho) Sim (próteses superiores)
Dorocka-Bobkowska <i>et al</i> (1996)	54	Esfregaço e cultura <i>imprint</i>	70	0	70	41	Sim	Não investigado	Não
Willis <i>et al</i> (2000 a,b)	77	Bochecho	414	414	0	-	Não investigado	Não investigado	Não
Guggenheimer <i>et al</i> (2000 a,b)	23	Esfregaço citológico	405	405	0	5.7	Sim	Não investigado	Sim
Manfredi <i>et al</i> (2002)	60	Bochecho	137	56	83	57	Sim	Nenhuma diferença	Não