

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

DIABETES, SUA INFLUÊNCIA NA SAÚDE ORAL

Trabalho submetido por
Andrea Karina Moisés André Prata
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

novembro de 2024

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

DIABETES, SUA INFLUÊNCIA NA SAÚDE ORAL

Trabalho submetido por
Andrea Karina Moisés André Prata
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Júlia Maria Ribeiro Antunes

novembro de 2024

Este trabalho é dedicado àqueles que mais amo, que sempre estiveram do meu lado de forma incondicional e nunca tiveram dúvidas que seria possível chegar aqui.

Aos meus pais...

Às flores mais lindas do meu jardim (Orquídea e Suely)..

Ao melhor companheiro e amigo Márcio Prata...

Aos meus irmãos.

Amo-vos muito.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof^ª. Doutora Júlia Ribeiro Antunes, o meu muito obrigada pela paciência, pelo apoio, pela dedicação e por acreditar que eu seria capaz de chegar à meta.

Agradeço ao Instituto Universitário Egas Moniz, pelo conhecimento que pude apreender ao longo dos anos que fui acolhida nesta casa.

Agradeço a Deus pelo fôlego de vida, por renovar as minhas forças diariamente e pela sabedoria e conhecimento que me permitiu adquirir ao longo deste trabalho.

À minha família, pelo apoio, pelas orações, pelo amor demonstrado a cada momento, pois sem vocês certamente não teria sido possível.

Aos colegas e amigos que direta ou indiretamente, longe ou perto, deram o suporte que precisava e torceram para que chegasse até aqui.

RESUMO

A Diabetes Mellitus afeta cerca de 382 milhões de pessoas em todo o Mundo e a Organização Mundial de Saúde (OMS) prevê que este número possa duplicar até 2030 devido ao envelhecimento populacional, hábitos alimentares incorretos, obesidade e sedentarismo. Esta, é uma das condições sistêmicas que de diversas formas está intimamente relacionada com a saúde oral, apresentando os doentes diabéticos manifestações orais que devem ser observadas e avaliadas pelos médicos dentistas com rigor. Inúmeras são as complicações associadas a este distúrbio metabólico sistêmico, que de maneira tão silenciosa e lenta, pode comprometer o estado de saúde dos indivíduos acometidos por ela, nomeadamente o periodonto.

Ao longo de décadas, não se têm medido esforços para conhecer o mecanismo de ação da Diabetes Mellitus, mas sobretudo saber quais as medidas a tomar atempadamente, de forma preventiva, ou qual a probabilidade que um indivíduo apresenta a longo prazo e para desenvolver Diabetes Mellitus recorrendo ao questionário FINDRISK.

Pretende-se com esta monografia compreender e conhecer de que forma uma condição sistêmica pode ter impacto tão significativo na saúde oral e de que maneira o conhecimento da doença, a mudança de estilo de vida e o cumprimento da terapêutica têm um papel crucial para o aumento da esperança média de vida.

Diversos estudos têm tido como objeto de estudo a relação existente entre a Diabetes Mellitus e a Periodontite, e foi possível compreender que os distúrbios metabólicos causados pela Diabetes Mellitus exacerbam a manifestação dos mediadores inflamatórios envolvidos, bem como a inflamação e os microrganismos característicos da Periodontite, favorecem o agravamento da resistência à insulina que gera o desenvolvimento e consequente evolução de Diabetes Mellitus.

Pelas razões mencionadas podemos afirmar de que existe uma relação bidirecional ente a Diabetes Mellitus e a Doença Periodontal.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus I, Diabetes Mellitus II, Doença periodontal, Cárie dentária

ABSTRACT

Diabetes Mellitus affects about 382 million people worldwide and the World Health Organization (WHO) predicts that this number could double by 2030 due to population aging, incorrect eating habits, obesity and sedentary lifestyle. This is one of the systemic conditions that in many ways is closely related to oral health, with diabetic patients presenting oral manifestations that must be observed and evaluated by dentists with some rigor. There are countless complications associated with this systemic metabolic disorder, which in such a silent and slow way can compromise the health status of individuals affected by it.

Over the decades, they have spared no efforts to understand the mechanism of action of DM, but above all to know what measures to taken in a timely manner, in a preventive way, or what is the probability that an individual has in the long term of developing DM using FINDRISK.

The aim of this monograph is to understand and know how a systemic condition can have such a significant impact on oral health and how knowledge about the disease, lifestyle changes and compliance with therapy play a crucial role in increasing of average life expectancy.

Several studies have studied the relationship between Diabetes Mellitus and Periodontitis, and it has been possible to understand that the metabolic disorders caused by Diabetes Mellitus exacerbate the manifestation of the inflammatory mediators involved, as well as the inflammation and microorganisms specific to Periodontitis, favoring the worsening of insulin resistance that generates the development and consequent evolution of Diabetes Mellitus.

For the reasons mentioned, we can state that there is a bidirectional relationship between Diabetes Mellitus and Periodontal Disease.

Keywords: Diabetes Mellitus I, Diabetes Mellitus II, Periodontal disease, Dental caries

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	3
I. Introdução	13
II. Desenvolvimento	17
1. Diabetes Mellitus	17
2. Mecanismo de Liberação da Insulina.....	18
2.1. Resistência à Insulina.....	21
3. Classificação etiológica da Diabetes Mellitus.....	22
3.1. Diabetes Mellitus 1.....	23
3.2. Diabetes Mellitus Tipo 2.....	28
3.3. Diabetes Mellitus Gestacional.....	30
3.4. Outros Tipos Específicos de Diabetes.....	33
4. Disfunção da Célula Beta.....	35
5. Diagnóstico.....	36
6. Tratamento	37
6.1. Exercício Físico.....	38
6.2. Dieta	43
6.3. Terapêutica.....	46
7. Complicações	54
8. Complicações Orais	68
9. Periodontite	70
9.1. Classificação.....	71
9.2. Periodontite Propriamente Dita.....	72
9.3. Relação entre Diabetes Mellitus e a Periodontite.....	78
9.4. Tratamento da Doença Periodontal.....	83
9.5. Atual Abordagem de Tratamento da Doença Periodontal.....	85
10. A Diabetes e a Cárie Dentária	87
11. Rastreamento da Diabetes.....	90
12. O Paciente Diabético e o Médico Dentista	93
III. Conclusão	97
IV. Bibliografia	99

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática das complicações associadas à Diabetes Mellitus. (adaptado de Ferreira, Savioli, Valenti & Abreu, 2011)	54
Figura 2 - Questionário FINDRISC. Ferramenta de recolha de dados de indivíduos para determinação do risco de desenvolver diabetes mellitus. (adaptado de Dantas et al., 2017) ..	91
Figura 3 - Ilustração do Rastreio da Diabetes tipo 2 elaborado pelo serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição do CHBV. (adptado de Dantas et al. 2017).....	92

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Outros tipos específicos de Diabetes Mellitus (adaptada de Sanzana G. e Durruty A. ,2016)	33
--	----

Lista de Siglas

- AAP**| Associação Americana de Periodontologia
- ADA**| Associação Americana de Diabetes
- AGEs**| Advanced glycated end-products (produtos de glicosilação avançada)
- ALEs**| Advanced lipoxidation end-products (produtos de lipoxidação avançada)
- AMP**| Adenosina monofosfato
- AMPK**| adenosina monofosfato ativada por proteína quinase
- Ang I**|Angiotensina I
- Ang II**| Angiotensina II
- AR**| Alisamento radicular
- ATP**| adenosina trifosfato
- BK**| enzima bradicinina
- CAD**| cetoacidose diabética
- CAL**| perda cínica de inserção
- CAMKII**| proteína quinase II dependente de cálcio-calmodulina
- CTLA-4**|cytotoxic T lymphocyte associated-4
- DM**| diabetes mellitus
- DM1**| diabetes mellitus tipo 1
- DM 2**| diabetes mellitus 2
- DMG**| diabetes mellitus gestacional
- DP**| doença periodontal
- DPP-4**| dipeptidil peptidase-4
- ECA**| enzima conversora da angiotensina
- EMA**| agência europeia de medicamento
- EROs**| espécies reativas de oxigênio
- GABA**| ácido gama-aminobutírico
- GAD**| enzima descarboxilase do ácido glutâmico
- GAD65**| ácido glutâmico descarboxilase 65
- GFAP**| glial fibrillary acid protein

GLP-1| péptido glucagon-like
GLUT 1| proteína 1 transportadora de glicose
GLUT 2| proteína 2 transportadora de glicose
GLUT 4| proteína 4 transportadora de glicose
HAS| hipertensão arterial sistémica
HbA1c| hemoglobina glicosilada
HDL| lipoproteína de alta densidade
HLA| antígeno leucocitário humano
IA2| insulinoma-associated
IAA| anticorpo anti-insulina
ICA| islet cell antibodies
ICA 69| islet cell autantigen 69
IGRP| islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein
IL| interleucina
IMC| índice de massa corporal
INF| interferão gama
IRS 1| substratos do recetor insulínico 1
IRS 2| substratos do recetor insulínico 2
KATP| canais de sódio dependentes de ATP
LADA| latent autoimmune diabetes in adult
LDL| lipoproteína de baixa densidade
LPS| lipopolissacáridos
MAPK| mitogen activated protein kinases
MHC| complexo major de histocompatibilidade
MMPs| metaloproteinases
MPO| mieloperoxidase
MPPs| early Maillard reaction products
NAD| neuropatia autónoma diabética
NFKB| fator nuclear kappa-B
NO| óxido nítrico

NOS| óxido nítrico sintetase
PCR| proteína C reativa
PGE 2| prostaglandina 2
PGI 2| prostaciclina
PI 3-quinase| fosfatidilinositol 3-quinase
PKA| proteína quinase A
PKC| proteína quinase C
PKG| proteína quinase G
PMN| leucócitos polimorfonucleares
PNSD| polineuropatia simétrica distal
PTP| proteína tirosina fosfatase
RAGE| recetor dos produtos de glicosilação avançada
RI| resistência à insulina
SBD| sociedade brasileira de diabetes
SGLT2| inibidor dos co-transportadores de sódio e glicose tipo 2
TG| triglicéridos
TGF| taxa de filtração glomerular
TNF-ALFA| fator de necrose tumoral alfa
TTG|TTOG|GTT| teste da tolerância à glicose ou teste de tolerância oral à glicose
UI| unidades de insulina
VEGF| fator de crescimento plaquetar
ZnT8| transportador de zinco 8

I. Introdução

“Estima-se que 382 milhões de pessoas vivam com Diabetes e que até 2035 o número das mesmas, poderá atingir valores alarmantes, tais como 592 milhões de diabéticos a nível global. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2017) e a Federação Internacional de Diabetes, entre a população mundial compreendida entre os 20 e os 79 anos de idade, cerca de aproximadamente 8,8% de indivíduos expressaram diagnóstico para Diabetes Mellitus (Castanhola & Piccinin, 2020). Além disso, um estudo divulgado pela Sociedade Brasileira de Diabetes em 2019, refere que 50% das pessoas diagnosticadas com a doença, desconheciam que eram portadoras da mesma (Castro, Silva, da Silva, Araújo, Maluf & Franco, 2021).

A Diabetes Mellitus (DM) atinge milhões de pessoas no mundo tal como foi referido, e uma das principais características que a define é a hiperglicemia, isto é, a presença de uma elevada concentração crónica de glicose na corrente sanguínea, embora possa ser acompanhado por outros distúrbios metabólicos e bioquímicos. Esta patologia é também descrita por alguns autores como transtorno metabólico, cuja origem é considerada heterogénea (Silva, Messias & Cruzeiro, 2017).

Tratando-se de uma das doenças metabólicas que afeta um elevado número de pessoas, e, até mesmo apresentando anualmente uma elevada taxa de mortalidade e morbilidade, as alterações metabólicas geradas por esta patologia incidem mais concretamente na degradação de proteínas, lípidos e hidratos de carbono. Esta condição pode ser resultante de uma incapacidade do pâncreas na secreção de insulina, ou esta hormona não conseguir exercer a sua função, comprometendo assim o metabolismo geral das células.

A nível mundial, a percentagem de indivíduos tem vindo a aumentar, na medida em que estima-se que já em 1985 havia 30 milhões de adultos com diabetes. Este número foi apresentando uma variação exponencial, que em 1995 e 2002, os valores já rondavam os 135 milhões e 173 milhões respetivamente. Diante deste cenário, a DM constituiu-se um sério problema de saúde pública, sobretudo nos países em desenvolvimento, com uma taxa elevada de morbilidade na sequência das complicações inerentes à mesma (Castro et al., 2021).

Existem dois principais tipos de Diabetes, sendo estas a Diabetes tipo 1 ou insulino-dependente e a Diabetes tipo 2 ou iatrogénica; outras formas menos comuns são a diabetes gestacional, diabetes associada a fármacos (corticoides), doenças que acometem o pâncreas (como por exemplo a fibrose quística), infeções (rubéola congénita) e síndromes genéticas (Zimpel, Silva, Naressi, Sebt, Neto & Kohl, 2017). Contudo, alguns sinais e sintomas clássicos podem ser observados nos diferentes tipos, sendo estes indicadores de que a doença já se encontra estabelecida, tais como polidipsia (sede excessiva), poliúria (secreção excessiva de urina), polifagia (fome intensa) e perda de peso (Zimpel et al., 2017).

O estado de hiperglicemia crónica que caracteriza a Diabetes Mellitus acarreta alterações a nível sistémico, nomeadamente microvasculares, macrovasculares, que originam amputações e problemas na visão como refere Castanhola e Piccinin (2020), ou até mesmo perda auditiva, disfunção gastrointestinal, manifestações dermatológicas ou infeções; mas também podem estar relacionadas manifestações orais decorrentes do mau controle da doença (Castro et al., 2021; Silva, da Silva, Souza, Albuquerque & Catão, 2017). De acordo com Zimpel et al. (2017), os doentes diabéticos podem apresentar patologias ou alterações a nível da cavidade oral, tais como candidíase, xerostomia, doença periodontal ou lesões associadas ao uso de prótese e uma deficiente higiene oral. Além disso, Silva et al. (2017) refere que há uma maior prevalência para o desenvolvimento de novas lesões de cárie, bem como a recorrência de pré-existentes, alterações a nível da mucosa oral, tais como líquen plano e estomatite aftosa, alterações neuro-sensoriais, como é o caso da síndrome de ardência bucal. Salientam ainda que a sua frequente ocorrência e progressão, devem-se aos níveis desregulados de glicose e não à diabetes propriamente dita.

A doença periodontal é a complicação oral mais importante, sendo considerada a sexta complicação clássica da Diabetes Mellitus (Neves, Neves, Gouveia, Estevinho, Subtil & Leite-Moreira, 2019). Para além de ser a manifestação oral mais frequente em pacientes diabéticos, Piecha, Silva, Silveira e Pola (2020), afirmam que “*A DP atinge atualmente 7,4% da população mundial, sendo considerada a sexta doença mais prevalente no mundo.*”. Trata-se de uma infeção crónica que acomete os tecidos de suporte do dente/periodonto, apresentando inicialmente um estado inflamatório como se verifica na gengivite, mas que pode evoluir, envolvendo o osso alveolar e conseqüentemente a perda das estruturas dentárias (Neves et al., 2019).

Contudo, a cárie dentária é também uma patologia oral com bastante prevalência (Cardoso, Passos & Raimondi, 2017), e é de igual modo uma doença infecciosa. Segundo Cardoso et al. (2017), esta patologia pode ser definida como uma doença infecciosa e multifatorial, cujo envolvimento de diferentes fatores (que serão mencionados mais adiante), podem levar à destruição das estruturas de suporte dos dentes e consequente perda dos mesmos.

Deste modo, é de extrema importância compreender o relacionamento estreito e recíproco que é possível estabelecer entre a Diabetes Mellitus e a saúde oral, e de que forma podem os diabéticos ser mais suscetíveis. (associado a esta hiperglicemia, surgem algumas complicações a nível sistémico, envolvendo os pequenos e grandes vasos bem como a nível da cavidade oral).

II. Desenvolvimento

1. Diabetes Mellitus

Dhanwantari foi um médico com bastante notoriedade na área da cirurgia, na medida em que as técnicas desenvolvidas e executadas pelo mesmo, são ainda hoje lembradas, teve o seu contributo na descrição da Diabetes Mellitus. Referiu-se à mesma como “(...) moléstia caracterizada por diurese abundante com urina de sabor açucarado, capaz de atrair insectos, particularmente formigas (...)”. Atribuiu ainda à referida doença a expressão “madhumeha”, que de acordo com Lima Reis (2019), poderá ser traduzido a urina melada, assemelhando-se deste modo ao termo pelo qual é designada (Lima Reis, 2019).

Embora existam controvérsias em relação à “paternidade” atribuída à designação “diabetes”, sabe-se sem qualquer dúvida, de que a origem da palavra provém do grego, cuja essência é “passar através”, que de maneira simplificada é a descrição daquilo que a doença em si representa. Isto é, “(...) o curso da água correndo o corpo, aparentemente sem detença, desmascarado pela diurese intensa e a sede intensa.” (Lima Reis, 2019).

Trata-se de uma doença crónica como fora anteriormente referido, e um problema de Saúde Pública, uma vez que a sua incidência tende gradualmente a aumentar, em resposta à interação de fatores de risco e do material genético, que são indispensáveis para a manifestação da DM (Castanhola & Piccinin, 2020).

É descrita como sendo um conjunto de distúrbios metabólicos, caracterizando-se em sintomas e sinais (Zimpel et al., 2017), na medida em que promove a desregulação no metabolismo dos carboidratos, lípidos e proteínas, gerado por diferentes mecanismos, resultando num aumento dos níveis de glicemia e uma diminuição da utilização de glicose pelas células, acarretando outro tipo de disfunções sistémicas (Castro, Silva, da Silva, Araújo, Maluf & Franco, 2021).

Estes distúrbios podem incluir redução na secreção de insulina, diminuição da utilização de glicose e aumento da produção de glicose (Zimpel et al., 2017). Isto ocorre por incapacidade pancreática na produção e libertação desta hormona, ou seja, o órgão deixa de conseguir exercer a sua função; ou ainda alteração da mesma a nível dos tecidos circundantes (Arruda & Raimondi, 2018).

O papel da insulina é de extrema importância, na medida em que se trata de uma hormona gerada e liberada a nível do pâncreas, responsável pelo transporte de glicose da corrente sanguínea para dentro das células. A glicose está presente na maior parte do metabolismo celular, obtendo-se a partir da alimentação e, após a sua ingestão, é absorvida pelo intestino e posteriormente está disponível na corrente sanguínea. À medida que vai havendo um aumento da concentração de glicose no sangue, mais concretamente valores de glicemia superiores a 80-100 mg/dl, as células localizadas no pâncreas e que representam um maior volume do mesmo, detetam esses níveis, produzindo e libertando a insulina, de modo que seja possível assegurar a estabilidade da glicemia. As células responsáveis pela produção da referida hormona e sua posterior transcrição e tradução, são denominadas de células-beta dos ilhéus de Langerhans (Nascimento, 2018).

A regulação dessa libertação não acontece de forma indiscriminada, mas sim de forma coordenada, isto é, de igual modo as células beta são geradas em maior ou menor número em função dos níveis de insulina. Quer isto dizer que a maior ou menor disponibilidade de insulina na corrente sanguínea, está intimamente relacionada à depuração da mesma, bem como a proporção que é produzida e libertada para o organismo. Sem esquecer que o número de células beta com um funcionamento dentro dos padrões normais também tem relevância (Nascimento, 2018).

2. Mecanismo de Libertação da Insulina

A principal função da insulina está associada à manutenção do equilíbrio celular no que diz respeito aos níveis glicémicos, isto é, estimulando a utilização de glicose pelas células como fonte de energia; mas promove também o crescimento e diferenciação celular, regulando o número de células beta como já foi referido (Nascimento, 2018; Silva Júnior, Lins, Monte, Melo & Nascimento, 2019).

É importante salientar de que embora a libertação desta hormona seja instigada sobretudo pelo aumento da glicémia, isto é, pela elevada concentração de glicose, existe uma diversidade de outras substâncias que podem contribuir para esta estimulação, nomeadamente elementos provenientes de ciclos metabólicos, tais como: malato, NADPH, citrato, piruvato, glutamato e acil-CoA. Além destes, aminoácidos, corpos cetónicos, ácidos gordos ou recetores colinérgicos do sistema nervoso, podem ter influência no desencadear deste processo. No entanto, é preciso compreender que tal

como a sua produção é estimulada, pode também ser inibida e entre os fatores participantes temos a ocorrência de uma estimulação adrenérgica a nível do sistema nervoso, exercício físico ou um estado de jejum (Nascimento, 2018; Silva Júnior et al., 2019).

Como foi referido, as células-beta, localizadas no pâncreas, são as responsáveis pela libertação de insulina, e para tal, é indispensável a ausência de qualquer tipo de mau funcionamento ou má formação ao nível das mesmas. Estas células fazem parte da constituição histológica designada por pâncreas endógeno, que por sua vez é composto por ilhéus de Langerhans. Entre o conjunto de células que os compõem, o grupo das células beta é o responsável pela secreção da insulina. Simultaneamente com outro tipo de células designadas por alfa, ocupam o maior volume da referida porção pancreática, e ambas produzem hormonas que ajudam a estabilizar a glicémia em jejum ou após as refeições, de acordo com a hormona em questão (Nascimento. 2018).

Este fenómeno acontece graças ao envolvimento de quatro vias de sinalização, que auxiliam no bom funcionamento deste “motor”, sendo elas a via PKA, via PKC, via PKG e a via CaMKII. Estas por sua vez, são ativadas por proteínas como é o caso da via PKA e da PKC que são coordenadas pela proteína G. No entanto a via PKA é estimulada pelo péptido dependente de glicose GIP e o péptido glucagon-like (GLP-1). Devido à presença de proteínas transportadoras, localizadas na membrana plasmática, é possível ocorrer a entrada de glicose para o interior das células beta e assim despoletar a libertação de insulina. O transportador GLUT-1, que pode ser encontrado numa grande variedade de tecidos do corpo humano tem uma grande especificidade para a glicose, constitui-se deste modo o recetor membranar que participa na internalização deste carboidrato (GLUT 2 verifica-se em ratos), cujo vínculo acontece na presença de níveis consideravelmente elevados da mesma. Recorrendo a transportadores dependentes de energia, como é o caso dos canais de sódio (Na⁺), a glicose consegue também entrar nas células através do fígado ou do rim, pelo canal já mencionado (Nascimento, 2018).

O recetor transmembranar de insulina, possui duas subunidades, encontrando-se uma na região externa da célula e a outra voltada para o citoplasma da mesma, correspondendo à subunidade alfa e beta respetivamente. A subunidade alfa, vai permitir que a insulina consiga estabelecer ligação ao seu recetor, uma vez que possui a extensão extracelular, onde se encontra localizado o sítio de ligação desta hormona, enquanto a subunidade beta promove a sinalização celular. Esta última, apresenta também atividade de tirosina

quinase, que é ativada na sequência da ligação acima referida, gerando alterações conformacionais e conseqüentemente características de auto-fosforilação, desencadeando a fosforilação da família IRS (substratos do recetor de insulina), que gera a ativação da via do PI 3-quinase. Importa ressaltar que a via do fosfatidilinositol 3-quinase é ativada pela proteína IRS-1, permitindo assim que seja levado a cabo a regulação do processo mitótico, diferenciação celular e transporte de glicose (Silva Júnior, Lins, Monte, Melo, Nascimento & Callou, 2019). Silva Júnior et al. (2019), mencionam ainda a via CAP/Cbl, tratando-se esta de uma via igualmente importante no transporte da glicose. Os autores referem ainda que foi possível observar a relação em diferentes tecidos sensíveis à insulina entre o proto oncogene Cbl e a proteína adaptadora CAP, formando um complexo com a mesma após a sua fosforilação, que por sua vez interage com outras proteínas, ativando via PI 3-quinase e recrutando por sua vez o transportador transmembranar envolvido.

Uma vez que a insulina atua como um agente hipoglicemiante, após o consumo de glicose, o principal objetivo a alcançar, é de garantir que ela chegue aos diferentes tecidos sob a forma de energia, principalmente para os músculos, fígado e células adiposas. A nível hepático, também com a participação da insulina, pode haver o armazenamento de glicose na forma de um polímero mais complexo denominado glicogénio, podendo ocorrer um processo semelhante denominado lipólise, que ocorre nas células adiposas quando é atingido o limite de armazenamento no fígado (Silva Júnior et al., 2019). No entanto, em períodos de jejum prolongado, para que os valores fisiológicos de glicémia possam ser restabelecidos no organismo, o glicogénio deteriora-se para que assim haja disponibilidade de glicose.

Por sua vez, no interior das células, ocorre a fosforilação da glicose pela glucocinase, alterando para glicose 6-fosfato, que irá então potenciar o aumento de ATP citoplasmático através da oxidação mitocondrial. Este ATP é gerado também pelo processo de glicólise, no ciclo de Krebs, que vai assim encerrar todos os canais que dependem do ATP, como é o caso dos canais de potássio (KATP), induzindo a despolarização da membrana plasmática. De seguida ocorre o aumento de cálcio intracelular, pela entrada de cálcio e sódio pelos canais de cálcio do tipo L voltagem-dependentes; a proporção acrescida de cálcio proveniente do meio extracelular em simultâneo com o cálcio captado no meio intracelular, promovem a fusão dos grânulos secretores de insulina com a membrana celular, havendo a libertação de insulina. Esta libertação de insulina acontece em duas

etapas, sendo que a primeira já foi mencionada, é dinâmica e decorre como resposta aos níveis de cálcio, para além de serem produzidos outros metabolitos, como por exemplo o glutamato, que pode igualmente induzir o aumento ou a estabilização da insulina, bem como a ativação de outras vias de sinalização (PKA e PKC). Por outro lado, a etapa a seguir de secreção desta hormona, recorre a grânulos que se encontram no citoplasma que se tornam em grânulos de insulina, para posteriormente se ligarem à membrana, e dar continuidade ao processo de libertação de insulina. Desta vez, já não há apenas o envolvimento do cálcio, como também de AMP cíclico e ATP. Todo o processo que envolve a segunda etapa é designado por “priming” (Nascimento, 2018).

A limitação da insulina em levar a cabo a função para a qual se destina, gera resistência à insulina e conseqüentemente o desenvolvimento de Diabetes Mellitus 2 (DM2). Acredita-se que umas das principais causas para tal ocorrência seja alguma perturbação que acomete o recetor e conseqüentemente a sinalização após receção do estímulo; além disso, este fenómeno pode ter o contributo da adiposidade central, sendo este considerado o fator clássico para o surgimento da resistência à insulina, havendo sua compatibilidade com o aumento dos níveis de triglicéridos, redução da lipoproteína de alta densidade (HDL) e pressão arterial aumentada, que acaba desencadeando complicações macro - vasculares como iremos ver mais adiante (Silva Júnior et al., 2019).

2.1. Resistência à Insulina

Segundo Santos Lozano (2022), clinicamente, a resistência à insulina pode ser definida pela diminuição dos níveis de insulina necessária, tenha ela a sua origem no meio endógeno ou exógeno, de modo a que possa haver um aumento da apreensão e utilização de glicose nas proporções normais que se verificam na população em geral. Verifica-se também que não há apenas um aumento dos níveis de glicose, mas também hiperinsulinémia, isto é, um aumento dos níveis de insulina na corrente sanguínea, seja em jejum ou após as refeições.

A nível molecular, pode dizer-se que a resistência insulínica está associada à modificação que se verifica na referida hormona, na medida em que esta deixa de conseguir promover o transporte de glicose nas células musculares e adiposas, por falha no processo que envolve este mecanismo, e ainda é típico ocorrer em situações de resistência à insulina (RI) a dificuldade em reprimir o processo de gliconeogénese a nível hepático. Esta

disfunção, desencadeia um conjunto de alterações metabólicas, nomeadamente a hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia, adiposidade visceral, marcadores inflamatórios elevados, alterações endoteliais e estado pro-trombótico.

Um dos defeitos demonstrados e perante o qual se acredita em primeira instância estar relacionado com a RI é a nível das células beta pancreáticas, pelas razões anteriormente referidas, gerando incapacidade compensatória por parte da hormona nos tecidos periféricos, alterações no que diz respeito à homeostase de glicose no organismo, consequentemente elevados níveis de glicose e até intolerância à mesma.

Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus do tipo 2 é a RI e a sua incidência tem vindo a aumentar graças ao índice elevado de indivíduos que padecem de obesidade, bem como síndrome cárdio metabólico e naturalmente a DM (Santos Lozano, 2022).

3. Classificação etiológica da Diabetes Mellitus

Existem duas principais formas de manifestação da doença, embora diversos artigos científicos façam referência a outros tipos, que embora ocorram com menos frequência, devem ser tidos em consideração.

Há mais de duas décadas que a Diabetes tem sido alvo de estudo, cuja classificação foi proposta e atribuída pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e pela Associação Americana de Diabetes (ADA), e ainda recomendada pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (Castro et al., 2021).

Sanzana G. e Durruty A. (2016) referem que “(...) atualmente a classificação mais extensivamente usada é a da Associação Americana de Diabetes (ADA), baseada essencialmente na sua etiologia e características fisiopatológicas.”

De acordo com a classificação, serão mencionados abaixo os quatro principais grupos:

- Diabetes Mellitus tipo 1;
- Diabetes Mellitus tipo 2;
- Diabetes Gestacional;
- Outros tipos específicos de Diabetes (Sanzana G. *et al.*, 2016).

Para além das quatro classes clínicas acima mencionadas, há outra categoria que é referida como pré-diabetes, que é assim caracterizada quando a glicemia em jejum se encontra alterada e quando a tolerância à glicose se encontra diminuída (Pereira & Figueiredo, 2017; Castro et al., 2021).

3.1. Diabetes Mellitus 1

Apresentando um carácter inflamatório crónico, a Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1), desenvolve-se em tenra idade, sendo a segunda doença crónica mais registada na infância e há registos de cerca de 500 mil crianças e adolescentes acometidas pela doença a nível global (Castro et al., 2021).

Entre 1960 e 1963 foi colocada a hipótese de se tratar de uma patologia de carácter juvenil ou de origem autoimune. Apenas em 1974, foi comprovado de que estavam envolvidos anticorpos que atingem os ilhéus pancreáticos, resultando na destruição autoimune das células-beta dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, perda de função das mesmas, redução da secreção de insulina e consequentemente hiperglicemia. No entanto, a etiologia desta destruição pode de facto ser autoimune ou não, podendo designar-se por diabetes tipo 1A ou 1B, respetivamente (Ramalho & Nortadas, 2021).

Geralmente, os processos autoimunes despoletam por desequilíbrios verificados na imunidade humoral, bem como na imunidade mediada por células e que precedem às manifestações clínicas da doença, por isso, essa destruição é mediada por células capazes de reconhecer antigénios, isto é, células do sistema imunitário responsáveis pelo reconhecimento de um “corpo estranho” ao organismo. Para além disso, a autoimunidade verifica-se sobretudo em indivíduos que sejam mais propensos geneticamente, mediante a fatores ambientais que possam desencadear tais anomalias; por esta razão, pode dizer-se que esta patologia tem características hereditárias poligénicas, uma vez que depende deste envolvimento do material genético e de determinantes ambientais (Pereira & Figueiredo, 2017; Ramalho & Nortadas, 2021).

No processo que caracteriza a DM1 de etiologia autoimune (1A), o surgimento do primeiro anticorpo, dá a indicação da comunicação de células do sistema imunitário denominadas por linfócitos, tanto linfócitos TCD8+, como linfócitos TCD4+, células B ativadas, macrófagos e células dendríticas, sendo assim um processo inerente à imunidade mediada por células (Ramalho & Nortadas, 2021). Estas células, mais propriamente as

células B e as células dendríticas, reconhecem na verdade o que caracteriza a DM1, isto é, a presença de antígenos específicos, sendo elas as responsáveis pela apresentação dos mesmos ao organismo através do complexo major de histocompatibilidade (MHC), e por sua vez vai então ativar as células TCD4 e TCD8 com especificidade para o tecido pancreático. Assim sendo, os anticorpos produzidos (anti célula beta) corresponderão aos biomarcadores do processo fisiopatológico, precedendo ao aparecimento de manifestações clínicas. Ao infiltrado de células do sistema imunitário que ocorre nos ilhéus pancreáticos e nos tecidos envolventes e que gera um estado inflamatório, dá-se o nome de insulinite, e este corresponde ao marcador histológico que traduz o aparecimento da doença (Ramalho & Nortadas, 2021).

A maior ou menor suscetibilidade genética de um indivíduo, deve-se ao complexo MHC, mais concretamente à região correspondente ao alelo definido do antígeno leucocitário humano (HLA). Entre os marcadores envolvidos na destruição autoimune que ocorre, isto é, os anticorpos contra os antígenos específicos e que podem ser encontrados em 85% dos indivíduos recém diagnosticados, destacam-se os anticorpos anti insulina (IAA), anticorpos anti Descarboxilase do Ácido Glutâmico 65 (GAD65), anticorpos anti Proteína 2 associada ao insulinoma (IA2) e também anticorpos anti transportador do zinco (ZnT8). Os antígenos referidos fazem parte da via de secreção da insulina, tratando-se de proteínas de membrana e com elevada especificidade para o tecido em causa (Ramalho & Nortadas, 2021).

Embora deixem de ter utilidade a partir do momento em que se inicia a administração de insulina, os anticorpos anti insulina (IAA), são os anticorpos inicialmente detetados, e de acordo com Ramalho e Nortadas (2021), “Formam-se na sequência do reconhecimento de um epítipo na cadeia B da insulina por parte de um clone patológico de células TCD8+.”. A enzima Descarboxilase do Ácido Glutâmico (GAD) é fundamental para a síntese de GABA, cuja produção ocorre a nível da célula beta pancreática, que por sua vez medeia na libertação de insulina, proliferação das referidas células e ainda em processos antiapoptóticos. Estabelecendo ligação com a família das proteínas tirosina fosfatases (PTP) é a proteína 2 associada ao insulinoma, participando na regulação da transcrição do gene de insulina. Recentemente descoberto, é o anticorpo contra o transportador de Zn8, que tem o seu papel no transporte de zinco para o interior das vesículas secretórias, de modo a promover a constituição dos hexâmeros de insulina, podendo ajudar a identificar precocemente os indivíduos com maior chance de

desenvolver a doença. Apesar de já existirem uma série de anticorpos envolvidos, foram descobertos novos anticorpos, que estão ainda em fase de estudo, mas provavelmente com bastante relevância tal como os já existentes, e estes são os seguintes: Auto-antigénio 69 kDa (ICA69), Islet-specific glucose-6-phosphatase catalytic subunit-related protein (IGRP), Chromogranin A (ChgA), Recetor de insulina, Antigénio jun-B, CD38 e periferina, Glial fibrillary acidic protein (GFAP), entre outros. Verifica-se ainda a existência de uma grande ligação ao alelo HLA, quando este se encontra associado aos genes DQA e DQB sob a influência dos genes DRB, podendo ter a conexão estabelecida uma dupla ação, isto é, induzir a predisposição ou favorecer a proteção (Ramalho & Nortadas, 2021).

Contudo, na Diabetes tipo 1, pode ocorrer uma manifestação de início e evolução repentina, não sendo de carácter autoimune, tal como já foi mencionado, podendo ser fatal em casos extremos, mas a sua etiologia é desconhecida. As repercussões observadas são o aumento do índice glicémico, a produção hepática de energia e de colesterol recorrendo a utilização de gordura e redução das proteínas no organismo. A proporção da destruição celular é bastante variável, consoante se trate de crianças e jovens ou de adultos, sendo o processo mais acelerado ou mais lento respetivamente (Silva, Messias & Cruzeiro, 2017). O desenvolvimento da DM1 tem uma maior prevalência na infância, mas em alguns casos ela pode manifestar-se de forma tardia, isto é, o aparecimento dos sintomas torna-se evidente quando um número considerável de células beta foi alvo da destruição autoimune e consequências de cetoacidose são provocadas no organismo. Quer isto dizer que pode revelar-se em qualquer idade. Neste caso continua a tratar-se de um processo decorrente do ataque autoimune crónico típico da DM1, cujo início acontece anos antes do desenvolvimento dos sintomas graves (Renzi & Dal Forno, 2023).

Devido à sua natureza autoimune, isto é, tendo como principal característica a destruição das células responsáveis pela produção de insulina, pressupõe-se que os indivíduos acometidos pela mesma tenham de estar dependentes da insulina. No entanto, no caso dos indivíduos adultos, pode permanecer durante anos, a manifestação da função da célula beta, ainda que de maneira residual, capaz de acautelar a ocorrência de cetoacidose, que é um dos sintomas primordiais da doença e bastante concreto em crianças e adolescentes. A razão pela qual isto deva acontecer, poderá ser pelo facto de poderem estar presentes células auto reativas e autoanticorpos que caracterizam a doença por um longo período de tempo, ou até mesmo décadas, antes que a mesma se desenvolva ou seja manifesta. É

possível também observar o estabelecimento de uma fase transitória, após o início do tratamento com insulina exógena, designada por lua de mel, na qual a necessidade de insulina passa a ser mais reduzida (abaixo de 0,5UI/kg/dia) e um decréscimo dos níveis de hemoglobina glicosilada inferior a 7%. Esta ocorrência pode ter uma duração apenas de semanas ou de anos, e sensivelmente 80% de crianças e adolescentes portadores de diabetes poderão apresentar novamente um aumento da secreção de insulina e ainda maior sensibilidade periférica, graças a uma recuperação parcial das células beta pancreáticas. Importa também ressaltar que pela diversidade de biomarcadores específicos que podem estar presentes, a destruição das células beta pode levar um longo período de tempo, sendo o seu diagnóstico efetivo apenas mediante uma destruição de 80% das células (Souza et al., 2019; Costa & Moreira, 2021).

Embora a etiologia da DM1 se baseie na propensão genética de cada indivíduo, é necessário o envolvimento de diversos fatores, nomeadamente ambientais. Estes associados à hereditariedade, incentivam a intolerância contra antígenos pancreáticos. Acredita-se que alguns elementos genéticos são intervenientes neste processo, destacando os que estão ligados ao MHC (complexo major de histocompatibilidade/major histocompatibility complex) no cromossoma 6p21, isto é, mutações localizadas no gene HLA do mesmo) alterações genéticas na região do mesmo, polimorfismo nos genes que codificam a insulina (INS), CTLA4, PTPN2 e IL2RA, cujas mutações abrangem com bastante incidência nos indivíduos asiáticos e caucasianos, o gene da insulina na região IIP15, o gene CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated-4), no cromossoma 2q33, o MIC-A (MHC I- gene related A) e os genes codificantes de interleucinas (IL-2, IL-21, IL-6, IL-10, IL-9, IL-20 e IL-27). A exposição dos antígenos ao organismo, é levada a cabo pelos genes HLA classe II, que se encontram no cromossoma 6 e que em função do genótipo apresentado pelos mesmos, poderão potenciar o risco de aquisição da doença ou serem protetores (haplótipo HLA DQ6) (Neves, Neves, Castro Oliveira, Oliveira & Carvalho, 2017).

Neves et al. (2017) mencionam duas causas ambientais como determinadas infeções e proteínas alimentares como aceleradores da resposta autoimune. Os autores referem em particular a infeção estabelecida por enterovírus e subsequente desenvolvimento da DM, que curiosamente pode ser prevenida pelo aleitamento materno. Outros vírus, como o caso do coxsackie e o da rubéola, têm sido alvo de estudo, de modo a compreender se não haverá uma reatividade cruzada entre as células T acometidas pelo vírus e os antígenos

das células pancreáticas, ou o contacto dos mesmos com um meio inflamatório. Sabe-se também que o leite de vaca pode gerar mudanças na imunidade humoral e celular em pacientes portadores de DM1, o que indica a contribuição da alimentação para tal. Vem isto fundamentar que a associação estabelecida entre a dieta, a genética, infecções virais e a microbiota intestinal, propiciam a aquisição de autoimunidade e destruição de células beta nos ilhéus de Langerhans. Contudo, Ramalho e Nortadas (2021), contrapõem relativamente à questão do leite de vaca, mencionando que estudos prospetivos mais atuais, não conseguiram identificar a relação existente entre o consumo de leite e a evolução para uma situação de autoimunidade. Sendo estas células bastante suscetíveis às variações que podem ocorrer a nível metabólico, processos relacionados à resistência insulínica, a nutrição exacerbada e estímulos neuronais, contribuem para a propagação das células beta.

É importante ressaltar de que alguma irregularidade na imunorregulação está intimamente ligada à autoimunidade humoral e celular, desencadeando uma sequência de eventos que levam à inflamação crónica, resultando na eliminação destas células de extrema importância. Esta inflamação acontece devido aos anticorpos presentes no exterior das células beta dos ilhéus (peri-insulite), aliciando a presença das células apresentadoras de antígenos (APC, antigen-presenting cell), que por sua vez promovem a resposta do sistema imunitário através dos linfócitos T no interior das células beta. Há uma diversidade de anticorpos para os diferentes antígenos que podem agredir as células beta, sendo estes anticorpos anti-GAD (glutamic acid decarboxylase), ICA (islet-cell antibodies), anti-IA2 (insulinoma-associated protein 2), anti-insulina e anti-Zn8 (zin transporter).

De acordo com a ADA, é possível fazer-se o enquadramento dos pacientes com DM1 em estádios, variando entre aqueles que apresentam uma normoglicémia, ou que apresentam estar naquilo a que se designa por pré-diabetes e os que têm o diagnóstico estabelecido, correspondendo respetivamente aos estádios 1, 2 e 3 (Neves et al., 2017).

Conhecida como LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults), é a expressão de uma forma de autoimunidade que ocorre de forma silenciosa, predominantemente na idade adulta, que atinge a célula beta pancreática de maneira lenta e progressiva, em que os pacientes acometidos pela mesma podem apresentar um quadro de hiperglicemia moderado, muitas vezes sem sintomas associados ou cuja manifestação dos mesmos é bastante ligeira. A tolerância ou reação aos hipoglicemiantes orais é razoável e em muitos

casos a necessidade de administração de insulina apenas se verifica muito tempo após o seu diagnóstico. Esta tem sido alvo de controvérsia e de debate, e embora não esteja ainda nada bem esclarecido, tem sido sugerido que esta compartilha de características clínicas e genéticas semelhantes quer a DM1 como a DM2, sendo por vezes difícil o seu diagnóstico ou feito de maneira errónea, como se de DM2 se tratasse. Por esta razão, alguns autores propuseram teorias baseadas exatamente no início tardio e de maneira mais “suave” numa idade mais avançada recorrendo à insulina, a presença de aspetos fisiopatológicos tanto da DM1 como da DM2 ou ainda tratar-se de um grupo heterogénio pela dificuldade inerente à sua classificação. Para que seja possível fazer-se o diagnóstico da LADA, é necessário ter em consideração três aspetos tais: início do diabetes na idade adulta, isto é, faixa etária no intervalo de 25 a 40 anos; haver correspondência positiva para um dos anticorpos assinalados para a DM1, ou seja, presença no soro sanguíneo de anticorpos para GAD, anticorpos para insulina e anticorpos para IA2 (mas estes dados carecem de mais estudos); nos primeiros seis meses, após o diagnóstico, não existir a obrigatoriedade de submeter o paciente à terapêutica com insulina. Poderá assim verificar-se particularidades genéticas, imunológicas e metabólicas que se assemelham tanto à DM1 como à DM2, para além das alterações a nível das células beta devido à autoimunidade existente, gerando dúvidas no estabelecimento de um diagnóstico mais preciso (Castro et al., 2021; Figueiredo et al., 2021).

3.2. Diabetes Mellitus Tipo 2

Representando entre 90 a 95% dos casos, este distúrbio metabólico acomete essencialmente indivíduos na fase adulta (Bertonhi & Dias, 2018).

Contrariamente ao que se verifica na DM1, esta tipologia afeta um número bem mais elevado de indivíduos, na fase adulta predominantemente, cuja etiologia é complexa e multifatorial, podendo, no entanto, atingir outras faixas etárias (Castanhola & Piccinin, 2020; Casarin, Donadel, Dalmagro, Oliveira, Boleta-Ceranto & Zardeto, 2022). Sabe-se que muitos dos doentes diabéticos tipo 2, sofrem de obesidade mórbida, e esta, está estreitamente relacionada com a Diabetes, na medida em reduz a sensibilidade dos órgãos-alvo recetores de glicose. Esta sensibilidade é reduzida pelo fato de o tecido adiposo adaptar o metabolismo, aumentando a libertação de ácidos gordos livres, tais como o glicerol, citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e hormonas (leptina e

adiponectina), que comprometem a ação da insulina nos órgãos alvo, condicionando as vias de sinalização que a envolvem e por sua vez desencadear a resistência à insulina; além disso, a obesidade pode interagir com genes que desencadeiam maior vulnerabilidade a esta epidemia, podendo ainda estar ligada a outras patologias (Silva, Messias & Cruzeiro, 2017; Giroldo & Gabriel, 2020; Castanhola & Piccinin, 2020).

De acordo com Castanhola e Piccinin (2020), esta associação prende-se com o facto de que a obesidade por si mesma gerar um certo nível de resistência à insulina, e de ambas apresentarem um elemento genético, que permite com que (sobretudo a gordura visceral que não se assemelha à gordura subcutânea) transmitam às gerações seguintes, podendo estar presentes durante anos, antes de serem manifestas alterações metabólicas, nomeadamente DM2. A maior prevalência e incidência da DM2 devem-se sobretudo à interação entre os fatores de risco e a hereditariedade, tais como a maior taxa de urbanização, aumento da esperança média de vida, industrialização, um maior consumo de dietas hipercalóricas e ricas em hidratos de carbono de absorção rápida, alterações no estilo de vida, a não prática de exercício físico, o sedentarismo, longevidade de pacientes diabéticos e a presença de uma comorbilidade igualmente prevalente como é o caso da obesidade (Castanhola & Piccinin, 2020; Giroldo & Gabriel, 2020). Considera-se também de que a associação entre determinados genes e os fenótipos correspondentes ao sedentarismo e à obesidade estejam envolvidos na maior predisposição para a doença, nomeadamente o gene da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina). A sua maior ou menor efetividade está dependente da sua ação (do seu polimorfismo) de deleção ou inserção (alelos D e I respetivamente), agindo assim no sistema renina-angiotensina e causando alterações a nível do sistema cardiovascular, através da conversão da angiotensina I (Ang I) em angiotensina II (Ang II), cuja ação é vasoconstritora. Para além disso, acredita-se que a maior disponibilidade em circulação de ECA mediante o alelo D, induz o aumento da pressão arterial e uma menor biodisponibilidade da enzima bradicinina (BK), que tem como finalidade induzir a vasodilatação e minimizar a resistência à insulina nas células musculares (Arsa, Lima, Almeida, Moreira, Campbell & Simões, 2009).

No caso desta tipologia, não se verifica uma resposta autoimune em relação às células pancreáticas, apresentando estas capacidade de produzir insulina, nem tão pouco a ocorrência de cetoacidose espontânea observada na Diabetes tipo I; no entanto, verifica-se uma resistência à atividade da insulina por parte do organismo (insulinorresistência),

que pode transformar-se em progressiva deficiência de insulina, como consequência dos hábitos alimentares, promovendo um aumento de glicemia, gerando disfunção da ação da insulina e os seus níveis reduzidos de acordo com as exigências (Viver com a Diabetes, 2012, p. 4; Boscaríol, Ouchi, Gonzaga & Maragna, 2018). Este fenómeno, ao qual se atribui a denominação de resistência, caracteriza-se pela diminuição da ação das células mediante a insulina, deixando de exercer a sua função hipoglicémica (Bertonhi & Dias, 2018). Giroldo e Gabriel (2020) referem que “A resistência à ação da insulina impede o desencadeamento de respostas enzimáticas, que envolvem a auto-fosforilação da tirosina-quinase para o substrato IRS-112 e IRS-2 (substrato do recetor de insulina 1 e 2), os quais fosforilam diversas proteínas, como o fosfatidilinositol 3 quinase (PI 3-quinase), que está associada à síntese e translocação dos transportadores de glicose (GLUT) para a membrana celular.”. Isto demonstra que o estado de hiperglicemia crónica que se verifica na DM2 baseia-se na dificuldade dos transportadores membranares celulares captarem a glicose, sendo este fenómeno bastante prejudicial para as mesmas, bem como para o normal funcionamento dos ciclos celulares. Ocorre o comprometimento do metabolismo dos lípidos, que não só podem causar lesões a nível do músculo liso dos vasos sanguíneos, induzir o aparecimento de placas de ateroma, assim como a modificação concernente ao endotélio.

Uma vez que o estado de hiperglicemia característico da patologia é desenvolvido pela resistência insulínica estabelecida, os pacientes não se apercebem, nem relatam qualquer tipo de sintomatologia clássica numa fase mais inicial da doença. Deste modo, dificilmente se consegue fazer um diagnóstico precoce da mesma, ficando os pacientes vulneráveis e suscetíveis ao estabelecimento de complicações microvasculares e/ou macrovasculares. Importa ainda salientar de que a DM2 é bastante prevalente em mulheres comparativamente aos homens, sobretudo nas que chegaram a ter um diagnóstico aquando da gravidez (Diabetes Mellitus Gestacional), indivíduos hipertensos ou com dislipidemia, e ainda afetar alguns subgrupos étnicos e raciais com maior predominância face a outros (Diabetes Care, volume 36, 2013).

3.3. Diabetes Mellitus Gestacional

Toda a mulher durante a gestação está sujeita a grandes alterações hormonais, afetando-a de forma generalizada. Podendo afetar entre 3 a 13% de mulheres gestantes, a Diabetes

Mellitus Gestacional (DMG), é considerado um problema de saúde pública, e é detetada pela incapacidade de uma maior produção de insulina face às necessidades apresentadas. É também definida como um estado de hiperglicemia, detetado pela primeira vez no período de gestação, resultante da resistência à insulina gerada pela dificuldade que o pâncreas tem de colmatar o aumento dos níveis de glicose materna. Embora seja uma condição geralmente reversível após o parto, há 40% de casos em que a situação pode persistir, sobretudo se existir história familiar de DMG e se forem obesas, poderá evoluir para DM2 num intervalo de tempo de 10 anos, sendo imprescindível um acompanhamento posteriormente ao parto (Reis, Vivan & Gualtieri, 2019; Batista, Sousa, Souza, Silva, Lima, Nunes & Schimidt, 2021; Giarllarielli et al., 2023).

A menor sensibilidade à insulina pela gestante, deve-se por um lado às hormonas produzidas pela placenta como o cortisol, estrogénio, progesterona, prolactina e hormona (hormonas diabetogénicas ou contrarreguladores de insulina), mas também devido às alterações necessárias, tendo em consideração as necessidades fetais (nomeadamente da indispensável molécula de glicose). As células pancreáticas sofrem alterações metabólicas devido ao elevado nível hormonal, que gera algum stress celular, comprometendo o metabolismo dos hidratos de carbono, que por sua vez exige uma maior “demanda” de insulina, promovendo assim insulinoresistência e intolerância à glicose, manifesto pela primeira vez na gravidez (Reis, Vivan & Gualtieri, 2019; Batista et al., 2021).

Apesar de a sua origem ainda não estar bem esclarecida, Reis, Vivan e Gualtieri (2019), referem o possível envolvimento hormonal devido à produção de hormonas imprescindíveis pela placenta, que condicionam o desempenho da insulina no organismo; da componente genética, uma vez que o padrão da DMG e da DM2 à resistência à insulina é muito semelhante; e ainda a obesidade, que tanto é um fator de risco bastante relevante na DM2 como na DMG. Batista et al. (2021) mencionam também o envolvimento de fatores ambientais e indica o IMC igual ou superior a 30 como um fator de risco com maior significância para o desenvolvimento da doença, estando o ganho exuberante de peso relacionado. Além disso, é preciso ter em consideração a idade da gestante, que quanto mais “avançada” for, maior será a probabilidade de surgirem complicações, nomeadamente DMG.

De acordo com Batista et al. (2021), na maior parte dos casos, no final da gestação, os níveis hormonais regularizam, havendo também uma estabilização da glicémia, isto é, a

normalização da tolerância à glicose. Contudo, é de extrema importância manter o acompanhamento da gestante no período pós-parto, na medida em que seja possível realizar e observar se os níveis de glicose sofrem alguma descompensação para que se possa intervir atempadamente e prevenir complicações em gestações futuras, nomeadamente o desenvolvimento de DM2 ou de doenças cardiovasculares (Batista et al., 2021; Casarin et al., 2022).

A DMG acarreta complicações não só para a mãe, mas também para o feto, uma vez que a disponibilidade exacerbada de glicose está relacionada ao desenvolvimento “exagerado” do mesmo, resultando no que vulgarmente se designa por *Macrossomia fetal*. Não apenas os níveis elevados de glicose, mas também o hiperinsulinismo contribui para que esta complicação aconteça, uma vez que a glicose passa para o feto através da barreira placentária, induzindo a hiperinsulinemia. Essa hiperinsulinemia ocorre como resposta ao estímulo que terá um grande impacto no tamanho fetal aumentado, e consequentemente um peso superior a 4 kg ao nascer, correspondendo à complicação designada por *Macrossomia fetal*. A hiperglicemia materna pode gerar hiperglicemia fetal, uma vez que Reis, Vivan e Gualtieri (2019) afirmam que “O feto na gestação diabética desenvolve-se em um ambiente intrauterino inadequado, estando sujeito a várias alterações metabólicas, resultando, assim em uma maior morbidade perinatal.”. Por outro lado, pode também haver a ocorrência de hipoglicemia fetal pela elevada quantidade de insulina, que contribui também para o desenvolvimento de Síndrome do Desconforto Respiratório Neonatal, devido à delonga da maturidade pulmonar; pode ainda resultar em lesão cerebral fetal. Prematuridade induzida por poliúria e subsequentemente pela hiperglicemia; icterícia neonatal que surge como resposta à hipoxia, que leva a uma maior formação de eritrócitos e policitemia e consequentemente a maior viscosidade sanguínea; dissociação de ombro, polidrâmnio, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, são alguns dos distúrbios que afetam o feto (Reis, Vivan & Gualtieri, 2019; Giarllariell et al., 2023).

É assim possível compreender que o rastreio de DMG é de extrema importância, uma vez que os sintomas podem não ser detetados e pode acometer qualquer mulher, sendo analisado a partir da 24^a semana de gestação, de modo a prevenir complicações materno-fetais. A intervenção e atenção dos profissionais de saúde é imprescindível não apenas para o diagnóstico da doença, mas sobretudo para elucidar a gestante para os cuidados a ter com a alimentação, os efeitos que a patologia pode causar de igual modo ao feto, o seguimento das recomendações por parte do seu médico assistente e a adesão da

terapêutica na eventualidade de o diagnóstico ser positivo (Boscariol, et al., 2018; Batista et al., 2021).

3.4. Outros Tipos Específicos de Diabetes

Na tabela que se segue, são apresentados os diferentes tipos específicos de Diabetes:

Tabela 1 - Outros tipos específicos de Diabetes Mellitus (adaptada de Sanzana G. e Durruty A. ,2016)

Deficiências Genéticas	Tipos Específicos de Diabetes
Defeitos genéticos da função das células-beta	<ul style="list-style-type: none"> • Cromossoma 12, HNF-1alfa (MODY3) • Cromossoma 20, HNF-4alfa (MODY1) • Cromossoma 7, glucoquinase (MODY2) • Outras formas muito raras de MODY • Diabetes neonatal transitória • Diabetes neonatal permanente • DNA mitocondrial entre outros
Defeitos genéticos na ação da insulina	<ul style="list-style-type: none"> • Resistência da insulina tipo A • Síndrome de Rabson-Mendenhall • Diabetes lipoatrófica • Síndrome Donohue • Outros
Doenças exócrinas do pâncreas	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatite • Trauma/ pancreatectomia • Neoplasia • Fibrose quística • Hemocromatose • Pancreatopatia fibrocalculosa • Outros
Endocrinopatias	<ul style="list-style-type: none"> • Acromegalia • Síndrome de Cushing • Glucagonoma • Feocromocitoma • Hipertireoidismo • Somatostatinaoma • Aldosteronoma • Outros

Induzida por fármacos ou substâncias	<ul style="list-style-type: none"> • Pentamidina • Ácido nicotínico • Glucocorticoides • Hormona tiroidea • Diazóxido • Agonistas beta-adrenérgicos • Tiazidas • Dilantin • Interferão gama • Outros
Infeções	<ul style="list-style-type: none"> • Rubéola congénita • Citomegalovírus • Outros
Formas pouco frequentes de Diabetes mediada por imunidade	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de “Stiff-man” • Anticorpos anti recetores de insulina • Outros
Outros síndromes genéticas ocasionalmente associados a Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Down • Síndrome de Klinefelter • Síndrome de Turner • Síndrome de Wolfram • Ataxia de Friedreich • Doença de Huntington • Síndrome de Laurence-Moon-Biedl • Distrofia miotónica • Porfíria • Síndrome de Prader-Willi • Outros

Na tabela 1, estão descritas alterações monogénicas, que correspondem a quadros clínicos resultantes de defeitos genéticos num único gene ou desequilíbrios cromossómicos. São assim secundárias às modificações genéticas na célula beta e podem ser divididas em: MODY, Diabetes Neonatal, Diabetes Mitocondrial, Diabetes Lipoatrófico, Síndromes de resistência à insulina e outras síndromes genéticas e raras como o Síndrome de Wolfram. “Maturity Onset Diabetes of Young” (MODY), faz parte do grupo dos outros tipos específicos de Diabetes, correspondendo entre 1 a 2% dos distúrbios monogénicos, e são mais concretamente o resultado de defeitos genéticos de transmissão autossómica dominante, com predominância dos tipos 2 e 3. Está relacionada a modificações a nível das células-beta pancreáticas, repercutindo-se na síntese ou excreção de insulina, mas de forma insignificante na sua ação, carecendo os pacientes acometidos pela mesma de

insulinoterapia nos dois primeiros anos (Rocha et al., 2018; Pinto, Araújo, Cruz, Canavarro & Brito, 2021).

Rocha et al. (2018) realçam a importância de um diagnóstico precoce, de modo a possibilitar um prognóstico favorável aos indivíduos que a apresentem; no entanto menciona também a problemática enfrentada pela classe médica, uma vez que financeiramente a realização dos testes genéticos para tal não estão ao alcance de todos e também algum desconhecimento por parte dos mesmos, tornando-a uma patologia cada vez mais prevalente, com um diagnóstico incompleto ou insuficiente e confundida com DM de outra tipologia.

4. Disfunção da Célula Beta

A célula beta faz parte da constituição dos ilhéus de Langerhans, sendo a mesma responsável por grande parte do seu volume, cuja função é de extrema importância, tal como foi já citado. A participação da mesma, não está exclusivamente na produção de insulina como também de glucagon, que também tem a responsabilidade em assegurar os níveis de glicose em situações de jejum. Deste modo, depreende-se que qualquer tipo de alteração sofrida pelas células beta, irá condicionar a sua função (Nascimento, 2018).

As anomalias ou alterações que se verificam nas células beta pancreáticas que levam à DM1, devem-se a um processo de destruição desencadeado pelo organismo do indivíduo, privando-o da disponibilidade de insulina, sendo esta adquirida por via exógena. Guelho, Paiva e Carvalheiro (2013) presumem que a necrose celular ocorrida é demorada e progressiva com o passar do tempo, na medida em que existem diferentes graus de insulite e o processo de morte celular não ser síncrono.

No caso da insulinoresistência verificada na DM2, o organismo tenta ultrapassar esta situação através do aumento da produção e da secreção de insulina, bem como de células beta. Este mecanismo poderá deixar de colmatar a anomalia, desencadeando o desenvolvimento da doença. Nascimento (2018) refere que com o passar dos anos, a funcionalidade das células beta sofre mudanças, que podem estar associadas a anomalias a nível mitocondrial, radicais livres e a via de sinalização de insulina/IGF1. Guelho, Paiva e Carvalheiro (2013), mencionam ainda fenómenos que podem estar envolvidos na disfunção das células beta tais como o declínio fisiológico decorrente do envelhecimento,

a carga genética individual, o grau de insulinoresistência, a acumulação pancreática do péptido amilóide, a progressão de anomalias do eixo das incretinas, um aumento do stress oxidativo com aglomeração de espécies reativas de oxigénio e uma maior concentração sérica de glicose e ácidos gordos livres. Os autores afirmam que os acontecimentos relatados possivelmente tenham uma participação prejudicial na produção de insulina e também na morte celular. Esta disfunção celular aparenta ser intermédia na LADA em relação à observada nos outros subtipos da doença.

5. Diagnóstico

Como fora anteriormente referido, há sintomas clássicos que podem ser observados clinicamente tais como poliúria devido à dificuldade que os rins têm em reabsorver água, polidipsia, polifagia, visão turva e emagrecimento, como resultado do desequilíbrio metabólico gerado pelo estado de hiperglicemia (Zimpel et al., 2017; Castro et al., 2021).

Embora sejam estes a manifestação explícita das alterações ou perturbações decorrentes da hiperglicemia, a confirmação de um diagnóstico, é baseada em fatores essenciais como variações observadas na glicose plasmática de jejum, no teste oral de tolerância à glicose (TTG, TTOG, GTT), glicemia ocasional e também hemoglobina glicosilada (HbA1c) (Castro et al., 2021).

Para além disso, como também já foi mencionado, há indivíduos que permanecem por algum tempo sem qualquer manifestação de sinais clínicos da doença, sendo assim crucial a realização dos exames laboratoriais.

Para obtenção do diagnóstico através da glicemia em jejum, realiza-se a medição de glicose no sangue venoso, após um período de jejum de 8 a 12 horas. Quanto ao TTG, procede-se à administração oral de glicose anidra (1,75 mg/kg no caso de crianças) ou dextrose (82,5g), diluída em 300 ml de água, ingerida em até 5 minutos e, decorridos 120 minutos da ingestão, procede-se à colheita de sangue para medição da glicemia. Relativamente à glicemia ocasional, é feita também a medição de glicose no sangue venoso, mas em qualquer momento do dia, sem ter em consideração o intervalo de tempo desde a última refeição. Este método de diagnóstico apenas se aplica no caso de pacientes sintomáticos. No caso da hemoglobina glicosilada, este meio tem como base a média das glicémias dos últimos 3 meses, uma vez que esta corresponde à porção ou fração da

hemoglobina que se liga à glicose, equivalendo este ao tempo de vida das hemácias (Castro et al., 2021).

Importa referir que para que seja aferido o diagnóstico positivo para DM, é necessário que todos os pacientes tenham dois exames de diagnóstico realizados, independente do método realizado. Além disso, entre os exames laboratoriais mencionados, a glicemia em jejum é o procedimento mais frequentemente utilizado, uma vez que se trata de um exame bastante económico face aos outros; a hemoglobina glicosilada, embora possa dar alguma indicação para um possível diagnóstico, apresenta algumas limitações, sobretudo quando existem outras patologias em simultâneo que acometem e alteram os padrões da hemoglobina, tais como anemia ou outra hemoglobinopatia. Além de a utilização da hemoglobina glicosilada como principal meio de diagnóstico seja motivo de discordância entre a Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Associação Americana de Diabetes (ADA), alguns autores observaram alguma significância nos resultados nos casos de DMG e registando uma ocorrência de hiperglicemia de longa duração. Contudo pode ser insuficiente nos quadros de pico de hiperglicemia num prazo inferior a 120 dias. Alguns autores chegam mesmo a considerar que HbA1c é um método com sensibilidade bastante reduzida (Castro et al., 2021; Silva & Rêgo, 2021).

Silva e Rêgo (2021) destacam os biomarcadores como alternativa aos métodos mais usuais de diagnóstico, na medida em que para além de permitirem a confirmação da presença ou não da doença, possibilitam fazer a monitorização da glicemia no acompanhamento de cirurgias, na busca de complicações associadas à DM, ou ainda no desenvolvimento de comorbilidades autoimunes, ou até mesmo na eficiência da insulino terapia estabelecida.

6. Tratamento

Há um conjunto de novos hábitos e mudanças que devem ser adotadas para uma melhor qualidade de vida e de forma a reduzir o risco de complicações. Tendo em consideração que as diversas tipologias diferem relativamente à etiologia subjacente, o mecanismo patogénico, a história natural e o tratamento, é de extrema importância que haja um conhecimento em relação ao mesmo, para que os cuidados clínicos sejam os mais adequados e haja uma melhor orientação para futuros estudos epidemiológicos.

Devido ao facto de a DM ser uma patologia com um elevado risco de desenvolver doença cardiovascular, os fármacos utilizados no tratamento da mesma não só devem apresentar elevada eficácia na resolução do impacto que a DM tem nos indivíduos, como também minimizar os possíveis efeitos a nível cardiovascular. Por esta razão, a Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América (FDA) e a Agência Europeia do Medicamento (EMA), estipularam a obrigatoriedade da passagem dos fármacos antidiabéticos por testes que comprovem clinicamente o cumprimento das normas que assegurem a não ocorrência de episódios nocivos para o sistema cardiovascular (Aguiar, Duarte & Carvalho, 2018).

Uma vez que o desenvolvimento da DM, particularmente a DM2, baseia-se no estilo de vida adotado e em hábitos nocivos para o organismo, importa compreender que a terapêutica a adotar para o tratamento da DM deve abranger diversos aspetos, isto é, não se cinge à farmacoterapia. Considerando que cerca de 70% das doenças crónicas que não são transmissíveis são geradas na sequência da alimentação e do estilo de vida, é necessário a reeducação dos hábitos alimentares, prática de exercício físico, aquisição de conhecimento em relação à própria doença, de modo a possibilitar que esta patologia não se constitua uma sentença de morte, e assegurar um padrão de vida seguro para o paciente. Contudo a adoção de medidas preventivas continuará a ser a escolha de eleição para reduzir a incidência da doença (Castro et al., 2021; Giroldo & Gabriel, 2020). No entanto, Aguiar et al. (2018) afirma que está comprovado que a mudança no estilo de vida é a chave principal para o sucesso. Medidas complementares como a medição da tensão arterial e a verificação rigorosa da glicémia limitam a ocorrência de outro tipo de complicações.

6.1. Exercício Físico

É preciso compreender que embora tenha sido anteriormente mencionado que a prática de exercício físico deve fazer parte da rotina do paciente diabético, tal como na alimentação, é necessário adequá-lo a cada indivíduo e ter atenção às possíveis consequências que daí possam advir, em função da situação perante a qual estivermos.

Um dos indicadores de risco aumentado para o desenvolvimento de DM2 é o índice de massa corporal (IMC), sendo possível reduzi-lo com a prática de exercício físico de alguma intensidade e duração, manifesta em consumo calórico semanal, sobretudo nos

pacientes que apresentam um risco elevado. Sabe-se que a prática de exercício físico é recomendada como intervenção terapêutica para os diferentes tipos de DM, mas no caso da DM2 é a forma propícia para conseguir resolver a resistência à insulina e controlar a glicemia nesta tipologia, principalmente se estivermos perante um paciente obeso. Para além de a prática de exercício promover mudanças físicas pela diminuição do peso, e fisiológicas, como por exemplo a estabilização da frequência cardíaca, também podem verificar-se mudanças comportamentais que contribuem para o bem-estar dos pacientes, e um maior desejo de autocuidado (Giroldo & Gabriel, 2020).

Durante a prática de exercício físico, ocorre o processo de entrada de glicose nas células, através do mecanismo de translocação do recetor GLUT4, que é o autor principal pela entrada de glicose na célula muscular, e assim permitir também que a insulina exerça a sua função, que é a de reduzir os níveis de glicose no sangue. Para que seja então possível a manutenção dos níveis de glicose no sangue, há o envolvimento da via hepática, decorrendo os processos de glicogénese e glicogénólise. A insulina que é suposto ser libertada no estado pós-prandial, não acontece na DM1, devido à destruição das células beta como já fora mencionado. Por esta razão, o exercício físico é igualmente importante e imprescindível no quotidiano do paciente portador de DM1, pois contribui para um aumento da qualidade de vida dos indivíduos, assim como na regulação do metabolismo de hidratos de carbono e gorduras. Observou-se também que a combinação de exercício físico e o tratamento com base em fármacos na DM1, atua de maneira bastante eficiente para que seja alcançada a redução da glicemia, bem como exercer um efeito anti-inflamatório a longo prazo, e assim conseguir minimizar o risco de complicações cardiovasculares (Alves et al., 2021).

Alves et al. (2021) aponta como benefícios do exercício físico em geral, mas de suma importância para os portadores de DM1 a amplificação da síntese de glicogénio muscular; o aumento em 20 vezes o transporte de glicose pelo músculo; ajudar no metabolismo alterado dos lípidos associado à obesidade, harmonizando a composição das lipoproteínas plasmáticas, e por sua vez conseguir uma diminuição da resistência à insulina. Num estudo observado por estes autores, foi possível compreender a importância do exercício no controle metabólico devido a alteração dos valores da hemoglobina glicosilada. Pode verificar-se ainda que os pacientes diabéticos tipo 1, têm um déficit nos níveis de glucagon, e na sequência da prática de atividade física de alta intensidade, os valores de glicogénio vêm-se reduzidos e por sua vez há libertação de glucagon para reposição dos

níveis de glicose e gerar um estado de hiperglicemia, por ausência de insulina. Contudo, episódios de hipoglicemia podem ocorrer, se forem realizados exercícios aeróbios por um período de tempo prolongado, e o aporte de glucagon não ser o suficiente (Alves et al., 2021).

Segundo Girollo e Gabriel (2020), há aspectos a ter em consideração ao recomendar-se a prática de exercício a um paciente, tais como, o tipo de exercício, a frequência, a intensidade e duração do mesmo, tendo em conta a idade, se o paciente já praticava exercício físico ou não, se há um bom controle metabólico da doença ou não e há quanto tempo a mesma existe, assim como a presença de complicações associadas à mesma. Quer isto dizer que a prática de algum tipo de exercício físico deve ser atribuída de forma individualizada, em função das características e da condição de cada indivíduo. Os autores ainda acrescentam que a instrução e educação dada aos pacientes são fundamentais, de maneira que seja feita a combinação ideal entre o tipo de dieta alimentar, a dosagem de insulina e de hipoglicemiantes orais com o exercício adotado, de modo a reduzir ao máximo o risco de algum episódio de hipoglicemia ou hiperglicemia após o exercício.

Idealmente, o tipo de exercício físico aconselhado é o aeróbico, que implica o envolvimento de grandes grupos musculares e permite fazê-lo por um período de tempo prolongado. Os benefícios da prática de exercício podem fazer-se sentir seja o mesmo de grande intensidade ou não, pois isto permite inevitavelmente melhorar a condição física dos indivíduos, até mesmo da frequência cardíaca, sobretudo dos sedentários ou daqueles que apresentam uma condição mais debilitante, desde que o mesmo seja praticado com maior frequência por semana. O pretendido é que se consiga alcançar o gasto energético de 900 a 1500 calorias por semana de modo a alcançar benesses que daí advêm, seja a nível metabólico como cardiovascular; além disso, é preciso uma especial atenção ao período de tempo em que se efetua o exercício, para que não se gere um estado de hipoglicemia com maior facilidade. O aconselhável é tentar garantir uma boa gestão do metabolismo da doença com a prática de exercício físico, sobretudo com a ocorrência de hipoglicemia durante, imediatamente a seguir ou num período mais tardio após a sua realização. Existe ainda a inquietação relativamente à redução ou supressão das doses de insulina pré e pós exercício, de modo a precaver possíveis acontecimentos negativos, bem como o ajuste do índice glicémico dos alimentos (Ramalho & Soares, 2008; Marçal, Alexandrino, Cortez & Bennemann, 2018).

Outro fator bastante relevante, é a combinação do tipo de alimentos consumidos e a prática de exercício físico. Constatou-se que alimentos com baixo índice glicêmico em associação com a redução da dose de insulina de ação rápida após a realização do exercício (em 50%), minimiza a probabilidade de ocorrência de hiperglicemia pós-prandial, diminui a presença de marcadores metabólicos e inflamatórios, bem como a limitação de hipoglicemia após o exercício num período até 8h. Poderá também haver a manifestação de hiperglicemia no momento que antecede, durante ou posterior ao treino segundo a Associação Americana de Diabetes; por esta razão, é necessário avaliar se o paciente apresenta bem estar, ausência de corpos cetônicos no sangue ou na urina, e tiver tomado uma refeição antes do treino, justificando o nível de glicemia elevado, não será necessário suspender a prática de atividade física. Caso o paciente tenha estado privado de insulina num intervalo de 12 a 48h, este apresentará corpos cetônicos na circulação sanguínea e hiperglicemia. Nesta situação, o mais adequado será suspender a prática de exercício físico. Assim sendo, há aspectos a ter em consideração na possível influência sobre a glicemia, tais como controlo metabólico, insulina na forma de bólus precedente ao exercício, tipo e/ou intensidade do exercício, horário em que o mesmo será praticado e ainda no caso das mulheres, em que fase estejam do ciclo menstrual (Ramalho & Soares, 2008; Marçal et al., 2018).

Existe alguma controvérsia entre os estudos sobre o efeito observado durante um determinado período de tempo com a prática de exercício físico, o tipo de exercício e a intensidade do mesmo sobre os indivíduos portadores de DM1. Um dos riscos associados à DM1 é a maior propensão que estes pacientes apresentam em manifestar episódios de hipoglicemia; em contrapartida, sabe-se que a ausência de atividade física é um quesito essencial para o desenrolar de doenças cardiovasculares, que por sua vez, estão na base da principal causa de morte destes indivíduos. Uma vez que o exercício físico promove efeitos benéficos para o sistema cardiovascular, seja no controle da glicemia, tanto como na pressão arterial ou no perfil lipídico, que naturalmente é importante a prática de atividade física também por parte dos portadores de DM1 (Ferrari, Sacramento, Jesus, Soldatelli, Motta & Petto, 2019).

Ferrari et al. (2019), puderam constatar em estudos observacionais, de que no treino de alta intensidade verifica-se “... *aumento da sensibilidade à insulina, melhor aptidão cardiorrespiratória, reduções do colesterol total, LDL-C, TG, HbA1c e redução das chances de hipoglicemia.*”. Contrariamente ao esperado, pesquisadores concluíram que

de igual modo o exercício de baixa intensidade, se praticado regularmente, tem um contributo positivo no DM1, uma vez que aumenta a capacidade funcional e o controle glicémico. Quanto à prática de exercício físico aeróbico, este requer que haja uma especial atenção no que diz respeito aos pacientes com DM1, uma vez que exige um dispêndio energético considerável por um longo período e estes pacientes dispõem de uma capacidade reduzida do pico do exercício. Contudo, foi avaliada esta modalidade nestes pacientes, e observou-se uma potencialização do NO endotelial, que conseqüentemente melhora a função endotelial; uma redução da proporção de insulina nos ilhéus pancreáticos, apresentando mais glucagon; e de maneira a minimizar a possível ocorrência de hipoglicemia, recomenda-se que a prática de exercício seja feita nas primeiras horas do dia e seja feito um ajuste na dosagem de insulina (Ferrari et al., 2019).

Embora seja possível compreender de que a prática de exercício apresenta inúmeras vantagens para os pacientes diabéticos, poderá ser contra- indicado nos casos em que haja um descontrole metabólico. Isto porque geralmente verifica-se uma diminuição da insulina durante o exercício físico e uma ativação das hormonas contrarreguladoras, tais como glucagon, adrenalina e catecolaminas, que ajudam na manutenção da homeostase glicémica, sem que ocorra episódios de hipoglicemia. No caso dos diabéticos tipo 1, não acontece, pois devido a uma elevada concentração de insulina, estas hormonas são bloqueadas, podendo desencadear assim o episódio referido. De forma a precaver esta ocorrência, aconselha-se que a glicémia destes pacientes esteja acima de 100 mg/dl antes de começar o exercício; se por ventura esta estiver com valores acima de 250 mg/dl, ou até mesmo acima de 300 mg/dl, sem o registo de cetonemia, pode ser realizado, mas com cautela, pois quanto mais intenso for o exercício, tendencialmente haverá uma produção acrescida de glicose (Ferrari et al., 2019).

A atividade física deve estar aliada, em pacientes com DM1, aos horários e à dosagem na administração de insulina, antes e depois da realização do mesmo, para que seja possível assegurar um controle glicémico adequado, sempre consciente da possível ocorrência de episódios de hiperglicemia ou hipoglicemia, consoante o tipo de exercício praticado. Considerando haver diferenças no pico de ação da insulina, é preciso ter em atenção a proporção de insulina presente na corrente sanguínea, de modo a que o seu excesso (devido à contração muscular durante o exercício) não restrinja a captação de glicose e conseqüentemente resulte num estado de hipoglicemia (Alves et al., 2021).

É preciso também ter em consideração o tipo de complicações já existentes para que o paciente possa realizar determinados exercícios. Por exemplo a presença de neuropatia periférica deve ser motivo de especial atenção, sobretudo no caso de exercícios de maior esforço, para que se possa evitar o risco de sofrer qualquer tipo de lesão ou de infecção pela inexistência de sensibilidade dolorosa nas extremidades; de forma a não correr o risco da ocorrência de hemorragia vítrea ou do descolamento da retina, exercícios aeróbicos ou de resistência são desaconselhados perante a existência de retinopatia diabética proliferativa ou retinopatia grave não-proliferativa; a manifestação de algum episódio nocivo para o sistema cardiovascular no decorrer de algum exercício, pode ser evitada caso exista neuropatia autónoma. É também imprescindível o ajuste da insulina de acordo com o tempo de exercício de modo a precaver episódios de hipoglicémia. Esta adaptação dever ser feita ainda em função do tipo de exercício, e do efeito que o mesmo tenha sobre a glicémica, a sua intensidade, tempo de duração e o horário em que decorrerá (Ramalho & Soares, 2008).

6.2. Dieta

De acordo com pesquisas realizadas por Bertonhi e Dias (2018), o ênfase dado à importância e à necessidade para o cuidado dos hábitos alimentares prende-se com o facto de esta favorecer ou desfavorecer o sucesso do tratamento no todo, e para tal, a dietoterapia ou tratamento nutricional apropriado deve visar alcançar determinados objetivos:

- ❖ Aproveitamento de energia através dos nutrientes ingeridos, garantindo a manutenção de uma nutrição satisfatória;
- ❖ Conseguir a manutenção e/ou redução dos valores ideais da glicémia, através de uma alimentação equilibrada e, como já fora referido, associado à terapêutica medicamentosa prescrita;
- ❖ Proporcionar educação e instrução em DM, permitindo ao paciente agregar algum conhecimento para que faça escolhas conscientes;
- ❖ Acautelar e tratar de complicações agudas e crónicas;
- ❖ Garantir o alcance de um estado nutricional correto.

Todos os nutrientes são de extrema importância, mas é necessário ter em consideração de que a dieta é ajustada em função das características particulares de cada indivíduo,

embora alguns aspectos sejam de carácter comum. Por exemplo os hidratos de carbono, são dos nutrientes que possuem inúmeras funções para o organismo, sendo a principal fonte de energia do mesmo e estão presentes numa grande variedade de alimentos. No entanto, alguns deles têm um elevado potencial glicémico, isto é, os simples que levam a um aumento do nível de glicose, enquanto os complexos são avaliados como tendo um baixo índice glicémico. Importa ainda referir, que entre os hidratos de carbono estão as fibras, que se forem solúveis, podem ser benéficas para os diabéticos, na medida em que favorecem o controlo da glicémia pós-prandial, uma vez que têm a capacidade de reduzir a captação de glicose pelas células e assim contribuir para a manutenção da glicémia plasmática. Para além disso, estes conseguem ainda reduzir os níveis de colesterol na corrente sanguínea. Pelas razões mencionadas, é de suma importância que os pacientes saibam selecionar criteriosamente o tipo e a frequência de hidratos de carbono, tendo em conta o seu maior ou menor índice glicémico e os benefícios associados (Bertonhi & Dias, 2018).

Bertonhi e Dias (2018) mencionam que determinados estudos mostram que o consumo de ômega 3 nas diversas formas alimentares em que o podemos encontrar, ou até mesmo em forma de suplemento, tem um grande impacto na redução de episódios nefastos ao sistema cardiovascular e também na redução da resistência insulínica. Relativamente a vitaminas e minerais, sabe-se que tendencialmente os diabéticos carecem dos mesmos pela dificuldade da absorção intestinal, perdas na urina e o reduzido consumo de alimentos ricos. O défice de vitamina D é conotado em certos estudos, com modificações observadas na secreção de insulina e também proporcionar intolerância à glicose, gerando evolução de DM. A associação desta vitamina ao cálcio, impede a ocorrência de tal fenómeno, desde que o seu consumo seja nas proporções recomendadas. De grande importância é o consumo de vitamina E por pacientes diabéticos, na medida em que esta vitamina tem ação anti-inflamatória e é também um bom antioxidante para o organismo. Deste modo, a ingestão de vitamina E na proporção certa, estabelece-se a analogia da diminuição de eventos concernentes a doenças cardiovasculares, na medida em que ela estabiliza as membranas plaquetárias e reduz a oxidação do LDL-colesterol. Para além de reduzir os marcadores do stress oxidativo, o zinco quando presente na corrente sanguínea, tem a capacidade de associar-se à insulina como se fizesse parte da sua estrutura, de modo que cumpra a sua função com a máxima eficiência e assim impeça elevados valores de glicose no organismo.

Em casos de mau controle da glicemia, é frequente a manifestação de carência de magnésio nos pacientes diabéticos. Este mineral participa no metabolismo da glicose, sendo cofator de inúmeras enzimas. O déficit do mesmo, compromete a interação entre a insulina e o seu recetor, afetando assim o controle da glicemia. É assim aconselhada a ingestão de 320 a 420 miligramas diários, para mulheres e homens respetivamente. Outra vitamina que também tem um grande benefício para o sistema cardiovascular, prevenindo microangiopatia e aterosclerose, ou ainda cataratas, é a vitamina C. É uma mais valia o seu consumo pelos diabéticos, uma vez que para além de ser um potente agente antioxidante, propicia a cicatrização de feridas e melhora a integridade vascular. Para tal, o seu consumo não deve ser superior, nem inferior a valores entre 100 e 200 miligramas por dia, sendo que a ingestão insuficiente como em excesso são bastante nefastas para o bem-estar dos doentes. Sabe-se que o cálcio é um mineral que interage com transportadores membranares em determinados ciclos metabólicos, por isso, os níveis baixos de cálcio podem comprometer a atividade dos mesmos, nomeadamente do transportador de glicose GLUT-4. É por isso compreensível que a carência de cálcio possa contribuir para a resistência à ação da insulina, mais propriamente nos tecidos musculares e adiposo, uma vez que é um importante intermediário na resposta da insulina nos mesmos (Bertonhi & Dias, 2018).

Embora se considere que o consumo de bebidas alcoólicas excessivamente por portadores de DM possa acarretar sérias complicações, Bertonhi e Dias (2018) referem que pode ser recomendado o seu consumo desde que de forma bastante controlada e consciente; uma vez que em excesso elas podem desregular o controle metabólico, favorecendo a ocorrência de hipoglicémia ou hiperglicemia, aumento da síntese de ácidos gordos, que pode levar a esteatose hepática e/ou hipertrigliceridémia.

Muitas vezes os diabéticos incluem na sua alimentação a utilização de adoçantes como substitutos do açúcar, e embora não sejam totalmente proibidos, devem ser consumidos com moderação, sendo o aspartame, sacarina, ciclamato, sucralose, acesulfame K considerados seguros para os pacientes diabéticos (Bertonhi & Dias, 2018). É possível compreender que a alimentação não tem como estar fora do plano de tratamento, e para tal, tem de estar em consonância com a terapêutica medicamentosa, incluindo várias refeições diárias, de modo a que o indivíduo consiga ingerir todos os nutrientes necessários e benéficos de acordo com a sua condição de saúde.

6.3. Terapêutica

Castro et al. (2021) afirmam que a terapêutica deve ter como base a aquisição de um estilo de vida saudável como a prática de exercício físico, uma dieta equilibrada e baixa em hidratos de carbono, a diminuição ou eliminação do consumo de álcool e o imprescindível autocontrole da glicémia. Como adjuvantes, em função da gravidade, dos valores de glicemia apresentados, da presença ou ausência de complicações, poderá ser necessário fazer insulino-terapia (predominantemente doentes diabéticos tipo 1), antidiabéticos orais e algum suporte psicossocial (Castro et al., 2021). Embora se saiba que não apenas os diabéticos tipo 1 tenham o comprometimento dos níveis de insulina, ou até mesmo a inexistência da mesma, Bertonhi e Dias (2018) realçam de que em determinados casos, os pacientes com DM2 necessitam igualmente da prescrição de insulina exógena. Poderá também ser administrada em grávidas ou perante uma circunstância em que não se consegue regularizar a glicémia, ou até mesmo irregularidades na sequência de cirurgias, infeções, entre outras. A insulina referida é qualificada em função da sua origem, isto é, se é de proveniência bovina, suína ou mista, ou de acordo com o período de tempo em que ela consegue cumprir o seu papel de maneira eficiente, podendo ser ultrarrápida, rápida, intermediária ou lenta. A unidade de medida sob a qual é prescrita é em unidades de insulina (UI) por mililitro, equivalendo cada UI a 36 ug de insulina. Quanto aos antidiabéticos orais, estes são indicados sobretudo a pacientes com DM2 nas situações em que a dieta alimentar e a prática de atividade física exclusivamente são insuficientes para a redução e manutenção dos níveis normais da glicémia plasmática.

“O tratamento do DM tipo 1, historicamente, segue a tríade composta por insulina, alimentação e atividade física, de acordo com as diretrizes SBD, o tratamento com insulina deve ser iniciado o mais rapidamente possível após o diagnóstico, pois a doença se caracteriza por produção insuficiente de insulina. A frequência com que o paciente recebe a insulina depende de quanto o seu corpo ainda produz e de como o médico pretende controlar o seu nível glicémico.” (Casarin et al., 2022). A insulino-terapia representa um tipo de terapêutica que visa a ministração de insulina por via parentérica, em função da glicémia capilar e da proporção de glúcidos a ingerir (Neves, Neves, Oliveira & Carvalho, 2017).

No entanto, têm vindo a ser alvo de estudo e propostas novas metodologias para administração da insulina:

- ❖ Por infusão ou perfusão contínua subcutânea, como é o caso das bombas infusoras (Garcia et al., 2016; Sousa, Neves & Carvalho, 2019);
- ❖ Injeções subcutâneas;
- ❖ Por via inalatória;
- ❖ Barra de insulina;
- ❖ Caneta injetora (Sousa, Neves & Carvalho, 2019).

Quanto à metodologia para administração da insulina, para além da administração periódica por injeção subcutânea recorrendo às seringas, a administração pode ser através de canetas aplicadoras ou ainda por sistema de infusão contínua de insulina através de bombas de infusão (Casarin et al., 2022). Todas as formas de administração podem apresentar resultados satisfatórios e embora tenham a mesma finalidade, a de atingir a normalização da glicémia, Sousa, Neves e Carvalho (2019) defendem que as canetas injetoras potenciam exatidão na dosagem, isto é, reduzem erros de dosagem de insulina bem como maior conforto e mobilidade para o doente quanto ao tratamento prescrito e reduzem também lesões por picada de agulha. Já Garcia et al. (2016), mencionam existir eficácia no controle dos níveis metabólicos, diminuição da hemoglobina glicosilada (HbA1c) e a reduzida ocorrência de episódios hipoglicemiantes relativamente à bomba infusora.

O autocontrole em pacientes com DM1 é de extrema importância, na medida em que se torna necessário compreender o impacto seja da dosagem de insulina, como do tipo de alimentos ingeridos, do exercício físico e ainda dos níveis de stress. Este controle deve ser efetuado procedendo à medição da glicémia frequentemente ao longo do dia (pelo menos 4 vezes), antes das refeições, ao deitar e em alguns casos no período da noite. Deste modo poderão ser feitas adaptações em situações específicas, como por exemplo, na prática de exercício ou até mesmo para o consumo de álcool (Neves et al., 2017; Sousa, Neves & Carvalho, 2019). Além disso, para Sousa, Neves e Carvalho (2019), em determinadas situações, há necessidade de uma abordagem terapêutica mais complexa, através da substituição plena com insulina basal e prandial, visando assegurar a manutenção de um controle glicémico ideal e seguramente diminuir o desenvolvimento de complicações a curto e a longo prazo, garantindo uma melhor qualidade de vida para estes doentes.

Existe uma grande diversidade de insulina, que pode variar no seu tempo de ação, podendo ser a dosagem variável, em função do nível pré-prandial de glicémia ou nos

níveis de glicemia e na probabilidade do consumo de glúcidos à refeição; contudo, os pacientes devem adaptar a dosagem da insulina e a ingestão de glúcidos para conseguirem aprimorar o controle glicêmico.

Esta terapêutica para pacientes com DM1 requer a associação de 2 componentes que fazem parte da constituição do fármaco, sendo eles a componente basal e a componente prandial, tornando-se estas fundamentais para a manutenção dos níveis de glicemia. Deve-se ter em consideração de que esta metodologia, sob a forma de insulina “basal-bólus”, permite esse controle e que a proporção de cada uma delas é de 50% (sendo bólus às refeições) numa porção total de insulina diária de 0,5-1,0 UI/kg de peso. Caso se opte por administração de insulina com bomba infusora, a componente prandial com bólus é antes das refeições e a basal de maneira contínua, havendo uma maior flexibilidade deste método no horário das refeições. No entanto, esta opção é mais dispendiosa e acarreta mais complicações como por exemplo infecção cutânea no local, ou até mesmo hiperglicemia, hipoinsulinemia e eventualmente cetoacidose diabética na sequência da descontinuação do fluxo de perfusão.

Designa-se insulino terapia funcional ao “... método de tratamento da diabetes com múltiplas administrações de insulina, que se baseia na contagem de glúcidos e na sensibilidade de insulina (FSI).” (Neves et al., 2017). A sua finalidade é fundamentalmente assegurar a manutenção do equilíbrio da glicemia, precavendo situações desfavoráveis e irreversíveis para os pacientes, para além de promover o aumento da esperança média de vida. Para que tal aconteça, é necessário que o paciente tenha conhecimento das vantagens e desvantagens deste método, bem como estar disposto a cooperar para alcançar o sucesso do mesmo (Neves et al., 2017).

É possível alcançar o objetivo do tratamento, isto é, a estabilização dos níveis de glicemia e metabólicos, desde que o paciente siga todas as recomendações terapêuticas e submeter-se a mudanças no estilo de vida, que implicam a adoção de uma alimentação equilibrada e saudável, além da prática de exercício físico com perspectiva de conseguir o controle metabólico expectável (Casarin et al., 2022).

A nomenclatura atribuída pela OMS aos antidiabéticos orais para a terapêutica da DM (particularmente DM2), está relacionada com a função exercida pelo mesmo, isto é, podem ter como mecanismo de ação:

- ❖ Favorecer a redução da glicémia bem como promover ou estimular a secreção de insulina pelas células beta, sendo designados por hipoglicemiantes orais ou secretagogos (sulfonilureias e glinidas);
- ❖ Promovem o aumento da utilização periférica de glicose, denominados glitazonas;
- ❖ Redutores da neoglicogénese, ou seja, limitam a produção de glicose a nível hepático, bem como estabilizar os seus valores sistemicamente (biguanidinas);
- ❖ Redutores da velocidade de absorção de glúcidos, que basicamente atrasam o processamento dos hidratos de carbono, de modo a restringir a glicémia pós-prandial (inibidores da alfa-glicosidase) (Casarin et al., 2022).

De acordo com Castro et al. (2021), a prescrição dos fármacos deve ter como base aspetos tais como a existência de sintomas leves ou não, e os valores de glicemia inferiores ou superiores a 200 mg/dl.

A metformina é um fármaco da classe das biguanidinas, e é dos antidiabéticos orais mais prescrito tanto a adultos como a crianças com idade superior a 10 anos. O seu mecanismo de ação prende-se com a estimulação da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina, diminuindo a produção hepática de glicose, reduzindo a absorção de glicose intestinal e aumentando a sensibilidade à insulina, promovendo uma melhor captação e uso de glicose periférica. Este fármaco tem também como alvo a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), cuja estimulação deve-se ao aumento da proporção estabelecida entre AMP/ATP. Sugere-se que a metformina ao ativar AMPK, dá-se a translocação do GLUT-4 do sarcoplasma para membrana da célula muscular, favorecendo a captação de glicose pelo músculo esquelético. Relativamente à maior sensibilidade à insulina induzida pela metformina, observa-se através do aumento da atividade da tirosinaquinase do recetor de insulina, contribuindo para a translocação do GLUT-4 e a atividade do glicogénio sintase. Esta sequência de acontecimentos, desencadeiam a redução da glicose hepática, aumento da captação de glicose e síntese de glicogénio muscular com consequente diminuição da glicemia (Souza, Araújo & Oliveira, 2021).

Esta biguanidina, pode ser recomendada com outro hipoglicemiante oral (como por exemplo inibidor da DPP-4 ou SGLT-2, acarbose, análogos GLP-1 ou glitazona) nos casos em que os pacientes apresentem manifestação moderada de sintomas, os valores de glicemia em jejum estejam compreendidos entre 200 e 300 mg/dl, mas sem a observação de complicações (Castro et al., 2021).

Contudo, os critérios de seleção prendem-se essencialmente com as características individuais de cada um, tal como é referido na Revista Portuguesa de Farmacoterapia (2016), como por exemplo o período de tempo em que o indivíduo é portador da doença, a capacidade do mesmo tanto de compreensão, bem como a sua autonomia para o cumprimento da terapêutica, a existência de outras patologias, nomeadamente doença cardiovascular, ou até mesmo se o comportamento do paciente coaduna com a terapêutica a adotar. A componente financeira é outro aspeto a ter em consideração, bem como os efeitos secundários do fármaco e o estágio da doença. Embora a metformina consiga um decréscimo de 20 a 30% na glicémia de jejum, 30 a 40% da glicémia pós-prandial, 1 a 2% da hemoglobina glicosilada, se de forma isolada este fármaco não for suficiente para alcançar os objetivos pretendidos pelo médico assistente, poderá fazer-se a associação com outros fármacos. Sulfonilureias, glitazonas, inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), agonistas dos recetores do péptido-1 análogo do glucagon (GLP-1), inibidor dos co-transportadores de sódio e glicose tipo 2 (SGLT2) ou insulina basal, são alguns exemplos das combinações possíveis (Revista Port. Farmacoterap., 2016; Lopes et al., 2012).

Designados por tiazolidinedionas ou glitazonas, são antidiabéticos orais que entre as propriedades que possuem, contribuem para melhorias na resistência à insulina e redução dos níveis de glicemia em pacientes com DM2. Os benefícios associados aos mesmos e comprovados são nomeadamente a nível do metabolismo dos adipócitos, refletindo-se também nos tecidos musculares e hepatócitos, repercutindo-se na diferenciação dos adipócitos do tecido celular subcutâneo, bem como aperfeiçoamento do tecido adiposo, levando à produção de pequenos adipócitos com sensibilidade à insulina e ocorrendo simultaneamente a ativação da apoptose de adipócitos viscerais. Contudo, importa realçar que embora alguns fármacos do referido grupo tenham sido banidos de serem comercializados por constituírem um elevado risco de doenças isquémicas, isto é, estarem associados a graves efeitos adversos, há evidência de que estes acautelam a função das células beta por reprimirem a lipotoxicidade e a glicotoxicidade, e ainda limitam o avanço da doença. A proibição da troglitazona teve como base a hepatotoxicidade apresentada, retenção renal de sódio e consequente retenção generalizada de líquidos, levando a um risco considerável de falência cardíaca congestiva, tratando-se assim de um dos principais efeitos adversos destes fármacos (Lopes et al., 2012; Souza, Araújo & Oliveira, 2021).

É importante salientar que a prescrição de insulina a diabéticos tipo 2 terá grande relevância e necessidade no caso de serem diagnosticados com hiperglicemia severa, cetonemia ou cetonúria, glicemia de jejum superior a 300 mg/dl, perda de peso significativa, e sem qualquer tipo de resposta a qualquer um dos antidiabéticos orais, podendo um ser coadjuvante do outro, tal como fora anteriormente referido (Castro et al., 2021).

Sabe-se que durante bastante tempo, muitas plantas eram vistas como uma opção potente e eficaz para o tratamento de doenças como é o caso da diabetes. Tendo em consideração que o acesso à terapêutica medicamentosa pode não estar ao alcance de todos por ser bastante dispendiosa, nos países em desenvolvimento é a escolha de primeira linha. Contudo, atualmente já se aconselha a utilização de terapêutica com base em substâncias naturais, mais propriamente plantas, uma vez que possuem características fitoterápicas, com atividades antidiabéticas. Alguns estudos realizados, vieram corroborar a hipótese de poder recorrer-se à terapêutica da DM através de plantas e ervas medicinais, concluindo que fármacos modernos, com efeito hipoglicemiante como por exemplo a metformina, têm-nas como base da sua constituição. (Guimarães, Ramos, Souza, Franco, Alves, Carli & Coqueiro, 2021).

Apesar da diversidade de fármacos disponíveis para o tratamento da DM, muitas pessoas recorrem a uma alternativa mais natural, tendo em conta os custos elevados associados e os efeitos colaterais inerentes aos mesmos. Entre as plantas usadas por pacientes com DM, podemos destacar: *Allium Sativum* Liliaceae (alho), *Bauhinia Forficata* (pata-de-vaca), *Matricaria Chamomilla* (camomila), *Ocimum, Gratissimum* (alfavaca) e *Passiflora Alata Curtis* (maracujá) (Guimarães et al., 2021).

O alho, é associado à redução da pressão sistólica, assim como da diastólica, inibição da enzima conversora (ECA), efeitos antioxidantes, protetor cardíaco, anti-inflamatório, diurético, hipolipidémico, imune-estimulante e antiplaquetário. Entre os elementos organossulfurados identificados na sua composição, destaca-se a Alicina por poder ser equiparada à insulina na sua capacidade para reduzir a glicemia (Guimarães et al., 2021).

A pata-de-vaca, apresenta no extrato aquoso das suas folhas e raízes o seu poder hipoglicémico. Tem a capacidade de reprimir a enzima catalisadora dos açúcares a partir dos seus compostos químicos, induzindo assim o efeito hipoglicémico. Outra planta que é amplamente usada para diversos benefícios, é a Aloe Vera, cujo efeito hipoglicémico foi comprovado a partir de um estudo onde se observou um efeito antidiabético superior

ao do fármaco glibenclamida. Esta planta pode mesmo ser usada como método terapêutico de primeira linha, simultaneamente com a metformina, uma vez que a sua ação anti-hiperglicemiante chega a ser superior ao do fármaco mencionado, por um curto período de tempo, atendendo aos efeitos adversos (Guimarães et al., 2021).

Graças ao seu efeito antioxidante, concluiu-se que o chá de camomila consegue prevenir os danos oxidativos resultantes da diabetes, como também a sua ação hipoglicêmica e a moderação da polidipsia, que é também um dos sintomas apresentados por indivíduos portadores de DM. A curcumina também possui a capacidade de neutralizar a diabetes e as complicações associadas à mesma, através da regulação do metabolismo dos lípidos, desde que seja administrado em doses consideradas seguras, toleráveis e não tóxicas (12g) tal como refere Guimarães et al. (2021).

Deste modo, desde que a comunidade médica e científica o aprove, e que haja mais estudos e pesquisas a nível laboratorial das diversas plantas com finalidade terapêutica, por apresentar certamente um baixo custo comparativamente aos fármacos, deveria dar-se aos doentes a possibilidade de optarem por terapêutica medicamentosa farmacológica ou dos benefícios antidiabéticos de origem vegetal.

Contudo, não existe propriamente um padrão terapêutico, como fora já mencionado, assim como não é possível aferir de que um fármaco é melhor ou mais eficaz em relação a outro, tendo sim que ir ao encontro ao que se adequa a determinado paciente e às suas necessidades, visando na maior parte das vezes minimizar os efeitos adversos causados. Nem sempre se opta por prescrever insulina a pacientes com DM2 devido ao “risco” acrescido de apresentar episódios de hipoglicémia; se o quadro clínico for considerado dramático, poderá ser a opção inicial de tratamento, com ajustes na posologia da mesma associado ao rigor no supervisionamento da glicémia (Revista Portuguesa de Farmacoterapia, 2016).

Os agonistas do recetor GLP-1, os inibidores da DPP-4 e os inibidores dos SGLT2, representam famílias de fármacos relativamente recentes para o tratamento da DM2, cujos benefícios são bastante notáveis, com efeitos secundários reduzidos ou quase nulos. A Revista Portuguesa de Farmacoterapia (2016), revela que estudos observacionais constataram que a associação de um inibidor da DPP-4 à metformina, contribui em grande escala para minimizar os episódios macrovasculares que a doença acarreta; menciona ainda de que a combinação entre a insulina basal e os agonistas do recetor do GLP-1 produzem resultados similares ou superiores ao uso de insulina de forma isolada,

sobretudo para pacientes obesos ou que demonstrem limitações na terapêutica da insulina como monoterapia. Por outro lado, os inibidores dos SGLT2, apresentam como vantagem o fato de poderem ser prescritos em qualquer estágio da doença, uma vez que o seu modo de atuação não depende da hormona, e ainda contribuem na diminuição do peso e pressão arterial (Revista Portuguesa de Farmacoterapia, 2016).

A Revista Portuguesa de Farmacoterapia (2016), enfatiza de que parte do êxito na obtenção de um menor risco de ocorrência de complicações derivadas desta patologia que acomete milhares de pessoas em todo o mundo, e de se conseguir promover alguma qualidade de vida aos pacientes, envolve uma vasta equipa, cujo trabalho deve ser conjunto, e que a colaboração de todos os intervenientes (entre eles profissionais de saúde e fundamentalmente do próprio indivíduo) é indispensável.

7. Complicações

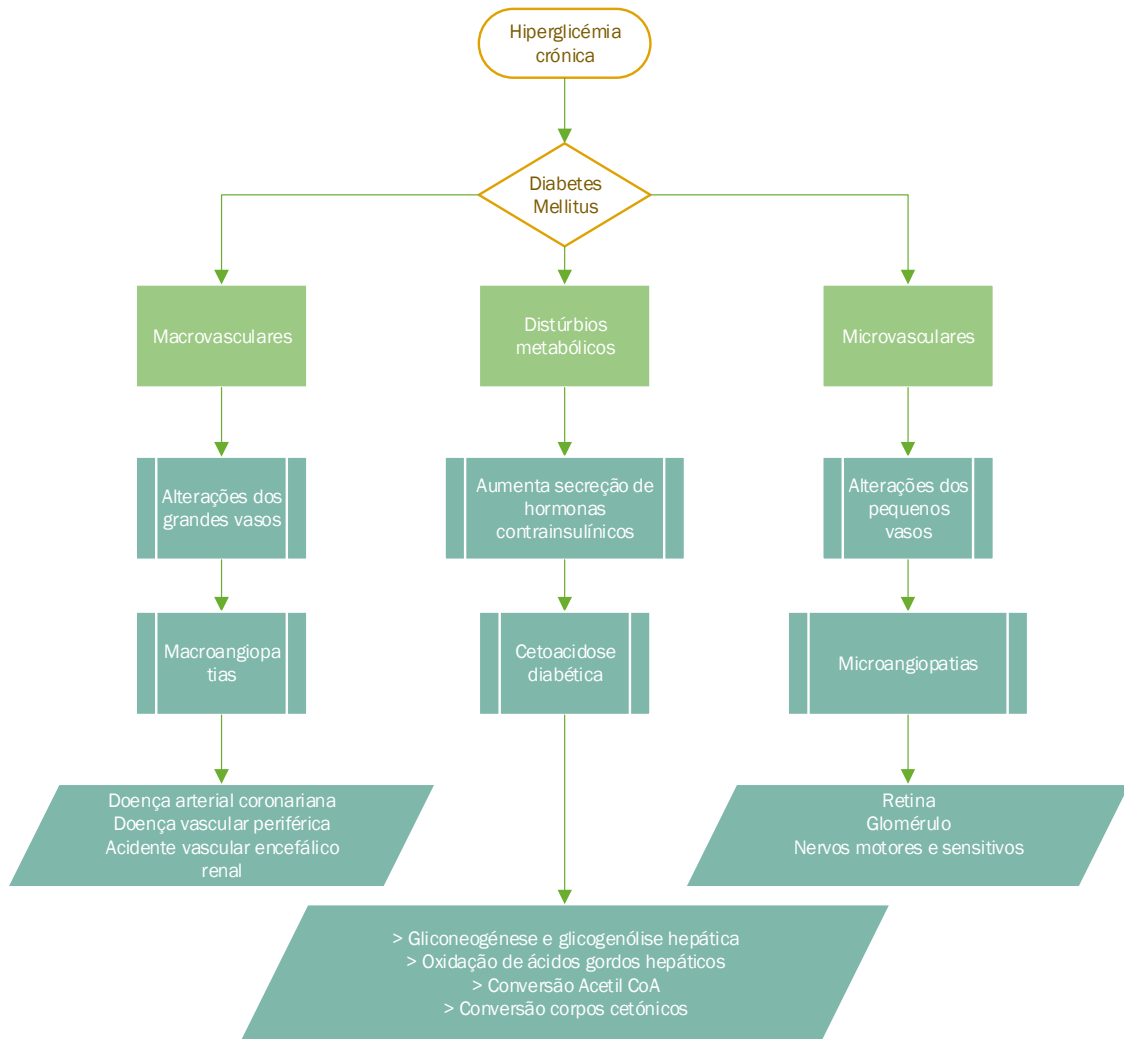


Figura 1 - Representação esquemática das complicações associadas à Diabetes Mellitus. (adaptado de Ferreira, Savioli, Valenti & Abreu, 2011)

Há um leque de problemas ou de dificuldades que podem surgir caso o diagnóstico desta patologia não seja feito atempadamente, ou haja alguma incoerência ou negligência na terapêutica por parte do doente, tal como é possível observar na figura 1.

No entanto, Corgozinho, Lovato, Martins, Mota e Mendes (2020), referem que o nível de escolaridade é considerado um fator preponderante para a prevenção quer da doença, quer das complicações associadas à mesma, uma vez que entre os fatores de risco para o desenvolvimento da doença, esse é um deles. Deste modo, os autores preconizam a importância de programas educacionais de forma gradual, contínuo e interativa, para manter o paciente informado e consciente da sua condição de saúde e da necessidade urgente de adotar um estilo de vida diferente, para que se possa prevenir situações de hipoglicemia ou das complicações crónicas (Corgozinho et al., 2020).

Mediante a persistência de um estado de hiperglicemia, poderá haver manifestação de hipoglicémia, coma hiperosmolar hiperglicémico não cetótico ou até cetoacidose diabética, que correspondem a complicações agudas; ou ainda dificuldades estabelecidas permanentemente pelo organismo como a retinopatia, nefropatia, cardiopatia isquêmica, neuropatias, doença cerebrovascular e vascular periférica (Fonseca & Rached, 2019). Em casos extremos, a Diabetes poderá de forma gradual comprometer as funções vitais caso ocorram episódios de enfarte agudo do miocárdio, arteriopatia periférica, AVC (acidente vascular cerebral); o registo de hipertensão arterial sistêmica, obesidade visceral ou ainda dislipidemia, que promovem um aumento da taxa de mortalidade, sobretudo por doenças cardiovasculares (Figueiredo, Brito, Miranda, Lima, Sousa, Vale & Souza, 2021).

Fonseca e Rached (2019), dão ênfase ao pé diabético que pode levar à perda de membros, estando associado à neuropatia diabética e às complicações vasculares, sendo para tal necessário apostar na prevenção de modo a acautelar futuras amputações, cuja ocorrência corresponde a cerca de dois terços de amputações não traumáticas (Fonseca & Rached, 2019; Castro et al., 2021).

As situações agudas mais graves que podem ocorrer são a cetoacidose diabética e o Síndrome Hiperglicémico Hiperosmolar, estando a primeira situação preferencialmente associada à DM 1, embora possa também ocorrer em pacientes com DM2 mal controlada, situações de stress agudo, como por exemplo trauma, cirurgia ou condições clínicas agudas, e também em adolescentes com DM2 recém diagnosticada; podem as duas ocorrer em simultâneo ou de forma isolada (Fuks & Vaisberg, 2022). Ambas representam crises glicémicas graves, que despoletam na sequência de um quadro de hiperglicemia exacerbada, como resultado de uma baixa concentração de insulina coincidentemente à elevada concentração de hormonas cujo efeito é contra a regulação da mesma, tais como glucagon, cortisol, catecolaminas e hormonas de crescimento (Fuks & Vaisberg, 2022; Jumbo, Navia, Aviles & Rivera, 2020).

A cetoacidose diabética ocorre na sequência das alterações anteriormente citadas, refletindo-se num quadro de cetose, hiperglicemia e acidose metabólica como consequência de corpos cetónicos em excesso, derivados da lipólise estimulada pela insulinopénia e das hormonas contra regulatórias. Este fenómeno, gera a libertação de ácidos gordos e glicerol na circulação, e por sua vez estes ácidos gordos são oxidados a corpos cetónicos pelas mitocôndrias hepáticas. A carência de insulina gera um quadro de hiperglicemia exacerbado, na medida em que há um aumento da glicogénese a nível

hepático (maior metabolização de lípidos pelos tecidos insulino-dependentes) por redução da captação de glicose pelos tecidos periféricos, ou também pelo aumento de precursores da glicogênese, tais como lactato, glicerol e alguns aminoácidos; além disso, essa hiperglicemia severa induz também a um aumento de citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez aumenta a lipólise e conseqüentemente o aumento de ácidos gordos livres, que piora o quadro de CAD devido à menor secreção de insulina no pâncreas. Em casos mais graves, e se não for revertido o quadro, podem ser manifestos danos celulares cerebrais, tais como edema cerebral (sobretudo em crianças), uma vez que os ácidos gordos livres potenciam a resistência à insulina, causando disfunção endotelial, com redução de óxido nítrico e stress oxidativo. O estado permanente de hiperglicemia e a elevada concentração dos corpos cetônicos provoca desidratação, hipovolemia e diminuição do filtrado glomerular, mediante diurese osmótica estabelecida, desencadeando uma insuficiência renal aguda, uma vez que há um comprometimento da função renal para eliminar glicose (Jumbo et al., 2020; Fuks & Vaisberg, 2022).

Jumbo et al. (2020) referem que embora a principal causa para a ocorrência de CAD seja o déficit de insulina e o aumento das hormonas já citadas, outros fatores contribuem para que tal fenómeno aconteça, tais como infeções ou até mesmo a utilização de alguns fármacos tais como corticoides, diuréticos e antipsicóticos.

Apresentando variadas designações, o Síndrome Hiperglicémico Hiperosmolar, Coma Hiperosmolar Hiperglicémico ou Coma Hiperosmolar Hiperglicémico não Cetótico, é caracterizado por um estado de hiperglicemia grave, desidratação extrema, hiperosmolaridade do plasma e alterações a nível da consciência, que se manifesta em situações de hiperglicemia sintomática estabelecida, verificando-se um déficit no consumo de líquidos. Inevitavelmente, este fenómeno desencadeia a desidratação exacerbada devido à diurese osmótica induzida pela hiperglicemia. O seu diagnóstico é baseado num valor de glicemia superior a 600mg/dl, uma osmolaridade plasmática superior a 320 mOsm/kg, ausência de cetose significativa e um valor de pH superior a 7,3. De acordo com variados autores, Jumbo et al. (2020) refere que de forma semelhante ao que se verifica na CAD, este síndrome surge essencialmente pela inadequada disponibilidade de insulina, bem como na coexistência de patologias de carácter infeccioso e a administração de corticoides e diuréticos (Cevallos, Laaz, Coronel & Zumba, 2020; Jumbo et al., 2020).

Relativamente à ocorrência de hipoglicemia, poderemos assim caracterizá-la perante valores de glicose na corrente sanguínea inferiores a 60mg/dl, podendo esta ter uma maior ou menor expressão clínica, em função do tempo de evolução da doença. Esta é mais prevalente em doentes que estejam submetidos à terapêutica com antidiabéticos orais ou insulina de longa duração, isto é, portadores de DM1 ou DM2, sendo por isso também um fator limitante na terapêutica intensiva na DM2. Em função da sua manifestação clínica, ela poderá ser classificada em leve, moderada ou grave. Não obstante, este quadro pode ser facilmente revertido pelo próprio doente ou por interferência de um profissional de saúde, sendo a prevenção a medida ideal a tomar através de um autocontrole da glicémia, a correta dosagem dos fármacos, bem como o cuidado a ter com a interação medicamentosa e uma rotina diária rigorosa são fatores chave (Jumbo et al., 2020).

Figueiredo et al. (2021) menciona que complicações microvasculares ou macrovasculares podem acometer o doente diabético caso a doença tenha uma progressão exponencial e esteja descontrolada, levando-o a experienciar uma perda significativa de qualidade de vida e favorecendo o aumento da taxa de mortalidade. Como já foi anteriormente referido, uma das principais causas dos distúrbios que podem surgir, é o estado de hiperglicemia crónica, mas um dos acontecimentos gerados e que está estreitamente ligado ao desenvolvimento de alterações macrovasculares, bem como danos celulares e teciduais, induzida por uma inflamação gerada no endotélio, é a formação de produtos de glicosilação avançada ou AGEs (Advanced Glycated End-Products) (Castro et al., 2021).

Trata-se de um grupo heterogéneo de moléculas pró-inflamatórias e oxidativas, formadas a partir da via glicoxidativa, conhecidos também por glicotoxinas. Podem resultar da reação entre compostos alfa-dicarbonílicos com resíduos lisil e arginil de proteínas, designada por glicosilação oxidativa. Reação de Maillard ou Glicação, é mais propriamente a designação atribuída à reação não enzimática, irreversível, que ocorre entre açúcares redutores e os seus metabólitos reativos ou lípidos oxidativos e proteínas ou ácidos nucleicos, dando assim origem aos produtos de glicosilação (AGEs) e de lipoxidação (ALEs, do inglês Advanced Lipoxidation Endproducts) (Damaceno & Guedes, 2021).

Os AGEs têm a capacidade de induzir algum tipo de lesão tecidual, uma vez que geram alteração do mesmo por estabelecerem ligações intercelulares e intracelulares (cross-links); a relação entre estes compostos e as proteínas de matriz extracelular modifica a comunicação celular existente; e ainda a alteração estrutural induzida pelos produtos de

glicosilação avançada a proteínas e lípidos em circulação favorecem a sua aproximação a recetores específicos e, conseqüentemente, gerarem citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, traduzem os acontecimentos que podem ocorrer, contribuindo para a deterioração celular, e por sua vez despoletam as alterações vasculares estabelecidas na Diabetes (Damaceno & Guedes, 2021).

De acordo com Damaceno e Guedes (2021), um dos fatores responsáveis pela patogenicidade atribuída aos produtos de glicosilação avançada (AGEs) reside na produção de radicais livres, resultantes das ligações estabelecidas entre estes e proteínas, ou ainda recetores celulares. Tal como foi acima referido, uma das principais reações que fundamentam a formação destes produtos é a reação de Maillard, ou vulgarmente conhecida por glicação, que apresenta numa primeira fase um composto de estrutura inconstante (base de Schiff) que poderá passar à posteriori a um produto estruturalmente mais regular denominado de produto de Amadori ou derivado do inglês early Maillard reaction products (early MRPs). Estes mesmos produtos, agregando-se a grupos amins primárias através dos grupos carboxílicos reativos, geram os AGEs ou produtos avançados de Maillard. Contudo, existem outras vias que podem dar origem aos produtos de glicosilação avançada.

Está descrito na literatura, que um excesso de glicose a nível sistémico promove uma maior produção destes produtos, isto é, a velocidade de glicação é aumentada, na medida em que a glicose estabelece a ligação a proteínas de tecidos independentes da insulina e que apresentam longa vida. De igual modo, a medição no sangue de pacientes diabéticos da hemoglobina glicosilada (HbA1c), estando esta expressa em níveis bastante elevados. Deste modo, a reação de Maillard ganhou notoriedade e reconhecimento, podendo este considerar-se um marcador biomolecular fulcral e de grande relevância para a determinação do possível desenvolvimento da doença. É importante ainda salientar de que fatores externos podem ter o seu contributo na acumulação dos AGEs, nomeadamente a dieta alimentar e o fumo do tabaco (tabagismo) (Damaceno & Guedes, 2021).

São inúmeros os recetores com afinidade para os AGEs, no entanto, é importante salientar o envolvimento do recetor RAGE (Recetor dos Produtos de Glicação Avançada), pertencente à família das imunoglobulinas de superfície celular, cuja presença é fisiologicamente manifesta, estando a sua expressão aumentada, nomeadamente nas células endoteliais (entre outras), mediante um excesso de AGEs. Quer isto dizer que

estes recetores de membrana cuja atividade é diretamente proporcional à concentração de AGEs presentes em circulação (Damaceno & Guedes, 2021).

Ferreira et al. (2011) e Aguiar, Villela e Bouskela (2007), mencionam os efeitos nefastos que a DM tem sobre o sistema vascular, na medida em que as células endoteliais perdem a capacidade de produzir fatores que asseguravam o normal funcionamento, tais como óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂) e fator hiperpolarizante. Lesões que acometem o endotélio vascular, comprometem a normatização da ativação dos leucócitos e de quimiocinas, bem como de todos os processos que os envolvem, como por exemplo a agregação plaquetária e a coagulação. Rodrigues et al. (2020), refere também que mediante um quadro de resistência insulínica, além da redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, há um acúmulo de espécies reativas de oxigénio (EROs) e um aumento da expressão de fatores pró-inflamatórios e pró-coagulantes que favorecem a adesão dos leucócitos às células endoteliais. Para além disso, o estado de hiperglicemia, potencia a secreção de endotelina, que é um vasoconstritor bastante poderoso. Deste modo, é possível compreender de que maneira a DM pode ter um impacto bastante significativo e negativo para o sistema cardiovascular como será descrito mais adiante.

São fundamentalmente as células endoteliais dos capilares da retina, células do glomérulo renal, os glóbulos vermelhos e as células do tecido nervoso periférico que são lesadas mediante um excesso de glicose no organismo, pois não dispõem da capacidade de gerir a deslocação destas moléculas para o interior das células, sobretudo mediante a indução da glicação pelo estado de hiperglicemia, sendo assim suscetíveis e vulneráveis à ocorrência destes eventos (Damaceno & Guedes, 2021).

Uma das principais causas de cegueira em adultos portadores da doença, devido a alterações vasculares na retina é a retinopatia diabética., apresentando uma prevalência bastante elevada em pacientes portadores de DM1 como DM2 ao fim de alguns anos. Fatores como o tempo de evolução do DM ou os níveis glicémicos bastante altos, têm um impacto significativo e um risco acrescido para o desenvolvimento desta complicação. Trata-se de uma lesão a nível da retina como consequência de uma deformação estrutural nos vasos sanguíneos da retina devido à hiperglicemia (Pereira et al., 2020; Castro et al., 2021). Pereira et al. (2020) menciona que modificações a nível da estrutura da proteína quinase C, isto é, uma seleção excessiva de isoformas desta proteína, o aumento da concentração de sorbitol intracelular, a acumulação dos AGEs e ainda o stress oxidativo, estão envolvidos no desenvolvimento da oclusão vascular observada na retinopatia

diabética. Este fenómeno poderá ter como base a hipoxia tecidual relacionada à incapacidade de autorregulação dos vasos retinianos, ficando o fluxo sanguíneo comprometido na microcirculação retiniana, mediante um estado de hiperglicemia prolongado. Além disso, a presença de sorbitol confirma o envolvimento da via dos polióis na patogénese da doença. O excesso da glicose promove a sua conversão em sorbitol pela aldose redutase, que em proporção aumentada a nível intracelular desencadeia efeitos osmóticos adversos, gerando um maior influxo de líquido, modificação na permeabilidade da membrana e subsequente desenvolvimento da patologia (Almeida et al., 2019; Pereira et al., 2020).

Deste modo ocorrem modificações que promovem a formação de microaneurismas, perda de células com função de reparação e suporte ao endotélio vascular, tais como as células endoteliais e os pericitos, que conseqüentemente desencadeia danos na barreira hematorretiniana, levando a isquemia e um aumento da permeabilidade vascular. Esta seqüência de eventos induz a neovascularização, edema macular, bem como aumento da formação de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), entre outras citocinas inflamatórias. O VEGF em simultâneo com a IL-6, são os principais intervenientes nas mudanças conformacionais das células endoteliais da retina, induzindo assim a uma maior permeabilidade dos vasos e por sua vez a quebra da barreira hematorretiniana. Em função do nível de progressão da doença, esta poderá ser classificada como leve, traduzindo-se no aumento da permeabilidade, moderada ou grave, correspondendo estes estádios à oclusão vascular, seguida de proliferação e cicatrização. Importa ainda ressaltar de que o desenvolvimento da referida complicação, não depende exclusivamente dos valores da glicemia, mas também da sua associação com fatores tais como a hipertensão arterial, colesterolemia, hábitos tabágicos e um outro de grande importância e relevância como a componente genética. Considerando que grande parte dos pacientes diabéticos apresentam uma grande probabilidade de desenvolver retinopatia diabética ao longo dos anos, e sendo assintomática numa fase inicial da doença, importa que os mesmos sejam observados periodicamente e submetidos a exames específicos, de maneira que seja possível intervir atempadamente (Pereira et al., 2020; Castro et al., 2021).

A via dos polióis está também envolvida nos fenómenos que geram a neuropatia diabética, na medida em que a sobrecarga de glicose no interior das células dos nervos periféricos é convertida em sorbitol pela aldose redutase. O excesso de sorbitol por sua vez, inviabiliza o transporte de alguns metabolitos, como é o caso do mioinositol e

consequentemente alterações na disponibilidade do mesmo, promovendo assim a desregulação de mecanismos intracelulares, tais como o funcionamento da enzima sódio-potássio ATPase. Uma vez que esta enzima é responsável por assegurar o potencial elétrico na membrana neuronal e também na condução dos impulsos nervosos através da atividade da bomba Na/K, o acúmulo de sódio intracelular modifica o potencial de repouso da membrana e verificar-se-á um comprometimento da atividade neural (redução da velocidade neural), bem como variações na configuração dos nódulos de Ranvier (Pinheiro et al., 2024).

Os produtos de glicosilação avançada podem existir em níveis elevados nas células mesangiais (entre outras), o que demonstra o seu envolvimento na nefropatia diabética, uma vez que a sua fisiopatologia envolve entre outros eventos, a glicosilação proteica. Nesta complicação, observam-se modificações patológicas a nível dos glomérulos, conduzindo a lesões renais e progressivamente a perda da função renal. Inicialmente, verifica-se a proliferação da membrana basal do glomérulo renal, e à posteriori a expansão mesangial. O aumento em simultâneo do lúmen mesangial e do endotélio da cápsula geram uma hiperfiltração, correspondendo à fase de hiperfiltração, seguindo-se a expansão da matriz dos mesângios num estadio mais avançado da doença, diminuindo a superfície de filtração glomerular, bem como a taxa de filtração glomerular (TFG), ocasionando uma insuficiência renal crónica. O facto de os AGEs condensarem-se nos tecidos e nos vasos sanguíneos renais, geram uma maior indução na produção e libertação de citocinas e do fator de crescimento IGF-1, que por sua vez ativam mais células do sistema imunitário e originam elementos da matriz celular mesangial, ocasionando à posteriori obstrução dos glomérulos por um processo de fibrose. Deste modo, pode assim desenvolver-se o comprometimento funcional do glomérulo pela diminuição da filtração resultante da obstrução capilar (Maciel, Vasconcelos & Andrade, 2019; Castro et al., 2021).

Estes acontecimentos descritos, possibilitam o diagnóstico de alterações renais através da diminuição da filtração glomerular (TFG) e pelo aumento da excreção urinária de albumina (EUA), sendo os principais fatores de risco para tal ocorrência a hiperglicemia e a hipertensão arterial sistémica (HAS). Contudo existem outras causas associadas, nomeadamente a predisposição genética do indivíduo que não depende do controle da glicémia, sendo a hipertensão um bom exemplo, na medida em que valores elevados da mesma (se por exemplo existir história familiar) podem gerar proteinúria, ou

manifestação de genes que têm coligação com a enzima conversora da angiotensina I e II; também a coexistência de retinopatia diabética e neuropatia diabética, hiperfiltração glomerular, hipercolesterolemia, mau controle simultâneo de glicemia e hipertensão, proteinúria, entre outros. É importante salientar que a presença de níveis elevados de colesterol na corrente sanguínea não só pode gerar o surgimento de nefropatia diabética, como podem também potencializar o seu agravamento em caso de doença renal já estabelecida. Assim como a obesidade, ambos são parâmetros de grande relevância, pois ambos têm um impacto negativo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, ou outras doenças crônicas como é o caso da Diabetes (Maciel, Vasconcelos & Andrade, 2019).

Maciel et al. (2019) referem ainda que cerca de 10 a 40% de pessoas que padecem de Diabetes iniciam o tratamento de hemodiálise, pois são afetadas por esta complicação, representando a principal causa de doença renal crônica.

Outra complicação que compromete o normal funcionamento dos pequenos vasos, é a neuropatia diabética (ND). A sua manifestação está ligada à presença ou desenvolvimento da retinopatia ou nefropatia tal como foi referido, no entanto, Nascimento, Pupe e Cavalcanti (2016), e também Peñafiel e Novilos (2022), mencionam que esta é o distúrbio microvascular mais prevalente e que acometerá cerca de metade dos doentes com diabetes, podendo revelar-se num dado período de progressão da mesma. Além disso, esta pode estar na origem de outras complicações microvasculares, uma vez que pode potencializar a sua evolução, bem como de úlceras, deformações e amputações.

De acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA 2020), a ND pode apresentar-se de diferentes formas, isto é, “(...) são um grupo heterogéneo de transtornos com diversas manifestações clínicas.”; no entanto, no geral, verifica-se uma diminuição do encaminhamento dos impulsos nervosos, bem como do fluxo sanguíneo, uma vez que os membros são responsáveis por enviar estes impulsos e também o direcionamento dos músculos e das glândulas sudoríparas, refletindo-se na incapacidade dos diabéticos de terem acuidade sensorial, particularmente nas extremidades dos nervos longos. Os danos causados tanto em fibras somáticas (sensitivas e motoras) como nas autónomas, permitem caracterizá-las em três grandes grupos sendo estes: difusas, mononeuropatias e polirradiculopatias. A polineuropatia simétrica distal (PNSD) e a neuropatia autónoma diabética (NAD) pertencem ao grupo das neuropatias difusas, manifestando-se a primeira com maior frequência (Castro et al., 2021; Peñafiel & Novilos, 2022).

Uma vez que o sistema nervoso autónomo tem o controlo de uma variedade de domínios no nosso organismo através da receção e envio de informação, naturalmente as suas respostas também estarão alteradas tais como a resposta vasomotora, resposta cardíaca, glândulas sudoríparas, visão, modificações a nível do trato gastrointestinal, sistema urinário e sistema reprodutor (disfunção sexual) (Peñafiel & Novilos, 2022).

A hipótese apresentada por Barbosa et al. (2008) que corrobora o envolvimento dos AGEs no aparecimento desta complicação tardia, baseia-se em estudos já realizados que conseguiram demonstrar a íntima relação das mesmas nesta disfunção neuronal, na medida em que esta resulta da estimulação do fator NF-kB em consonância com a produção de citocinas pró-inflamatórias; promovendo a ligação estabelecida entre os AGEs e os recetores RAGE, a ativação do NF-kB, pode-se então presumir mais uma vez o envolvimento destes produtos nesta anomalia. Para além disso, Nascimento, Pupe e Cavalcanti (2016), afirmam ter sido comprovado *in vitro* a estreita relação entre ácidos gordos livres e a lesão associada à célula de Schwann, isto é, o excesso de lípidos pode participar no desenvolvimento desta complicação. No entanto, a ocorrência de fenómenos que envolvem as vias metabólica, vascular, neurodegenerativa e inflamatória, poderão estar na origem do desenvolvimento desta patologia (Nascimento et al., 2016). Mais uma vez é referido o envolvimento da via do poli-ol, na medida que as reações ocorridas, poderão gerar anormalidades, que por sua vez irão afetar a velocidade da condução nervosa e conseqüentemente, induzir a mudanças a nível dos nódulos de Ranvier. A reação não enzimática a partir da qual resultam os AGEs, gera alterações a proteínas intramembranares e por sua vez altera de igual modo constituintes extracelulares que contribuem para a renovação axonal (p. ex. laminina e fibronectina), além de gerarem uma cadeia de acontecimentos consumando em morte celular. A proteína quinase C mediante níveis elevados de glicose, irá de igual modo estar presente em excesso, propiciando a formação de óxido nítrico, de modo a causar lesão isquémica do nervo periférico. A hipótese de ausência de neurotrofismo celular, é também apresentada por Nascimento et al. (2016), como possível participante no desenvolvimento desta disfunção, na medida em que o défice de insulina minimiza o fator de crescimento insulina-like I e do fator de crescimento neuronal, que poderão dessa forma promover a degradação axonal e a morte celular do corpo neuronal, gerando-se assim a neuropatia. Há muitas outras propostas citadas por Nascimento et al. (2016), sendo no entanto de interesse realçar de que indivíduos com idade avançada, género masculino, indivíduos de

raça negra (não hispânicos), hemoglobina glicosilada (HbA1c) com valores superiores a 7%, terapêutica com insulina, historial de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, albuminúria e DM instalada por um longo período de tempo, são fatores a ter em consideração por se tratarem de elementos que potenciam a evolução da neuropatia diabética.

Importa ainda salientar, que alterações neurológicas como as que se verificam na neuropatia diabética, simultaneamente a alterações vasculares estabelecidas subsequentes à Diabetes, e ainda a presença de uma lesão (infecção), gera o aparecimento do pé diabético, sendo esta a principal causa de tal ocorrência (Fonseca & Rached, 2019).

A participação dos AGEs de modo a despoletar o aparecimento das macroangiopatias associadas à Diabetes, acontece de forma diferente relativamente às microangiopatias. O excesso dos AGEs advém da hiperglicemia estabelecida que, inevitavelmente, suscita um aumento das espécies reativas de oxigénio em circulação. Por sua vez, os produtos de glicosilação, induzem a agregação de colagénio no miocárdio, que gera fibrose tecidual e pode comprometer o seu normal funcionamento. Na sequência da carência de insulina, ou possível resistência que possa haver a nível dos tecidos circundantes à mesma, há uma maior produção e consequente circulação de ácidos gordos a partir do tecido adiposo. A maior disponibilidade lipídica pode desencadear disfunção cardíaca, gerada por isquemia, assim como vê-se reduzido o desempenho mitocondrial a nível do miocárdio. Uma vez que o miocárdio recorre à glicose e aos ácidos gordos como suporte energético para o funcionamento das suas fibras; perante um quadro de resistência à insulina, deixa de ocorrer o normal funcionamento dos recetores de glicose, propiciando assim um excesso de ácidos gordos, que consequentemente geram modificações no miocárdio, comprometendo a sua função contráctil (Rodrigues et al., 2020).

Acredita-se que o envolvimento da proteína quinase C na evolução de cardiopatias, esteja relacionado com a sua capacidade de ativar o sistema complemento e aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, tal como a IL-6, concluindo-se que os níveis elevados da referida proteína, esteja entre os fatores de risco para a doença cardiovascular. Uma vez que há uma grande concentração de determinadas citocinas inflamatórias na disfunção endotelial, fenómeno este que precede ao processo aterosclerótico, tem sido relacionada com doenças autoimunes como é o caso da DM. De acordo com Castro e Rocha (2022), alguns recetores presentes nas células endoteliais, células musculares lisas e plaquetas, também estão em proporção aumentada perante lesões ateroscleróticas, que

por sua vez têm ação na resposta inflamatória mediante ligação com a IL-6 que é responsável pela produção de proteína C-reativa, um biomarcador inflamatório de grande sensibilidade. Uma vez que esta proteína contribui para que estas funções se mantenham, uma maior atividade da mesma, induzida pela hiperglicemia, gera uma maior estimulação de fatores de crescimento, podendo desencadear vasoconstrição e agregação plaquetária (Castro & Rocha, 2022; Frias, Lima, Goldner, Helbok & Uziel, 2023).

A estabilidade fisiológica de muitas funções vitais ao organismo, certamente não consegue ser assegurada com a presença de radicais livres, uma vez que induz a alteração de vias de sinalização de diferentes tecidos, quadros de stress oxidativo, formação de produtos de glicosilação avançada (AGEs), secreção de citocinas e quimiocinas ligadas a atividades pró-inflamatórias e a morte celular. Através de um mecanismo de feedback positivo, a maior proporção de AGEs, aprovisiona por sua vez mais radicais livres, havendo assim comprometimento celular. Este excesso de radicais livres, inviabiliza a disponibilidade de um fator vasoativo de extrema importância como o óxido nítrico (NO), na medida em que promoveria a reação deste último com o anião superóxido, convertendo-o em peroxinitrito, que é um radical bastante reativo, cuja ação tem consequências nefastas para as proteínas, bem como para a enzima óxido nítrico sintetase, sendo esta inativada (Renzi & Dal Forno, 2023; Amarante, Castro, Lage & Cisternas, 2007).

Castro e Rocha (2022) mencionam o NO como um elemento de extrema importância, que é produzido pelas células endoteliais no endotélio vascular, existindo outros fatores participantes deste processo, como é o caso da L-arginina e do oxigênio, pela ação da enzima sintetase e cofatores do óxido nítrico sintetase (NOS). As alterações metabólicas que se verificam na DM, desencadeiam perturbações nas funções do endotélio, nomeadamente na manutenção do equilíbrio da circulação, garantindo a fluidez apropriada do sangue e o transporte de nutrientes pelo mesmo, bem como acautelar a formação de trombos e a diapedese leucocitária. Podemos então constatar, tal como refere Castro e Rocha (2022), que o NO é responsável pela distensão do músculo liso do vaso, protegendo-o de possíveis lesões, promove a vasodilatação, inibe a agregação plaquetária e reprime a multiplicação celular e a resposta inflamatória. Para além das funções já mencionadas, Silva e Costa (2008) atribuem ao NO, o bloqueio na formação do fator tecidual, responsável pelos episódios tromboembólicos, e ainda condiciona o recrutamento de células leucocitárias. Quer isto dizer, que o papel desempenhado pelo

NO é de extrema importância, e o déficit ou ausência do mesmo, acarreta sérios problemas cardiovasculares.

Nos casos de resistência à insulina e hiperinsulinemia na corrente sanguínea, geram-se desequilíbrios na via responsável pela síntese do NO, contrariamente à via MAPK (Mitogen Activated Protein Kinases), que é uma via contrária a anterior, na medida em que a sua atividade é ativada ou até mesmo aumentada perante uma redução do efeito do NO. Assim sendo, a via da MAPK continua instigando a secreção de citocinas vasoconstritoras e inflamatórias, que aumentam o tônus vascular e a retenção de água e sódio, ocasionando um aumento da pressão arterial. Desta forma, poderá presumir-se de que a via MAPK tem um efeito deletério sobre o sistema cardiovascular, sobretudo como fator promotor da aterosclerose, uma vez que potencia a produção de endotelina 1, que se trata de uma das principais substâncias mitogênicas e vasoconstritoras produzidas pelo endotélio, cuja ação é contrária à do NO. Além disso, favorece também a ocorrência de maior migração celular, maior stress oxidativo e liberação de agentes pró-trombóticos e pró-inflamatórios (Rodrigues et al., 2020).

Num estudo realizado por Almeida et al. (2017), observaram que a maioria dos indivíduos que fizeram parte do referido estudo apresentava dislipidemia, que associada à hiperglicemia, promove a evolução de cardiopatia. Este fenómeno deve-se ao fato de na DM2 a dislipidemia apresentar alterações quantitativas, qualitativas e cinéticas, que estão intimamente relacionadas com a resistência à insulina e conseqüentemente maior probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares. A presença de dislipidemias representa um fator de risco na medida em que o excesso tanto de ácidos gordos como de triglicéridos em circulação, gera a formação exacerbada de VLDL no plasma que através de diversos processos metabólicos, resultam LDL-oxidadas, que são dotadas da capacidade de atravessar a parede arterial, que por sua vez funciona como um ímã atraindo monócitos e linfócitos-T. Estes por sua vez convertem-se em macrófagos que irão assim favorecer a interiorização das LDL modificadas na região mais interna, ligando a recetores destas células que produzem e libertam radicais livres e outras citocinas. Não obstante, a endotelina-1, bem como recetores da mesma, podem ser estimulados, estando presentes em larga escala e ocasionando irregularidades a nível cardiovascular, por se tratarem de agentes vasoconstritores como já vimos, devendo-se isto também à reduzida concentração de HDL que se verifica na DM, que impede perturbações da camada endotelial (Amarante et al., 2007; Santos Dec, Maciel, Borato & Simionatto, 2021). Para

além de um nível baixo de colesterol HDL característico em pacientes diabéticos, o padrão da dislipidemia nos mesmos, é também caracterizado por altos níveis de triglicéridos em jejum e pós-prandial, colesterol LDL elevado, cujas partículas são essencialmente pequenas e densas. De acordo com Santos Dec. et al. (2021), pacientes diabéticos que apresentem HDL-C diminuído e triglicéridos aumentados, constituem fatores de risco independentes para aterosclerose.

As perturbações macrovasculares observadas na DM, devem-se às alterações ou disfunções que afetam o endotélio vascular, tal como fora anteriormente referido, devido à perda das suas propriedades como cita Ferreira et al. (2011), pela reduzida disponibilidade de NO, resultante da desagregação entre este e o eNOS. Ferreira et al. (2011), refere ainda que este fenómeno, deve-se ao fato de haver uma alteração na transferência de eletrões, que acabam sendo captados pelo oxigénio circulante, e mais uma vez ocorre a formação de radicais livres, tal como é mencionado por Amarante et al. (2007). Importa ainda salientar, de que as perturbações a nível vascular também têm como base a abundância de AGEs, gerada pelo estado de hiperglicemia e inflamação, que geram stress oxidativo nos depósitos de tecido adiposo viscerais com maior expressão de mediadores imunoinflamatórios, o que também dificulta e compromete a eliminação e degradação dos mesmos, favorecendo assim o alojamento da lipoproteína de baixa densidade (LDL) na parede das artérias. Além disso, esta fração LDL-colesterol, torna-se mais propensa a sofrer oxidação, na sequência da ligação destes compostos a tecidos como a retina, endotélio, mesênquima e células renais, potenciando a disfunção endotelial (uma vez que há uma menor disponibilidade de monóxido de nitrogénio ou óxido nítrico) e havendo ainda a ativação acelerada de macrófagos para as células espumosas, diminuição da flexibilidade das células musculares lisas e comprometimento da complacência arterial (Ferreira et al., 2011; Amarante et al., 2007; Damaceno & Guedes, 2021).

Devido a todas as questões e implicações anteriormente referidas, é possível compreender que os portadores de DM, têm uma grande propensão para desenvolverem doença aterosclerótica, tendo em consideração os mecanismos envolvidos que atingem diretamente a parede dos vasos capilares, que gradualmente vão deteriorando e se constituem uma bomba-relógio, sendo manifesta só depois de os danos já terem sido causados (aquando da formação de uma placa de ateroma por exemplo), tal como conclui Rodrigues et al. (2020).

As macroangiopatias são perturbações ou complicações estabelecidas no organismo que acometem fundamentalmente os grandes vasos, tais como as artérias coronárias, artérias cerebrais, carótidas e periféricas, conduzindo assim à falência do sistema cardiovascular por indução da formação de placas de gordura nas mesmas. Estas complicações podem assim instigar eventos como enfarte agudo do miocárdio, doença cerebrovascular e doença vascular periférica (Rossaneis, Andrade, Guozd, Pissinati & Haddad, 2019; Oliveira & Santos, 2024).

Infelizmente, a manutenção de valores de glicémia muito elevados, bem como as alterações cardiovasculares que daí advêm, são bastante “discretas” e “mudas”, o que pode ser fatal e tem sido causa de morte de várias pessoas todos os anos. Os diabéticos controlados e que se predispõem não só a aceitar a doença, como também a estarem melhor informados sobre a mesma e a fazer os ajustes necessários, têm menor probabilidade de sofrer consequências prejudiciais e irreversíveis.

8. Complicações Orais

A DM acarreta um conjunto de perturbações ou desordens a nível sistémico, incidindo sobretudo sobre o sistema cardiovascular e renal (não sendo menos importantes às demais anteriormente mencionadas), mas como iremos ver mais adiante, pode acometer uma cavidade que é nada mais do que a porta de entrada, nomeadamente de microrganismos do meio externo para o meio interno, como é o caso da cavidade oral. Como vimos anteriormente, parte das anomalias ocorrem a nível microvascular, isto é, lesando os vasos responsáveis pela pequena circulação, (como os da retina ou até dos rins) ou até mesmo patologias macrovasculares, mas estudos científicos descrevem lesões a nível dos tecidos moles, acometendo assim a mucosa oral (Fernandes et al., 2022).

Uma doença crónica, que se estima afetar cerca de 10% da população mundial na sua forma mais severa tal como afirmam Oliveira e Barbosa (2020), podendo alguns indivíduos serem portadores da mesma e outros nem sequer saberem da sua existência, é a Periodontite. No entanto, esta patologia é bastante prevalente em países com um desenvolvimento exponencial económico, acometendo aproximadamente 20 a 50% da população mundial (Martins et al., 2020).

De acordo com Lima et al. (2022), há sustentabilidade científica que demonstre o envolvimento da Periodontite na origem de doenças sistêmicas, na medida em que os microrganismos patogênicos, bem como os mediadores inflamatórios envolvidos, podem facilmente dissipar-se na corrente sanguínea, atingindo regiões aquém da cavidade oral, despoletando assim determinadas doenças crônicas, ou agravar doenças pré-existentes.

A relação existente entre a Periodontite e a DM, a forma como uma influencia no desenvolvimento da outra, tem sido alvo de estudo, de modo a ter sido já possível aferir que há uma maior prevalência, uma maior progressão e até mesmo maior grau de severidade da doença periodontal em pacientes diabéticos, comparativamente a pacientes não-diabéticos (Franco et al., 2017). Franco et al. (2017) mencionam ainda haver base científica que possibilite fazer-se a analogia entre ambas, através do tipo de microrganismos envolvidos e de que os fenômenos que acontecem estreitam estas patologias.

Lima et al. (2022) afirmam que esta doença infecciosa da cavidade oral tem relação com outras patologias sistêmicas para além da DM, nomeadamente obesidade, infeções do trato respiratório ou doenças pulmonares, doenças cardiovasculares, patologia cerebral e ainda relação da Periodontite com o parto prematuro associado à sua influência na contração uterina e ao baixo peso à nascença (Lima et al., 2022; Correia et al., 2010)

Embora a Periodontite seja a complicação da cavidade oral mais prevalente em pacientes diabéticos, Zimpel et al. (2017) e Fernandes et al. (2022), referem que outras modificações podem ocorrer a nível oral, tais como a candidíase (que é também bastante observada), xerostomia, halitose, glossodínea (ardor na língua ou também designado como síndrome de ardência bucal), glossite migratória benigna, disgeusia, úlcera traumática, reação liquenóide oral, queilite angular, língua fissurada, lesões periapicais e ainda alterações no paladar. Silva et al. (2017), mencionam ainda de que estes pacientes poderão apresentar uma maior probabilidade de desenvolver lesões de cárie e outro tipo de transformações na cavidade oral que geram o aparecimento de líquen plano e estomatite aftosa de repetição (Thomes et al., 2021; Fernandes et al., 2022).

9. Periodontite

A Periodontite é considerada a sexta complicação da Diabetes, sendo dado algum destaque à mesma, pelo facto de estabelecerem uma relação bastante estreita. Pode ser também por grande parte dos pacientes portadores de DM desenvolverem Periodontite, sobretudo quando há um deficiente controlo da glicémia, ou esta última potenciar o agravamento da DM, uma vez que a inflamação crónica presente na Periodontite influencia as transformações celulares da glicose (Arruda & Raimondi, 2018).

Apresentando um carácter crónico e inflamatório, a Periodontite caracteriza-se por ser uma doença que acomete as estruturas de suporte do dente, com envolvimento predominantemente de bactérias anaeróbias Gram negativas (-), que numa fase inicial manifesta-se por uma simples inflamação, podendo chegar à destruição do periodonto, caso o processo infeccioso não seja controlado e os microrganismos continuem a produzir toxinas, culminando na perda dos dentes (Correia, Alcoforado & Mascarenhas, 2010; Martins et al., 2020). Os sinais ou manifestações dessa fase inicial da doença, revelam alterações na textura da gengiva e no contorno da mesma, acompanhado de modificação da coloração da mucosa e alguma hemorragia, correspondendo àquilo que se designa por Gengivite, tal como refere Arruda e Raimondi (2018). De acordo com Oliveira *et al.* (2017), estes primeiros indícios, são causados por uma grande quantidade de placa bacteriana na margem gengival, que se não for eliminada atempadamente, gera uma resposta exacerbada pelo organismo a bactérias patogénicas que se associam, levando à reabsorção óssea que caracteriza a Periodontite. Importa compreender que ao longo dos anos, mediante estudos e projetos de investigação, foram sendo estabelecidas diferentes nomenclaturas para a classificar de acordo com os estádios em que poderia estar. No entanto a Associação Americana de Periodontologia (AAP) e a EFP decidiram aperfeiçoar a metodologia de classificação, de modo que pudesse ser utilizado globalmente e também colmatar as divergências ou aspetos que poderiam não estar em consideração e assim os profissionais de saúde conseguirem ter a mesma linguagem, estando perante uma estandardização de conceitos (Costa, Resende, Pinto & Mendes, 2019).

A prevalência de indivíduos portadores de Periodontite em Portugal, é demonstrada por um Estudo de Prevalência de Doenças Orais, levado a cabo pela Direção Geral de Saúde

(DGS), referente ao ano de 2015, apontando para valores de 10,8% de adultos e 15,3% de idosos (Neves, Neves, Gouveia, Estevinho, Subtil & Leite-Moreira, 2019).

9.1. Classificação

Antes de procedermos à abordagem da nova classificação, é importante salientar que anteriormente às atuais alterações, desde a primeira classificação datada em 1989, seguida do ano de 1993, a última atualização teria sido realizada no ano de 1999. A classificação atribuída no século XX, prolongou-se até ao século XXI, dividia a Periodontite em dois principais grupos, a Crónica e a Agressiva, sendo que a primeira acometia indivíduos adultos e a segunda essencialmente indivíduos mais jovens. No entanto, foram identificadas outras formas de Periodontite, que podem estar ou ser associadas a manifestações de doenças sistémicas, como a lesões endodônticas, ou a abscessos, deformidades congénitas ou adquiridas, ou ainda tratem-se de Doenças Periodontais Necrosantes; além disso, esta taxonomia abrangia também Doenças Gengivais, que poderiam ser induzidas por placa ou não induzidas por placa, podendo ter origem bacteriana, viral, fúngica ou até mesmo genética, por condições sistémicas, traumáticas ou outras causas não específicas (Dias, Piol & Almeida, 2006).

Remetendo à taxonomia com as modificações sugeridas em 2017, almejaram mais uma vez otimizar a classificação existente e “resolver” as lacunas verificadas na mesma. Um dos aspetos a referir, é a de se passar a considerar que pode existir saúde periodontal em presença de sinais no exame clínico como hemorragia à sondagem, desde que seja abaixo de 10%, não se verificando eritema ou edema e ainda não descrever qualquer espécie de sintomas. Podendo isto ser aplicado num periodonto reduzido ou não, sendo que no caso de o paciente possuir um periodonto reduzido, este poderá estar associado a doença periodontal passada e que no presente está controlada, ou a perda de inserção por razões não periodontais. Nas situações em que se esteja perante uma hemorragia à sondagem com valores superiores a 10%, as Gengivites ou Doenças Gengivais provocadas por placa bacteriana, localizadas ou generalizadas continuam presentes (Costa et al., 2019).

Relativamente aos tipos de Periodontite, a nova classificação refere três classes da mesma, sendo elas a Periodontite Necrosante, Periodontite como Manifestação de Doenças Sistémicas e Periodontite Propriamente Dita. A maior alteração verificada foi na Periodontite Propriamente Dita, que deixa de ser classificada como crónica ou severa,

sendo o seu nível de complexidade atribuído por estádios, graus e extensão. A gravidade da doença é determinada fundamentalmente pela perda clínica de inserção (CAL) ou pela perda óssea radiográfica, correspondendo a estádios que são numerados em numeração romana de I a IV; já o grau da doença diz respeito à velocidade de evolução da doença num período de tempo, podendo ser A, B ou C, correspondendo A a uma progressão mais lenta e o C a uma progressão mais rápida, e em que os fatores nocivos são tidos em conta (como por exemplo hábitos do indivíduo ou a quantidade de placa agregada) (Costa et al., 2019).

São também abrangidas nesta nova classificação as Doenças Peri-implantares e a questão da saúde peri-implantar, não se tendo verificado em nenhuma das anteriores classificações (Costa et al., 2019).

Embora Costa et al. (2019) considerem que a atual nomenclatura apresente um nível de dificuldade maior em relação a anterior, é necessário que seja feito um diagnóstico adequado, e espera-se com esta classificação otimizar o trabalho dos especialistas quer na tomada de decisão, quer na resposta clínica que melhor se adapte a cada situação.

9.2. Periodontite Propriamente Dita

Alguns autores referem que a Periodontite só se manifesta quando o agente responsável por uma situação inicial de Gengivite não é eliminado, evoluindo assim para um quadro clínico não exclusivamente inflamatório. Anteriormente acreditava-se que a principal razão pelo aparecimento da Periodontite era a presença de microrganismos patogénicos associados à acumulação de placa bacteriana; no entanto, hoje sabe-se que a sua evolução tem origem num conjunto de fatores, isto é, é multifatorial (Almeida et al., 2006; Arruda & Raimondi, 2018). Franco et al. (2017) também referem que, cientificamente, é evidente que a Doença Periodontal decorre da combinação de fatores que concorrem para que esta se manifeste, estando assim intimamente relacionado à suscetibilidade do hospedeiro. Quer isto dizer que mais do que espécies bacterianas com capacidade de aderir à superfície e constituir o biofilme sub-gengival, é necessário haver predisposição associada.

Arruda e Raimondi (2018) realçam ainda de que a manifestação da Doença Periodontal, deve-se à desproporção entre a agressão microbiana e a capacidade de resolução do

sistema imunológico do indivíduo, que pode ser ou estar comprometido por hábitos do mesmo, como por exemplo o tabaco, a predisposição genética, ou o comprometimento provocado por doenças sistêmicas como é o caso da Diabetes. Para além da idade, outros fatores podem estar associados como riscos ambientais, hereditariedade, desregulação hormonal observada na gestação ou na menopausa, outras doenças sistêmicas como a osteoporose, HIV e doenças cardiovasculares e também um nível muito baixo de higiene oral (Martins et al., 2020).

Inicialmente os pacientes apresentam os primeiros sinais gengivais que indicam a presença de inflamação, como a hemorragia, uma coloração mais avermelhada e tumefação. Não havendo qualquer tipo de intervenção para solucionar e reverter este quadro, a gengivite passa a ser crônica, deixando os tecidos vulneráveis e coadjuvando com as bactérias envolvidas, bem como as toxinas produzidas no processo gradual de destruição das estruturas de suporte do periodonto. Deste modo, para além da inflamação gengival, mudança de cor e de textura da mesma, há deslocação apical do epitélio de união, recessão da margem gengival, envolvimento do osso alveolar (perda óssea), formação de bolsas periodontais com aumento de profundidade, exposição de furca, aumento da mobilidade dentária, que nos casos mais avançados há perda de peças dentárias (Martins et al., 2020; Lima et al., 2022). Para além das características já referidas, um dos aspetos que distingue a Gengivite da Periodontite, são as espécies microbianas envolvidas, que por si só também diferem dos microrganismos comensais. Na ausência de infeção estabelecida, as bactérias que predominam na cavidade oral são bactérias Gram positivas, tais como os *Streptococcus sanguinis* e *Actinomyces spp.*; no entanto, Germano et al. (2018) afirma que nas regiões supra e subgengivais, há um predomínio de microrganismos em indivíduos portadores de doença periodontal como em indivíduos saudáveis, tais como *Prevotella intermedia*, *Bacteroides spp.* e *Fusobacterium nucleatum*. Em presença de Gengivite, passamos a ter microrganismos anaeróbios Gram negativos, entre eles o de maior relevância é a *Prevotella intermedia*. Por sua vez, sendo a Periodontite mais complexa em relação à Gengivite, a flora microbiana também se torna diversificada e desta forma encontram-se bactérias como a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythensis*. Estas são as principais responsáveis pela destruição que caracteriza a doença, bem como o desenvolvimento de bolsas devido à inflamação induzida pelas mesmas de forma silenciosa e na maior parte das vezes indolor. Além das

bactérias acima citadas, Naiff, Orlandi e dos Santos (2012), mencionam que poderão constar também a presença de microrganismos tais como *Prevotella nigrescens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Parvimonas micra*, *Seimonas sputigea*, *Eubacterium sp.* e ainda algumas espécies de espiroquetas.

Não obstante, situações há em que a evolução da doença é de tal ordem, bem como a atividade bacteriana, que poderá o paciente desenvolver abscesso ou mobilidade excessiva das peças dentárias pelo grande nível de destruição óssea, que há sintomatologia dolorosa (Neves et al., 2019).

Tal como referido anteriormente, há aspetos observados num paciente acometido pela Periodontite e que permitem fazer o diagnóstico da doença. Embora, como também já vimos, atualmente a classificação tenha deixado de referir-se em crónica e agressiva, o médico dentista poderá deduzir que está perante uma Periodontite estabelecida na presença de sinais clínicos como eritema e modificação da textura ou consistência da gengiva, sangramento gengival, degradação do arcabouço dentário, exposição radicular por migração apical da margem gengival e também mobilidade dentária (Neves et al., 2019). Contudo, nem sempre o diagnóstico é tão simplificado, pois em pacientes fumadores, pode não ser observado ou ser manifesto de forma bastante ténue o eritema ou até mesmo a hemorragia/sangramento gengival. Isto acontece devido aos efeitos da nicotina sobre os tecidos, não permitindo que aconteça o processo inflamatório decorrente da defesa celular do hospedeiro, ficando esta afetada (Camargo, Abreu, Cordeiro, Crespo & Wenderosky, 2016).

Deste modo, para que o médico dentista possa fazer um correto e preciso diagnóstico da doença periodontal, a sua análise deve ser baseada no nível de inserção gengival, na hemorragia durante o procedimento da sondagem, a profundidade das possíveis bolsas periodontais e também no exame complementar de diagnóstico como o raio-X (status radiográfico), que permitirá observar detalhadamente o nível de reabsorção óssea que possa já ter ocorrido. De maneira a dar uma resposta que vá ao encontro das necessidades individuais de cada paciente, é necessário que seja feito um acompanhamento regular do mesmo, em consultas periódicas, de forma a compreender o padrão de progressão da doença, e que abordagem clínica e terapêutica poderá ser a mais indicada para determinada situação (Neves et al., 2019).

Não obstante as alterações na classificação, há manifestações da doença periodontal cujo desenvolvimento da mesma são proporcionais à acumulação de placa bacteriana, cuja

progressão se verificava de forma gradual ao longo do tempo, era designada por Periodontite Crônica; enquanto outras manifestam-se abruptamente, apresentando características que não correspondem à quantidade de placa existente, isto é, implica a presença obrigatória de microrganismos de elevada patogenicidade, cuja atividade bacteriana origina o desenvolvimento de abscessos e conseqüentemente sintomatologia dolorosa, tratando-se assim de uma Periodontite Agressiva (Arruda & Raimondi, 2018).

Perante uma invasão microbiana, o sistema imunitário tendencialmente responde ou reage de modo a reprimir ou a minimizar os danos provocados por tal fenómeno, e é precisamente através de uma resposta inflamatória e imunológica que o periodonto responde. Mediante a presença de bactérias periodontais, sobretudo das substâncias patogénicas por estas produzidas, o sistema imunitário (células epiteliais ativadas) é incentivado a fornecer mediadores inflamatórios como citocinas pro-inflamatórias (IL-1 beta, INF-gama, TNF-alfa), quimiocinas (CXCL-1, CXCL-8, CCL-5) e outros mediadores químicos da inflamação, que irão impulsionar o recrutamento não só de neutrófilos, mas também de células T perivasculares e monócitos. A resposta imunológica tende a ser proporcional ao nível patogénico das bactérias (bem como das toxinas), na medida em que são induzidos lipopolissacáridos (LPS) na sequência da resposta inflamatória produzida, ou também imunoglobulinas (por parte de células B diferenciadas em plasmócitos), levando à destruição dos tecidos e conseqüente reabsorção óssea, caso a infeção não seja contida (Naiff, Orlandi & Santos, 2012; Antonini et al., 2013; Martins et al., 2020).

Antonini et al. (2013) refere ainda que as células fagocitárias são de suma importância mediante invasão bacteriana no sulco gengival, na medida em que a diminuição de leucócitos polimorfonucleares (PMN) ou até imperfeições estruturais nos mesmos ou dos monócitos, poderão não só comprometer a defesa do hospedeiro, como também tornar o indivíduo mais suscetível ao desenvolvimento de doença periodontal, ou a manifestações exacerbadas da mesma. Naiff, Orlandi e Santos (2012), referem ainda que a manifestação de Periodontite localizada, está muito associada a irregularidades a nível qualitativo de leucócitos polimorfonucleares (mais concretamente neutrófilos) e um défice quantitativo dos mesmos, sendo compatível com os efeitos deletérios observados na Periodontite generalizada. É importante compreender que muito embora os PMN tenham como principal função auxiliar na defesa e proteção do organismo, perante o desenvolvimento da doença, os PMN produzem uma maior quantidade de espécies reativas de oxigénio,

que contribuem para a maior progressão da lesão nos tecidos, além de collagenases e algumas proteases (Antonini et al., 2013; Evangelista, Ramos, Rodrigues, Paula Júnior & Andrade, 2021). Contudo, estas não são as únicas células que levam a cabo a defesa do hospedeiro e que colaboram na destruição tecidual observada.

Na sequência do processo inflamatório, algumas células, como por exemplo os fibroblastos e células epiteliais, são incitadas por citocinas, que por sua vez disponibilizam prostaglandinas (mais concretamente PGE2) e metaloproteinases (MMPs) de matriz. As citocinas descritas na literatura que comprovadamente contribuem para o desmoronamento do arcabouço periodontal, são a interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), estando as suas funções relacionadas ao impulsionamento dos osteoclastos, remodelação óssea e reabsorção óssea respetivamente. Naiff, Orlandi e Santos (2012) fazem referência a um determinado tipo de quimiocina (CXCL-8), que propicia a deslocação de leucócitos ao local da inflamação. Sabe-se que a PGE2 tem uma participação ativa na perda óssea, sendo a sua percentagem consideravelmente alta perante um estadio intensivo da doença. Relativamente às metaloproteinases de matriz (PMMs), constata-se em amostras de gengiva inflamada, de que estas encontram-se em concentrações altas, comparativamente às que se apresentam clinicamente saudáveis. Deste modo, Marinho Damasceno e Nascimento (2022), sugerem o envolvimento das PMMs na destruição do tecido periodontal, uma vez que se encontram em número elevado durante a gengivite experimental e um decréscimo após o tratamento periodontal (Antonini et al., 2013; Martins et al., 2020; Evangelista et al., 2021; Marinho, Damasceno & Nascimento, 2022).

O envolvimento de subpopulações de linfócitos T, irão determinar a resposta, isto é, as células Th1 favorecem e intensificam essencialmente uma resposta imune celular e pró-inflamatória, sendo manifesta a ação do TNF-alfa (fator de necrose tumoral) e do INF-gama (interferon gama); contrariamente ao que sucede com os linfócitos Th2, que tendem a fazer valer um feedback anti-inflamatório e uma resposta imune humoral, com produção de citocinas características denominadas interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5), interleucina 10 (IL-10) e interleucina 13 (IL-13). A produção de IL-6, IL-8 e até de PGE2 é estimulada por células Th17, cuja descoberta foi feita posteriormente. Estas geram outro tipo de interleucina, designada por IL-17, que poderá também participar no processo de reabsorção óssea, sendo a sua intervenção elementar para a normalização do processo inflamatório. Porém este novo subgrupo celular pode ser convertido em células T

auxiliares do tipo 1 ou 2, em função da intervenção da IL-12 ou IL-4 respectivamente (Lima & Lara, 2013; Naiff, Orlandi & Santos, 2012). Importa ainda ressaltar, de que a IL-17 poderá ter alguma ligação com o recetor celular RANK-L, que por sua vez aciona o ligante do fator nuclear kappa-B (NFkB), propiciando a reabsorção óssea. Para além das células T auxiliares, existem as células T reguladoras (Treg) que irão tentar garantir a relativa estabilidade necessária para que se mantenha o equilíbrio dos tecidos periodontais, como também promover a sua destruição ou a sua reparação. De acordo com Evangelista et al. (2021), os processos de reparação e destruição tecidual ocorrem em simultâneo, na medida em que a libertação de óxido nítrico e EROs induzem o aumento da lesão, mas também há libertação de fatores de crescimento que estimulam a reparação tecidual (Naiff, Orlandi & Santos, 2012; Evangelista et al., 2021).

Relativamente à imunidade humoral, a sua maior ou menor efetividade na resposta induzida pelas citocinas, bem como o direcionamento da classe da imunoglobulina que será produzida, poderá ser analisada através da saliva de um indivíduo afetado por periodontopatogénicos, e serão detetadas concentrações elevadas de três classes de imunoglobulinas, sendo elas a IgA, IgG e IgM. A IgA é a dominante na saliva, e a IgG revela-se sobretudo em presença das bactérias *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*, podendo esta indicar a severidade da doença. A sua função é a de salvaguardar o periodonto, mas podem também ativar a cascata do sistema complemento que contribui para a deterioração periodontal. Contudo, estes anticorpos podem ser divididos em 4 subclasses diferentes (IgG 1-4), variando a sua potência de adesão ao antígeno em função de que subclasse se trate. Alguns pesquisadores puderam observar que o grau de severidade está ligado à IG2, sendo assim os níveis da subclasse fatores importantes na suscetibilidade à periodontite (Naiff, Orlandi & Santos, 2012; Marinho, Damasceno & Nascimento, 2022).

Outras células que foram alvo de investigação no seu possível envolvimento durante o processo de evolução das doenças periodontais são os mastócitos (Lima & Lara, 2013). Estas células, provenientes da medula óssea, migram numa fase muito precoce para diversos tecidos, adquirindo as características do local migratório. Curiosamente, embora estas células sejam ativadas através da sua interação com agentes deletérios ao organismo, libertados por microrganismos num contacto inicial, Lima e Lara (2013) mencionam que estudos levados a cabo por Helton e Hall (1968), verificaram uma percentagem maior durante os eventos que conduzem à resolução da inflamação em relação à fase em que ela

está ainda a decorrer. Outros estudos foram realizados, cuja avaliação quantitativa de mastócitos foi superior num periodonto afetado comparativamente a um periodonto saudável; Lima e Lara (2013) observaram entre outros estudos examinados, a nível gengival, alguns mastócitos exibiam metaloproteinases (MMPs 1, 2 e 8), que tanto participam na reparação dos tecidos como na sua degradação. Após a análise e observação de resultados obtidos através de variados estudos, Lima e Lara (2013) aferiram que embora grande parte deles não seja conclusivo, poderá dizer-se que provavelmente os mastócitos estão efetivamente envolvidos durante o período de estabelecimento e desenvolvimento, regeneração e restauração tecidual das doenças periodontais inflamatórias, como também os danos causados a nível dos tecidos.

Tal como foi descrito, através da presença de bactérias periodontopatogénicas, de biomarcadores celulares ou de determinados grupos celulares, podem ser indicadores de Doença Periodontal ativa, embora alguns possam carecer de mais estudos de investigação. Estas ferramentas, como por exemplo testes realizados à colheita de saliva ou de fluido crevicular, poderão permitir que seja feito um diagnóstico precoce e até mesmo efetuar um possível prognóstico da sua evolução.

9.3. Relação entre Diabetes Mellitus e a Periodontite

Ao longo deste trabalho têm sido abordadas duas patologias, uma sistémica e outra uma infeção oral, ambas de carácter crónico, cada uma delas com as suas particularidades, mas que simultaneamente estabelecem uma relação de proximidade.

Sabe-se que a Diabetes Mellitus não é a única doença sistémica com associação à Periodontite, contudo esta última é considerada a sexta complicação clássica da Diabetes, como fora referido anteriormente, o que quer dizer que ocorrência de uma predispõe o surgimento de outra. Estudos constataam a relação existente entre o número de ocorrências de infeções periodontais, com um padrão grave, em pacientes diabéticos não controlados. Justificam afirmando que a Diabetes é uma doença que deprime de tal forma o organismo, que o mesmo reduz a sua capacidade para dar a resposta necessária, tornando a manifestação da doença pré-estabelecida exuberante. Estudos clínicos corroboram que pacientes com DM apresentaram um progresso considerável no controle da glicémia após realizar tratamento periodontal. Isto fundamenta que a inflamação periodontal tem influência no controle glicémico (Oliveira et al., 2017; Martins et al., 2020).

Os leucócitos polimorfonucleares constituem o conjunto de células responsáveis pela fagocitose de microrganismos estranhos ao hospedeiro, sendo a primeira linha de defesa no sulco periodontal. No entanto, esta função, perante um estado de hiperglicemia como se verifica na Diabetes, é afetada, na medida em que ocorre um espessamento dos capilares, comprometendo a deslocação destas células na defesa ao organismo (Arruda & Raimondi, 2018). Além disso, Correia, Alcoforado e Mascarenhas (2010) refere que um estudo analisado menciona que as alterações na quimiotaxia, adesão e baixa sinalização verificada nos PMN, poderá dever-se também ao excesso de bactérias gram-negativas. No entanto, a sua interação com as bactérias, gera uma elevada concentração da elastase (MMP-8) no fluido crevicular, funcionando como marcador celular, e que contribui para a destruição dos tecidos e assim para um desenvolvimento célere da DP.

Neves et al. (2019), afirmam que as principais razões pelas quais a Diabetes tem um grande impacto negativo sobre a DP, são o facto de não possibilitar uma reestruturação tecidual nas mesmas proporções e debilitar as barreiras de defesa. Justifica realçando uma elevada proporção de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a destruição do periodonto e as mudanças imunológicas ocorridas. Ainda em relação à reorganização dos tecidos que é visivelmente diminuta, prende-se com o facto de haver interação entre AGEs, cuja percentagem é bastante alta em pacientes diabéticos, com o colagénio, gerando macromoléculas de difícil destruição enzimática.

Devido às alterações metabólicas ocorridas na DM, a presença de AGEs é representativa, e estes também comunicam com recetores presentes à superfície dos monócitos, resultando assim na modificação das suas características, bem como na dos macrófagos, consequentemente na libertação de mediadores inflamatórios e na sinalização molecular respetivamente (Correia, Alcoforado e Mascarenhas, 2010).

Os recetores RAGE, que são recetores dos AGEs e que estão presentes em várias membranas celulares, encontram-se associados aos macrófagos, fibroblastos e células endoteliais, irão fabricar IL-1, IL-6 e TNF-alfa, a partir dos macrófagos modificados, tornando o processo inflamatório exacerbado e uma suscetibilidade maior para qualquer tipo de infeção; irão também ter influência a nível dos capilares, tornando-os demasiado permeáveis e até ocasionar a formação de trombos; afetarão também a cicatrização, na medida em que alteram a elaboração de colagénio (Piecha, Silva, Silveira & Pola, 2020; Brito & Rossi Júnior, 2017).

A ordenação dos acontecimentos que asseguram a homeostasia óssea baseia-se no sistema RANKL/OPG, cujas funções são antagónicas. Quer isto dizer que um irá favorecer a reabsorção do osso (RANKL) e o outro a remodelação do mesmo através da inibição de osteoclastos induzida pela produção de OPG pelos osteoblastos, que ligar-se-ão a RANKL. Este equilíbrio deixa de existir perante um quadro de hiperglicemia, principalmente em pacientes diabéticos tipo 2 descompensados. A produção de RANKL está dependente de citocinas inflamatórias, estando a sua expressão bastante marcante na DM, há estudos clínicos que comprovam que os mediadores responsáveis pela homeostase do osso alveolar encontram-se em níveis bastante elevados em pacientes que não tenham um controlo glicémico adequado e simultaneamente periodontite. Este facto poderá explicar o maior grau de severidade da doença nestes casos (Piecha et al., 2020). Correia, Alcoforado e Mascarenhas (2010), afirmam que a IL-6 também contribui para a formação de osteoclastos e causa problemas a nível vascular que podem culminar em aterosclerose.

Sabe-se que em função da proporção em que as citocinas estejam presentes, corresponderão a um meio de comunicação através do qual será iniciada a resposta imune. A destruição das células beta do pâncreas, bem como a reduzida sensibilidade à insulina pelos seus recetores leva-nos a compreender que seja representativo à resposta do organismo ao nível elevado de citocinas pró-inflamatórias. A IL-1 beta está relacionada com a destruição observada no periodonto e o TNF-alfa promove a cascata pró-inflamatória e gera o comprometimento de eventos celulares envolvidos na reparação vascular, reabsorção óssea e influência sobre o recetor da insulina tirosina-quinase. Independentemente de se estar perante uma situação de diabetes descontrolada ou não, ou de maior ou menor gravidade da DP, a manifestação de TNF-alfa é de tal forma exagerada, que a sua ação será semelhantemente deletéria para DP, sendo esta exacerbada, como para a intensificação da resistência insulínica. Este quadro de resistência à insulina pode também ser explicado ou gerado pelo facto destes mediadores (IL-6, IL-1 e TNF-alfa), induzidos pela agregação de bactérias gram-negativas e a inflamação do tecido periodontal, terem alguma influência no metabolismo de lípidos e da glicose (Correia, Alcoforado & Mascarenhas, 2010; Martins et al., 2020).

A presença marcante de elevada concentração de PCR associada à Periodontite, levam a estabelecer a “ponte” existente entre a mesma e a DM, uma vez que os seus níveis sofrem um decréscimo na ocorrência de terapia periodontal. Numa fase precoce do processo

inflamatório, sem manifestação de sintomas, a PCR é um mediador de fase aguda. Estas por sua vez, podem comprometer a função proteica e até mesmo a expressão genética de outras células, caso apresentem alterações na sua funcionalidade. Podem ser ativadas num estado de hiperglicemia, fazendo com que elas se encarreguem de gerar maior stress oxidativo por potenciar a libertação de radicais de oxigénio e a permanência de um estado inflamatório. Além disso, o estado inflamatório exacerbado é prejudicial para os processos de reparação óssea e de glicosilação avançada. Por sua vez, a Periodontite pode aumentar os níveis de IL-6, TNF-alfa e PCR, estabelecendo-se inflamação sistémica, contribuindo também para a resistência insulínica (Cavalcante, Azevedo & Azevedo, 2022; Correia, Alcoforado & Mascarenhas, 2010).

As imunoglobulinas, tal como já foi abordado, têm um papel bastante relevante na defesa do hospedeiro e na cavidade oral, mais concretamente a IgA. Esta, está encarregue de reprimir a ligação das bactérias à superfície das mucosas e de anular a ação das enzimas libertadas pelos patogénicos. De acordo com Correia, Alcoforado e Mascarenhas (2010), a IgA1 é a subclasse de maior secreção a nível salivar, e os desequilíbrios gerados pela DM, inviabilizam a produção e libertação das imunoglobulinas, tornando assim o hospedeiro vulnerável e sujeito a determinado tipo de infeções como a DP.

Em relação às metaloproteinases (MMPs) anteriormente citadas, são protéases cuja participação em determinadas vias de sinalização remetem-se à destruição ou regeneração celular. Segundo Oliveira e Barbosa (2020), estas protéases contribuem para a degradação do tecido conjuntivo e da reabsorção óssea, mais concretamente via MMP-1, que em condições de hiperglicemia tem a sua produção aumentada por fibroblastos. Contudo, há autores que de forma detalhada, afirmam que mais precisamente a MMP-9 é muito marcante na DM, concernente a fenómenos de apoptose celular e a modificações endoteliais, que por sua vez terão implicações tanto no processo de cicatrização de úlceras, como na extensão das bolsas periodontais mediante DP existente (Oliveira & Barbosa, 2020; Correia, Alcoforado & Mascarenhas, 2010).

Outro fator que poderá elucidar a relação entre DM e DP é a presença de uma enzima com propriedades antimicrobianas que faz parte do sistema da peroxidase salivar, cujos valores quantitativos são altos perante inflamação gengival, designada por mieloperoxidase (MPO). Pertence à barreira de defesa salivar, sem o envolvimento de células do sistema imunitário, e foi comprovado que os seus níveis são bastante elevados na periodontite e que pacientes diabéticos comparativamente a pacientes saudáveis, ou

com um adequado controle glicêmico, podem apresentar uma percentagem mais baixa da mesma, denotando a limitação que a DM gera no mecanismo de defesa primário e consequentemente maior predisposição para a DP.

O periodonto pode mais uma vez ser alvo de injúrias, até mesmo de processos que envolvem a cicatrização lenta observada na DM, decorrente do acúmulo de AGEs. Isto acarreta outras dificuldades, nomeadamente no que diz respeito às células que cooperam para a reestruturação do periodonto, tais como os fibroblastos e os osteoblastos; aumento do Fator de Crescimento Plaquetar (VEGF); um menor número de recetores de membrana para a glicoproteína CD44. Sendo o periodonto composto por colagénio e este por sua vez produzido pelos fibroblastos “alterados”, gera-se a destruição de MMPs como a colagenase de elevada expressão em diabéticos. Todo este cenário propicia o início e o desenvolvimento da DP (Correia, Alcoforado & Mascarenhas, 2010).

Alguns estudos demonstraram a presença do fator de crescimento VEGF nos tecidos gengivais de pacientes diabéticos em relação a não diabéticos, sendo este responsável pela neovascularização a partir das células endoteliais. A manifestação da DP incita a níveis elevados deste fator em pacientes diabéticos, causando um maior desenvolvimento da mesma (Correia, Alcoforado & Mascarenhas, 2010).

Perante todos os fatos mencionados, compreende-se que a relação estabelecida entre a DM e a DP, seja caracterizada por diversos autores como sendo bidirecional, uma vez que não só a DM propicia o desenvolvimento da DP, como também o controle glicêmico tende a atingir proporções negativamente se não for tratada, por haver uma maior resistência à insulina na presença de inflamação. Acredita-se ainda que comparativamente a pacientes com um melhor controle glicêmico, o risco de desenvolvimento da Periodontite, é inferior. De acordo com a revisão sistemática analisada por Cavalcante, Azevedo e Azevedo (2022), foi observado um aumento de 24% na incidência de DP para pacientes com DM, e um risco de 26% de pacientes com Periodontite desenvolverem DM. Esta bidirecionalidade, tem como base a influência negativa que as citocinas pro-inflamatórias, os produtos de origem bacteriana e a presença das mesmas têm sobre tecidos e órgãos à distância quando têm contacto com a circulação sistémica; e por outro lado as citocinas provenientes do desequilíbrio metabólico sistémico decorrente da DM, que induzem um agravamento da DP (Correia, Alcoforado & Mascarenhas, 2010; Lemos & Filho, 2016; Silva et al., 2017; Cavalcante, Azevedo & Azevedo, 2022).

9.4. Tratamento da Doença Periodontal

Os efeitos negativos causados pela DP são permanentes e irreversíveis, por isso é necessária a intervenção terapêutica, não só para não se chegar a uma situação extrema de edentulismo, como também prevenir-se o desenvolvimento ou a intensificação de situações já existentes.

A principal finalidade da terapia periodontal é a de minimizar os microrganismos patogênicos responsáveis pela infecção estabelecida, bem como assegurar que não volte a haver recolonização bacteriana pela eliminação de condições de risco tais como higiene oral, o tabagismo e a DM não controlada (Correia, Alcoforado & Mascarenhas, 2010; Neves et al., 2019). Além disso, outro ponto chave que deve fazer parte dos objetivos a alcançar é o de incentivar e encorajar o paciente a tratar da doença, de modo que haja consonância entre o comportamento do mesmo e a metodologia adotada pelo médico de modo a reprimir a resposta infecto-inflamatória do periodonto (Camargo et al., 2016).

Uma das questões a ter em consideração em todas as fases do tratamento e imprescindíveis para que após a intervenção do profissional de saúde se consiga estabilizar e manter saudável o periodonto, é dar instruções de higiene oral ao paciente e explicar a sua verdadeira importância. Uma vez que a placa bacteriana é um dos principais fatores etiológicos, é necessário proceder à remoção de placa bacteriana e tártaro subgingival por meio de raspagem e alisamento radicular com curetas específicas, precedido de destarização, que é a técnica adotada inicialmente de modo a conter a infecção estabelecida. A presença de bolsas profundas mesmo após a eliminação do tártaro subgingival pode exigir a concretização de cirurgia periodontal. Tratando-se de uma infecção bacteriana, poderão formar-se abscessos, e por isso como auxiliares na terapêutica, é necessário recorrer a antibióticos sistêmicos, como por exemplo a amoxicilina e o metronidazol (nos casos mais severos ou na evolução para periodontite ulcerativa necrosante). A realização de estudos que se dedicavam a compreender quais seriam os benefícios da terapêutica recorrendo aos antibióticos sistêmicos, concluíram que a combinação do metronidazol (250-400 mg) com amoxicilina (500 mg) e os procedimentos de raspagem e alisamento (ou debridamento) têm mais vantagens a nível clínico e microbiológico na periodontite crônica comparativamente ao AR de forma isolada. Nunes, Aguiar, Rodrigues, Lomardo e Barboza (2016), referem ainda que a sua prescrição numa fase precoce do tratamento poderá ter como propósito conter o

crescimento de bactérias com características proteolíticas, que poderiam prejudicar os tecidos durante os procedimentos. Referem ainda de que a prescrição de metronidazol isoladamente tem uma incidência apenas sobre bactérias anaeróbias que sejam sensíveis a este, enquanto a sua junção com a amoxicilina abrange outros patogênicos, nomeadamente *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Neves et al. (2016), enfatizam a importância de analisar cada caso particularmente para a prescrição dos antibióticos, pois poderão ter de ser feitos ajustes em função da ocorrência de possíveis efeitos adversos, resistência bacteriana, a dosagem e o período de administração.

A doxiciclina e a clorexidina são dois agentes antibacterianos bastante eficazes e podem também ajudar os pacientes no processo de remoção de placa bacteriana. Por esta razão, Arruda e Raimondi (2018), referem que o tratamento é dividido em 4 fases que correspondem ao tratamento sistémico preliminar (fase 0); fase inicial ou higiênica (fase 1), que visa manter o paciente motivado e sempre complementando com as instruções de higiene oral; a fase corretiva ou fase 2, que englobam as intervenções cirúrgicas necessárias; e a fase 3 que tem a ver com a manutenção e controle (Neves et al., 2019; Arruda & Raimondi, 2018).

Camargo et al. (2016) menciona que autores como Yamada et al., abordam novas técnicas para o tratamento da DP, nomeadamente a aplicação de lasers para redução dos microrganismos. De acordo com Nunes et al. (2016), esta terapia tem como finalidade coagular, incisar, vaporizar e dissecar o tecido. No entanto, a luz usada neste procedimento, que está entre o espectro de luz infravermelha, luz visível, luz ultravioleta ou raio-X, fornece substâncias com um alto poder reativo, que afetam de igual as bactérias e a célula alvo. Outra terapia sugerida para coadjuvar os procedimentos de raspagem e AR é a terapia fotodinâmica. O seu mecanismo de ação dispõe de um agente foto-ativo que é envolvido pelas bactérias alvo, que por sua vez, exposto à luz e perante o oxigénio, forma oxigénio puro e radicais livres altamente tóxicos para as mesmas. Esta metodologia gerou algumas controvérsias, na medida em que para alguns autores a eficácia do procedimento fotodinâmico poderá ser observado em situações de infeção localizada; outros autores ainda consideram que os resultados são bem mais satisfatórios se for conjugado o alisamento radicular com esta técnica fotodinâmica; e para outros ainda, não há alterações tão relevantes entre a combinação de técnicas e a utilização da técnica convencional (Camargo et al., 2016; Nunes et al., 2016).

Todos os procedimentos acima mencionados têm como objetivo controlar o foco de infecção e as consequências que daí advêm, isto é, a redução dos níveis dos mediadores inflamatórios. Mediante evidências analisadas, Oliveira e Barbosa (2020) mencionam que a terapia periodontal conseguirá alcançar uma redução aproximadamente de 0,40% de HbA1c ao fim de 3 meses. Contudo, estes autores referem também não haver até à data dados suficientes que comprovem a efetividade deste fenómeno por um período de 6 meses. Outros autores, referem ainda que a terapia periodontal permite o aumento de uma citocina anti-inflamatória, a adiponectina, que é formada a partir do tecido adiposo e que por sua vez interage com os recetores de insulina, de forma a incentivar uma maior sensibilidade entre ambos e uma diminuição do nível dos mediadores inflamatórios envolvidos (Correia, Alcoforado & Mascarenhas, 2010; Oliveira & Barbosa, 2020).

Brito e Rossi Júnior (2017) referem que tanto os pacientes diabéticos como os não diabéticos reagem de maneira bastante semelhante ao tratamento, mas a probabilidade de recidiva da DP no final do mesmo, em pacientes com mau controlo glicémico é extremamente elevada. Importa também realçar que Camargo et al. (2016) analisaram estudos que demonstraram que o tabaco tem repercussões negativas após a terapia periodontal cirúrgica, apresentando assim os pacientes fumadores maus resultados posteriormente. É por isso também importante, no caso destes pacientes em particular, incentivá-los a não manter mais este fator de risco, que compromete os efeitos da terapia, e consequentemente a chance de reincidência e progressão da DP, que por sua vez é prejudicial para o paciente diabético.

9.5. Atual Abordagem de Tratamento da Doença Periodontal

A Medicina Dentária tem investido nas diversas áreas de investigação e conhecimento, e com base nas características dos agentes agressores do periodonto, foram sendo avaliadas propostas promissoras, visando a garantia de sucesso do tratamento e não recidiva de doença.

Apresentando particularidades antimicrobianas, desinfetantes e curativas, o ozono já na I Guerra Mundial, servia para aplicar diretamente sobre feridas infetadas, no momento presente, tem sido indicado para o tratamento de lesões iniciais de cárie, na desinfeção de cavidades, irrigação de canais radiculares e até mesmo irrigação de bolsas periodontais. A ozonoterapia, intervém tal como as restantes terapêuticas já existentes, com o objetivo de eliminar ou reduzir as infeções periodontais, utilizando o ozono no seu estado gasoso

de forma tópica ou sistêmica, ou apenas tópica se usado no seu estado aquoso ou oleoso (Belegote, et al., 2018).

Graças às propriedades que o ozono reúne, pode ser utilizado como um bom antimicrobiano e um antisséptico, sendo a sua ação bastante eficaz contra as espécies bacterianas Estafilococos, Estreptococos, entre outras bactérias. O seu poder antisséptico, prende-se com o facto de induzir a destruição da membrana citoplasmática e a sua capacidade oxidante alterar o conteúdo intracelular. Tem sido demonstrada a sua maior eficácia na redução do índice de placa, índice gengival, índice de sangramento, quando utilizado como material de irrigação de bolsas periodontais, comparativamente à clorexidina. É possível ainda constatar que a ozonoterapia permite restabelecer o metabolismo e o nível do oxigénio, gerando assim a regularização da microbiota periodontal, aumentando a circulação sanguínea e ativando o sistema imunológico, tudo graças à erradicação dos agentes patogénicos (Belegote et al., 2018).

Para além de ser bactericida promovendo a oxidação dos fosfolípidos e lipoproteínas de membrana, Belegote et al. (2018), menciona que este composto consegue também desativar vírus e fungos, uma vez que impede o crescimento celular numa fase em que este é mais sensível (fungos) ou suspendendo o contacto que o vírus estabelece através da sua cápsula, isto é o ciclo reprodutivo, causando deterioração da mesma por peroxidação. Ainda acerca dos benefícios da utilização do ozono, este tem a capacidade de estimular o sistema imunitário, ativando neutrófilos e estimulando a produção de algumas citocinas, desde que usado em baixas concentrações; caso contrário pode ter a ação contrária e reprimir o sistema imunitário. Tem também a capacidade de melhorar o metabolismo dos tecidos inflamados e minimizar a ocorrência de processos inflamatórios, como consequência das modificações sofridas no metabolismo celular, para que possa haver um aumento do transporte de oxigénio na corrente sanguínea. Pode contribuir de alguma forma na cicatrização de feridas, uma vez que suscita a migração acelerada de células, ampliando a atividade dos fibroblastos, a produção de colagénio e de citocinas (Belegote et al., 2018).

Apesar de todas as vantagens anteriormente mencionadas relativamente a esta nova abordagem terapêutica, é preciso ter em atenção de que o ozono apresenta algum grau de toxicidade, e para que não haja qualquer incidente concernente a este fator, a concentração do mesmo deve ser criteriosamente respeitada (entre 40 e 70 micrograma por mililitro). No caso de o indivíduo apresentar alguma situação condicionante no que diz respeito ao

seu estado de saúde, esta terapia é totalmente contraindicada, até à estabilização da mesma, nomeadamente, hipertireoidismo descompensado, Diabetes Mellitus descompensada, anemia grave, enfarte agudo do miocárdio recente, trombocitopenia, alergia ao ozono, intoxicação aguda por álcool e deficiência da enzima Glicose-6-Fosfato Desidrogenase, tal como descreve Belegote et al. (2018).

Embora as diversas maneiras de usar a ozonoterapia sejam eficazes, preferencialmente em consultório opta-se por usá-lo na sua forma aquosa sob a forma de água ozonizada ou na forma oleosa, uma vez que o ozono no seu estado gasoso é mais passível de inalação, tanto para o paciente como para o médico dentista, sendo suscetível a ocorrência de toxicidade.

10.A Diabetes e a Cárie Dentária

A cárie dentária é uma doença infecciosa da cavidade oral que tal como a periodontite, acomete um número elevado de pessoas. Sua etiologia é multifatorial, sendo necessário a presença de diversos fatores, tais como o hospedeiro, vulnerabilidade, microrganismos com potencial cariogénico, dieta alimentar e o tempo. As bactérias envolvidas, nomeadamente *Streptococcus mutans* e *Lactobacilos* libertam produtos resultantes do seu metabolismo (ácidos), que promovem a perda dos elementos minerais que constituem o esmalte, que não é proporcional com o processo de remineralização, levando assim ao aparecimento de cárie (Cardoso, Passos & Raimondi, 2017; Thomes et al., 2021).

Além da indispensável presença de bactérias, Cardoso, Passos e Raimondi (2017), afirmam que um dos fatores que maior contributo tem dado para tal ocorrência são os hábitos alimentares, que sobretudo nos países mais desenvolvidos, é à base de hidratos de carbono refinados, proteínas e ácidos gordos saturados. Estes contribuem para o desenvolvimento não só de lesões cariosas, mas também de doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes. O tipo de hidrato de carbono ingerido também é determinante, pois este pode ter maior ou menor potencial cariogénico, estando entre estes a sacarose, frutose e a glicose.

A proporção de saliva presente na cavidade oral também tem uma grande importância, porque esta reúne uma série de características e propriedades que contribuem para a saúde oral. Neutralização de ácidos através do sistema tampão, presença de componentes como

enzimas digestivas, glicoproteínas, lubrificantes, proteínas antimicrobianas, fazem parte dos atributos da saliva que possibilitam a manutenção do equilíbrio da cavidade oral. No entanto, podem ocorrer alterações a nível qualitativo e quantitativo em pacientes portadores de DM2 que modificam e reduzem a sua atividade, afetando assim a integridade das mucosas, diminuição da lubrificação das peças dentárias, bem como a sua capacidade tampão, o que compromete a remineralização e possivelmente poderá estar relacionado com algumas afeções orais em pacientes diabéticos. O aparecimento de novas lesões de cárie ou a recorrência destas infeções nestes pacientes, pode estar associada às alterações salivares (xerostomia ou hipossalivação), colocando em causa também o controlo glicémico (Silva et al., 2017; Cardoso, Passos & Raimondi, 2017). Barbosa (2013) menciona que esta diminuição do fluxo salivar, resultante de uma anomalia a nível das glândulas salivares, torna o meio oral propício para o aparecimento de cáries e de outro tipo de lesões por erosão, atrofia e desidratação.

Alguns autores referem que não só a redução do fluxo salivar apresenta-se como um fator predisponente para o surgimento de cáries, mas o espessamento da saliva e o pH mais baixo (ácido) podem ser responsáveis pela doença.

Parece ainda não estar bem esclarecido, nem haver estudos suficientes que fundamentem a relação entre a DM e a cárie dentária, mas fala-se de um registo de pacientes diabéticos que evidenciam maior tendência em desenvolver lesões de cárie. Porém, considera-se que a relação entre ambas as patologias é complexa, pois é esperado que pacientes com DM1 (mais concretamente crianças) tenham orientação dietética para restringir o consumo de alimentos ricos em carboidratos, logo deveriam ser menos suscetíveis a lesões de cárie (Paz, Pereira, Júnior & Fonseca, 2017; Thomes et al., 2021).

Um outro estudo realizado, constatou que havia uma diferença bastante significativa entre o grupo de pacientes diabéticos e o grupo controlo, que se tratava de pacientes saudáveis, na medida em que os diabéticos apresentavam um número elevado de dentes cariados comparativamente ao outro grupo, coincidindo com resultados obtidos em estudos anteriores. Uma vez mais, são justificados os resultados, atribuindo a “responsabilidade” à redução da taxa de fluxo salivar, que poderá favorecer a proliferação bacteriana. Este fenómeno ocorre por haver alteração no ratio entre a expulsão de substratos e a dissolução de açúcares, devido ao comprometimento da sua competência na regulação dos valores de pH e ação antimicrobiana (Coelho et al., 2018).

Nem sempre os estudos estão em consonância, e Coelho et al. (2018) mencionam divergências entre análises que observaram a relação existente entre o deficiente controle metabólico e a redução na taxa de fluxo salivar, enquanto outros não obtiveram os mesmos resultados. Relacionam esta diminuição com a desidratação manifesta pela hiperglicemia que leva à glicosúria, impregnação dos ácidos gordos nas glândulas das células acinares, as alterações no metabolismo, as anomalias a nível microvascular e também a medicação. No entanto, esta mesma análise não conseguiu comprovar a ligação entre as superfícies dentárias cariadas, perdidas ou obturadas com a HbA1c; nem entre a HbA1c e OHI-S ou a associação desta hemoglobina e a constituição do biofilme bacteriano; não houve evidências de ligação entre o tempo de diagnóstico da DM1 e o número de dentes cariados, perdidos ou obturados; nem se conseguiu relacionar o tempo de diagnóstico de DM1 e da saliva não estimulada; não foi também observada ligação entre o controle metabólico e a saliva não estimulada. Quer isto dizer que muitos dos parâmetros analisados não determinaram uma relação estreita entre ambas as patologias, sendo uma mais valia o médico assistente perceber quais os fatores associados a cada paciente diabético individualmente, de modo a ser capaz de conseguir ter uma abordagem preventiva (Coelho et al., 2018).

Um estudo realizado por Garcia, Coelho, Paula, Ferreira, Caramelo, Barros, Batista, Melo e Carrilho (2016), com o objetivo de comparar a prevalência de cárie entre pacientes portadores de DM1 e pacientes saudáveis, concluiu não ter sido encontrada relação entre as alterações a nível oral existentes e a DM. Apesar disso, há estudos que afirmaram poder haver antes uma menor propensão para o desenvolvimento de cárie dentária por diabéticos, assumindo que estes pacientes estejam devidamente controlados e vigiados metabolicamente, e tenham uma dieta balanceada e pobre em hidratos de carbono, dada a sua condição, que por si só limita a produção de placa bacteriana e a propagação dos microrganismos acidogénicos envolvidos neste processo. Poderá também estabelecer-se a ligação entre o mau controle metabólico e a maior prevalência de alterações orais manifestadas, nomeadamente a cárie dentária. Como medidas preventivas, poderão ser programadas mais consultas rotineiras de medicina dentária, realização de aplicações tópicas de flúor (em gel ou bochechos), instruções de higiene oral, realçando a sua importância, de modo a minimizar o surgimento de infeções associadas à má higiene (Garcia et al., 2016; Thomes et al., 2021).

11. Rastreio da Diabetes

A melhor maneira de se conseguir precaver, evitar ou minimizar os danos associados à DM, que globalmente atinge milhões de pessoas e com uma das maiores taxas de mortalidade, é através da prevenção.

Dois parâmetros que exigem uma análise minuciosa e que são indispensáveis para avaliar a probabilidade de desenvolver DM, são a alteração da glicemia em jejum (AGJ) e a tolerância diminuída à glicose (TDG). Quando alterados, estes parâmetros poderão ser indicadores de “pré-diabetes”, o que por si só serve de alerta e atenção para a potencial probabilidade de futuramente desenvolver DM2. Anualmente, registam-se 5-10% de indivíduos em risco de poder vir a manifestar a doença se estas duas variáveis estiverem alteradas, ou nos casos em que a glicemia ainda registre valores normais, esta ameaça é de 0,7%. O risco poderá ser acrescido se estiverem associadas questões que dizem respeito à hereditariedade, ou história de diabetes gestacional, obesidade e uma série de condicionantes que potenciam o surgimento de doenças cardiovasculares (Dantas et al., 2017).

Para além dos parâmetros acima citados, a hemoglobina glicada é outra variável a ser tida em consideração a nível laboratorial, e que nos permite chegar a um diagnóstico conclusivo. Porém, a avaliação destas variáveis é de tal forma dispendiosa, que limita a utilização das mesmas como ferramenta nesta análise (Gomez-Arbelaez, Alvarado-Jurado, Ayala-Castillo, Forero-Naranjo, Camacho, Lopez-Jaramillo, 2015).

Sendo uma patologia crónica de elevada prevalência, é de grande utilidade e importância que seja possível saber se um grupo de indivíduos de uma dada região, de diferentes faixas etárias, entre outras características, possam ser submetidos a uma avaliação, de modo a determinar, a longo prazo, a hipótese de serem portadores da doença. Desta forma, foi desenvolvida uma escala, que visa agrupar os indivíduos em função do nível de risco de manifestar a doença, tendo sido essa escala elaborada pelo Programa Nacional de Diabetes Finlandês e é designada por Finnish Diabetes Risk Score ou também conhecido por FINDRISC. O objetivo desta escala é compreender de que forma uma população alvo pode vir a apresentar a doença em 10 anos, recorrendo a um questionário com perguntas simplificadas, com fatores que estão intimamente ligados com a possibilidade irrevogável de adquirir a doença, e até mesmo permitir o diagnóstico prévio de forma simples e eficaz. Em função dos resultados obtidos neste questionário, que variam entre 0 e 26, poder-se-

á aferir se o indivíduo apresenta um risco baixo, levemente moderado, moderado, alto ou muito alto para a doença, e apenas se recomenda a realização de exames laboratoriais como para deteção da HbA1c ou posteriormente de tolerância à glicose (PTGO), se os resultados obtidos apontarem para um risco moderado a elevado, isto é, cuja pontuação seja de valores iguais ou superiores a 12 pontos.

1. Idade ____ anos
 < 45 anos0 pontos
 45 – 54 anos2 pontos
 55 – 64 anos3 pontos
 >64 anos4 pontos

2. Índice de Massa Corporal ____ Kg/ m
 Peso ____ kg; Altura ____ m
 < 250 pontos
 25 – 301 ponto
 >303 pontos

3. Medida da cintura
 Homens Mulheres
 <94 cm<80 cm0 pontos
 94 – 102 cm80 – 88 cm3 pontos
 >102 cm> 88 cm4 pontos

4. Pratica diariamente actividade física pelo menos 30 minutos, no trabalho ou durante o tempo livre (incluindo actividades da vida diária)?
 Sim0 pontos
 Não2 pontos

5. Com que regularidade come vegetais e/ ou fruta?
 Todos os dias0 pontos
 Às vezes2 pontos

6. Toma regularmente ou já tomou alguma medicação para a hipertensão arterial?
 Não0 pontos
 Sim2 pontos

7. Alguma vez teve açúcar elevado no sangue (ex. num exame de saúde, durante um período de doença ou durante a gravidez)?
 Não0 pontos
 Sim2 pontos

8. Tem algum membro da família próxima ou outros familiares a quem foi diagnosticado diabetes (tipo 1 ou tipo 2)?
 Não0 pontos
 Sim: avós, tios ou primos 1.º grau3 pontos
 Sim: pais, irmãos ou filhos5 pontos

Pontuação total: _____ pontos

Estratificação do risco:

Pontuação total	Risco calculado de vir a ter diabetes tipo 2 dentro de 10 anos
< 7	Baixo: 1 em 100
7 – 11	Discretamente elevado: 1 em 25
12 - 14	Moderado: 1 em 6
15 – 20	Alto: 1 em 3
>20	Muito Alto: 1 em 2

Figura 2 - Questionário FINDRISC. Ferramenta de recolha de dados de indivíduos para determinação do risco de desenvolver diabetes mellitus. (adaptado de Dantas et al., 2017)

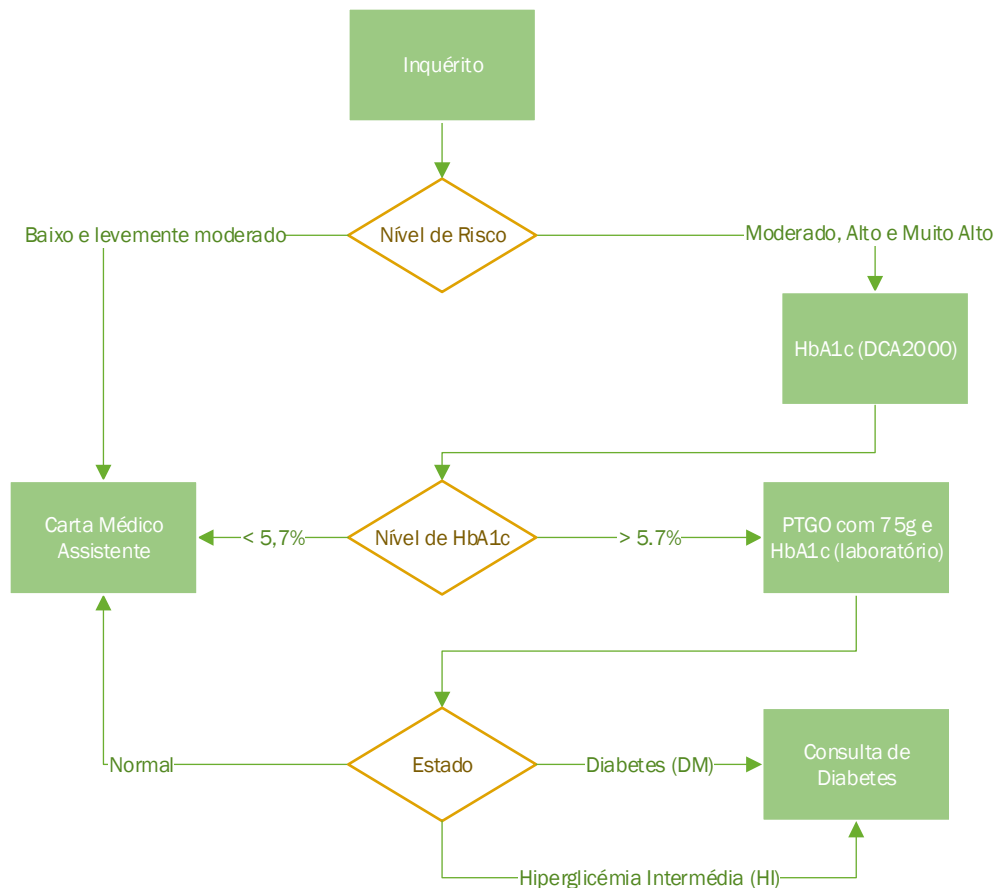


Figura 3 - Ilustração do Rastreio da Diabetes tipo 2 elaborado pelo serviço de Endocrinologia, Diabetes e Nutrição do CHBV. (adaptado de Dantas et al. 2017)

Tal como fora referido, seja qual for o resultado obtido utilizando o FINDRISC, a principal finalidade deste estudo é o de determinar a predominância dos grupos de risco acrescido para desenvolver DM e que medidas em relação aos mesmos poderão ser aplicadas, como se pode constatar na figura 3.

Um estudo analítico transversal, que visava observar o impacto da DM para profissionais de saúde (mais especificamente enfermeiros), utilizou como instrumento de trabalho o questionário Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) dando ênfase a dois aspetos fundamentais: a elevada sensibilidade e especificidade, que corresponde a 81% e a 76% respetivamente. Este mesmo estudo realça o contributo que o questionário FINDRISC apresenta de forma prática, clara e célere para o reconhecimento ou identificação que cada indivíduo tem para adquirir DM2 a longo prazo e consequentemente investir na prevenção e instrução para o cuidado pessoal, na medida em que a doença tem tido uma disseminação galopante (Sánchez-Jiménez, Chico-Borba, Rodriguez-Ventura, Sámano, Veruete-Bedolla & Morales-Hernandéz, 2019).

Deste modo Filho, Zenerato, Jardine, dos Santos (2020) mencionam duas medidas preventivas para a DM, podendo estas ser primárias ou secundárias. São levadas a cabo medidas preventivas numa fase inicial da doença através da sensibilização para a adoção de um estilo de vida mais saudável, de modo a alterar as variáveis que contribuem para o desenvolvimento da mesma; por sua vez, perante a manifestação da doença e consequentemente das limitações que da mesma advêm, a intervenção visará minimizar os efeitos nefastos para o indivíduo.

12.O Paciente Diabético e o Médico Dentista

O paciente diabético apresenta inúmeras transformações a nível fisiológico, que afetam e reduzem a sua resposta imunitária e inflamatória, tornando-o vulnerável a qualquer tipo de infeção. E tal como já foi abordado, a cavidade oral é acometida pelas alterações inerentes à DM, que podem ser perceptíveis numa consulta de medicina dentária, que por sua vez poderá permitir o encaminhamento de pacientes metabolicamente descompensados e sem qualquer tipo de diagnóstico estabelecido para a DM (Labolita et al., 2020). Por esta razão, é de extrema importância, que o médico dentista, tenha conhecimento acerca desta patologia que é na verdade uma das maiores epidemias a nível global, bem como das manifestações que a mesma apresenta a nível da cavidade oral, de maneira a poder adotar as medidas que melhor se adequam ao paciente que se apresente no seu consultório, antes mesmo da realização de qualquer tipo de procedimento (Labolita et al., 2020).

A anamnese é por isso um procedimento primordial nas consultas de medicina dentária, de maneira que o médico dentista consiga recolher o máximo de informação possível acerca do paciente, conhecer o seu histórico clínico. Se estiver perante um paciente que apresente um diagnóstico, feito pelo seu médico assistente, positivo para DM, é imprescindível que saiba o grau de controle da doença, a frequência com que acontecem situações de hipoglicemia, histórico de internamentos e se já é habitualmente acompanhado por um médico, para uma possível troca de informações se necessário for. É necessário ainda saber o tipo de terapêutica feita pelo paciente e o horário da mesma, pois, dependendo se faça insulina, que pode despoletar hipoglicemia durante o tratamento, ou os hipoglicemiantes orais, que podem causar interações medicamentosas nefastas para o paciente. Preferencialmente as consultas de medicina dentária devem ser

realizadas no período da manhã, pois neste horário a insulina atinge o seu pico máximo de secreção; deve ainda optar-se por consultas não apenas de curta duração, mas também que não gerem nenhum tipo de ansiedade ou stress ao paciente; na eventualidade de a consulta prolongar-se mais do que o previsto, o melhor é fazer-se uma interrupção para que o paciente consiga fazer uma refeição ligeira (Zimpel et al., 2017; Labolita et al., 2020).

Deve-se ainda fazer a monitorização da glicémia capilar antes, durante e após a consulta e ter em atenção a manipulação dos tecidos que deve ser rápida, pela questão da cicatrização, que é um aspeto bastante delicado para o paciente diabético. A pressão arterial deve igualmente ser controlada antes e depois de cada consulta e a instrução para uma boa higiene oral é fundamental para prevenir as infeções que afetam a cavidade oral (Labolita et al., 2020).

Devido às interações medicamentosas que possam acontecer, é necessário ter em consideração a prescrição seja de anti-inflamatórios não esteróides, antibióticos ou anestésicos locais. Em relação aos anti-inflamatórios, note-se de que o ácido acetilsalicílico pode competir com sítio de ligação dos hipoglicemiantes orais nas proteínas plasmáticas, podendo gerar situações de hipoglicemia. Assim sendo, os anti-inflamatórios mais indicados são a benzamida e o diclofenac (Labolita et al. (2020). Quanto aos antibióticos, estes são apenas prescritos em situações de infeção estabelecida no caso de pacientes cuja glicemia esteja bem controlada; caso isto não se verifique, recomenda-se que seja feita profilaxia antibiótica. Relativamente aos anestésicos, deve optar-se por um que não seja de curta duração, isto é, um que possua na sua constituição a prilocaína ou a felipressina. Os analgésicos simples podem ser prescritos em caso de dor, como o acetaminofeno ou dipirona. O recurso à codeína aplica-se em situações mais graves. A clorexidina durante o tratamento, ajuda a prevenir uma das infeções mais prevalentes em pacientes diabéticos como é o caso da Doença Periodontal, tal como fora anteriormente mencionado (Labolita et al., 2020).

De acordo com Labolita et al. (2020), há um protocolo estabelecido para situações em que o paciente apresente sinais de um possível estado hipoglicémico. Se o paciente em consultório apresentar sinais de fraqueza, ansiedade, palpitações, sudorese, fome, tremores, taquicardia ou alterações de consciência, deve-se de imediato administrar 15 gramas de um hidrato de carbono simples e deve-se reavaliar os níveis de glicemia capilar findo o período de 15 minutos. Este procedimento é efetuado, utilizando um carboidrato

simples, até se conseguir alcançar um valor de glicemia acima dos 60 mg/dl e posterior refeição, caso contrário, o referido valor deve estar acima de 60 mg/dl através da medição da glicemia capilar. A realização de procedimentos de rotina, não requer a administração de antibiótico, exceto de forem efetuadas cirurgias dento-alveolares que envolvam a mucosa e o osso alveolar, facilitando também a cicatrização dos tecidos (Labolita et al., 2020).

Atendendo que a DM abrange pacientes de diferentes faixas etárias, o médico dentista deve adaptar a sua abordagem de acordo com a capacidade que o paciente de que se trate tenha em compreender e em seguir todas as orientações dadas pelo mesmo. É preciso ter sempre em consideração de que no caso do paciente geriátrico, já apresenta uma série de limitações e outras patologias associadas ao processo de envelhecimento, que deve haver o envolvimento de familiares, na medida que em se verificam modificações psíquicas, somáticas, comportamentais e até mesmo a menor autonomia. Estes estão mais propensos a uma maior dificuldade de cicatrização, uma higiene oral deficiente, que por sua vez induz a uma maior prevalência de infecções na cavidade oral. Relativamente ao paciente odontopediátrico, estes são essencialmente acometidos pela doença graças ao aumento da obesidade, sendo por isso fundamental levá-los a adotar um estilo de vida saudável e certamente que a colaboração do paciente pode ou não otimizar a sua qualidade de vida. Labolita et al. (2020) menciona a participação de uma abordagem multidisciplinar aos pacientes diabéticos de maneira a assegurar a otimização da sua intervenção, especialmente se este tiver domínio de aspetos clínicos, epidemiológicos, patogénicos e etiológicos da doença, conferindo melhores condições de saúde, reduzindo a DM e todas as consequências que daí advêm.

III. Conclusão

A Diabetes Mellitus, representa notoriamente um síndrome metabólico, que carece de uma atenção redobrada por parte dos profissionais de saúde, atendendo à sua complexidade e ao alcance que tem tido em diferentes faixas etárias e gênero nos últimos anos, e que de forma tão peculiar pode atingir um sistema de órgãos.

O paciente diabético apresenta inúmeras transformações a nível fisiológico, que afetam e reduzem a sua resposta imunitária e inflamatória, tornando-o vulnerável a qualquer tipo de infecção. E tal como foi abordado, a cavidade oral é acometida por estas alterações.

Inúmeros estudos, pesquisas, revisões sistemáticas, investigações científicas e todo um leque de ferramentas têm sido utilizadas para melhor compreender a fisiopatologia de duas patologias que atingem um número bastante elevado de indivíduos a nível global, e que estabelecem uma relação bidirecional tão peculiar como a DM e a DP.

Foi possível compreender os efeitos negativos que advêm da hiperglicemia que caracteriza a DM, de que maneira o desenvolvimento desta patologia condiciona a vida dos indivíduos acometidos pela mesma, comprometendo outros sistemas de órgãos, podendo culminar em óbito.

Impera a necessidade de mudança de hábitos, adotando um novo estilo de vida, para que seja possível minimizar os danos inerentes à mesma, particularmente às doenças cardiovasculares, que representa uma das maiores causas de morte associadas à DM; bem como a DP, que através de mediadores inflamatórios, pode agravar o quadro hiperglicémico e desencadear outras complicações inerentes à DM.

A utilização de uma ferramenta como o FINDRISK, é de extrema importância e relevância para a prevenção de uma das maiores pandemias mundiais.

IV. Bibliografia

- Aguiar, C., Duarte, R., & Carvalho, D. (2019). Nova abordagem para o tratamento da diabetes: da glicemia à doença cardiovascular. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 38(1), pp. 53-63. doi:10.1016/j.jrepc.2018.03.013
- Aguiar, L. G., Villela, N. R., & Bouskela, E. (jan de 2007). A Microcirculação no Diabetes: Implicações nas Complicações Crônicas e Tratamento da Doença. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 51(2), pp. 204-211.
- Almeida, A., Oliveira, H., Pimentel, L., Mendonça, M., Santos, M., & Gircys, J. (2019). Hiperglicemia crônica e o seu comprometimento na visão. *Revista Caderno de Medicina*, 2(2), pp. 134-142.
- Almeida, R. F., Pinho, M. M., Lima, C., Faria, I., Santos, P., & Bordalo, C. (2006). Associação entre doença periodontal e patologias sistêmicas. *Rev. Port. Clin. Geral*, 22, pp. 379-390.
- Amarante, R., Castro, R., & Lage, A. (2007). Diabetes Mellitus como fator de risco na aterogênese. *Arq. Med. Hosp. Fac. Cienc. Med. Santa Casa São Paulo*, 52(3), pp. 87-93.
- Antonini, R., Cancellier, K., Ferreira, G. K., Scaini, G., & Streck, E. L. (nov de 2013). Fisiopatologia da Doença Periodontal. *Revista Inova Saúde*, 2(2).
- Arruda, T. M., & Raimondi, J. V. (15 de Agosto de 2018). Doença Periodontal X Diabetes Mellitus. *SALUSVITA*, pp. 695-704.
- Arsa, G., Lima, L., Almeida, S., Moreira, S., Campbell, C., & Simões, H. (2009). Diabetes Mellitus tipo 2: Aspectos fisiológicos, genéticos e formas de exercício físico para seu controle. *Revista Brasileira Cineantropom Desempenho Hum*, 11(1), pp. 103-111.
- Baer Filho, R., Zenerato, L. N., Jardine, M. B., & Santos, L. R. (apr de 2020). Utilização do Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) como ferramenta para identificação, prevenção e conscientização da diabetes mellitus em adultos da cidade de Santos. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 9. doi:10.25248/reac.e2978.2020
- Batista, M., Sousa, L., Sousa, D., Silva, R., Lima, E., Nunes, T., & Schimidt, C. (Janeiro de 2021). Diabetes Gestacional: origem, prevenção e riscos. *Brazilian Journal of Development*, 7(1), 1981-1995. doi:10.34117/bjdv1n1-135
- Belegote, I. S., Penedo, G. S., Silva, I. C., Barbosa, A. A., Belo, M. T., & Neto, O. I. (jun./ago de 2018). Tratamento de Doença Peridontal com Ozônio. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 23(2), pp. 101-104.
- Bertonhi, L. G., & Dias, J. C. (2018). Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica. *Revista Ciências Nutricionais Online*, 2(2), pp. 1-10.

- Boscariol, R., Ouchi, J., Gonaga, M., & Maragna, R. (2018). Diabetes Mellitus tipo 2: educação, prática de exercícios e dieta no controle glicêmico. *Revista Saúde em Foco*, pp. 138-150.
- Brito, Y. M., & Rossi Júnior, W. C. (dez./fev. de 2017). Correlação entre Diabetes Mellitus e Doença Periodontal. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 17(3), pp. 63-64.
- Camargo, G. A., Abreu, M. G., Cordeiro, R. S., Crespo, M. A., & Wenderosky, L. F. (out./dez. de 2016). Aspectos clínicos, microbiológicos e tratamento periodontal em pacientes fumantes portadores de doença periodontal crônica: revisão de literatura. *Rev. Bras. Odontol*, 73(4), pp. 325-330. doi:10.18363/rbo.v73n4.p325
- Cardoso, C., Passos, D., & Raimondi, J. V. (8 de Novembro de 2018). Compreendendo a cárie dental. *SALUSVITA*, pp. 1153-1168.
- Casarin, D. E., Donadel, G., Dalmagro, M., Oliveira, P. C., Boleta-Ceranto, D. C., & Zardeto, G. (Fevereiro de 2022). Diabetes mellitus: causas, tratamento e prevenção. *Brazilian Journal of Development*, 8(2), 10062-10075. doi:10.34117/bjdv8n2-107
- Castanhola, M. E., & Piccinin, A. (2020). Fisiopatologia da Diabetes e Mecanismo de Ação da Insulina. 9ª Jornada Científica e Tecnológica da Fatec. Botucatu.
- Castro, R. M., Silva, A. M., Silva, A. K., Araújo, B. F., Maluf, B. V., & Franco, J. (2021). Diabetes Mellitus e suas complicações- uma revisão sistemática e informativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(1), 3349-3391. doi:https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-263
- Castro, R. M., Silva, A. M., Silva, A. K., Araújo, B. F., Maluf, B. V., & Franco, J. C. (Janeiro de 2021). Diabetes mellitus e suas complicações- uma revisão sistemática e informativa. *Brazilian Journal of Health Review*, pp. 3349-3391.
- Castro, T., & Rocha, A. (nov./dec. de 2022). Disfunção endotelial e a Aterosclerose. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(6), pp. 25410-25410. doi:10.34119/bjhrvv5n6-276
- Cavalcante, A. K., Azevedo, A. J., & Azevedo, F. P. (jun de 2022). A relação bidirecional entre a doença periodontal e o diabetes mellitus: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 15(6), pp. 1-10. doi:10.25248/REAS.e10486.2022
- Coelho, A., Paula, A., Mota, M., Laranjo, M., Abrantes, M., Carrilho, F., . . . Carrilho, E. (oct./jan de 2018). Dental Caries and bacterial load in saliva and dental biofilm of type 1 diabetics on continuous subcutaneous insulin infusion. *Journal of Applied Oral Science*. doi:10.1590/1678-7757-2017-0500
- Corgozinho, M., Lovato, A., Martins, I., Mota, A., & Mendes, A. (Março de 2020). Educação em Diabetes e Mudanças nos Hábitos de Vida. *Research, Society and development*, 9(3). doi:10.33448/rsd-v9i3.2566

- Correia, D., Alcoforado, G., & Mascarenhas, P. (2010). Influência da Diabetes Mellitus no Desenvolvimento da Doença Periodontal. *Rev. Port. Estomatol. Med. Cir. Maxilofac.*, 51(3), pp. 167-176.
- Costa, B. B., & Moreira, T. A. (2021). Principais aspectos fisiológicos e clínicos presentes no Diabetes mellitus tipo 1 (autoimune). *Research, Society and Development*, 10(14), p. e153101421773. doi:<https://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21773>
- Costa, R. P., Resende, M. S., Pinto, M. G., & Mendes, L. (2019). Diagnóstico Periodontal: um fluxograma de decisão para a nova classificação. *Rev. Port. Estomatol. Med. Dent. Cir. Maxilofac.*, pp. 189-196.
- Damaceno, L., & Guedes, M. (Junho de 2021). Reação de Maillard e Produtos da Glicação Avançada: Efeitos à Saúde. (19), pp. 22-36.
- Dantas, R., Azevedo, T., Alves, M., Balsa, M., Albuquerque, I., Ferreira, M., . . . Guimarães, J. (jun de 2017). Utilização do FINDRISC no Rastreamento da Diabetes em Utentes Assintomáticos. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*, 12(1), pp. 45-51. doi:10.1016/j.rpedm.2015.10.028
- Dec Santos, A. T., Maciel, M. A., Borato, D. C., & Simionatto, M. (jan de 2021). Avaliação das relações triglicérido/HDL-C, neutrófilos/linfócitos e monócitos/HDL-C em pacientes com diabetes mellitus . *Brazilian Journal of Development* , 7(1), pp. 10063-10083. doi:10.34117/bjdv7n1-682
- Dias, L. Z., Piol, S. A., & Almeida, C. S. (maio/ago de 2006). Atual classificação das doenças periodontais. *UFES Rev. Odontol. Vitória*, 8(2), pp. 59-65.
- Fernandes, J., Bomfim, R., Carneiro, G., Silva, A., Cabral, E., & Santos, A. (aug de 2022). Manifestações orais em pacientes portadores da diabetes mellitus. *Research, Society and Development*, 11(12). doi:<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34330>
- Ferrari, F., Sacramento, M., Jesus, D., Soldatelli, A., Motta, M., & Petto, J. (2019). Exercício Físico no Diabetes Mellitus Tipo 1: quais as evidências para uma melhor prescrição. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício*, 18(1), pp. 38-50. doi:10.33233/rbfe.v18i1.2878
- Ferreira, L., Saviolli, I., Valenti, V., & Abreu, L. (Set/Dez de 2011). Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. *Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde*, 36(3), pp. 182-188.
- Figueiredo, B. Q., Brito, A. C., Miranda, B. R., Lima, I. C., Sousa, I. G., Sousa, L. G., . . . Souza, V. H. (Outubro de 2021). Complicações crônicas decorrentes do Diabetes mellitus: uma revisão narrativa de literatura. *Research, Society and Development*, 10(14). doi:<https://dx.doi.org/10.33448/esd-v10i14.21794>
- Fonseca, K., & Rached, C. (Julho de 2019). Complicações do Diabetes Mellitus. *International Journal Health Management*.

- Franco, M. M., Moraes, M. M., Duarte, P. M., Napimoga, M. H., & Benatti, B. B. (jan./mar. de 2017). Controle glicêmico e produção de citocinas em pacientes diabéticos com doença periodontal crônica. *Rev. Gaúch. Odontol.*, 65(1), pp. 37-43. doi:10.590/1981-863720170001000063063
- Frias, E. R., Lima, J. C., Goldner, M. F., Helbok, O. V., & Uziel, S. (2023). O comprometimento das funções cardíacas causado pelas doenças autoimunes sistêmicas. Em A. B. Almeida Júnior, *CARDIOLOGIA EM FOCO: PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTOS ATUAIS* (pp. 365-393). Rio de Janeiro: Eptaya.
- Fuks, A., & Vaisberg, M. (2022). Cetoacidose Diabética. *ANAIS da Academia Nacional de Medicina*, 193(1), pp. 74-83. doi:10.52130/27639878-AANM2022v193n1
- Gabriela Sanzana, G., & Pilar Durruty, B. A. (2016). Otros Tipos Específicos de Diabetes Mellitus. *Rev Med Clin Condes*, 27(2), pp. 160-170.
- Garcia, R., Coelho, A., Paula, A., Ferreira, M. M., Caramelo, F., Barros, L., . . . Carrilho, E. (jul-ago de 2016). Prevalência da Cárie Dentária de Doentes Diabéticos tipo 1 Tratados com Bomba Infusora de Insulina. *Acta Med Port*, 29(7-8), pp. 461-467. doi:10.20344/amp.6796
- Garcia, R., Coelho, A., Paula, A., ferreira, M., Caramelo, F., Barros, L., . . . Carrilho, E. (Julho-Agosto de 2016). Prevalência da Cárie Dentária de Doentes Diabéticos Tipo 1 Tratados com Bomba Infusora de Insulina. *Acta Med Port*, 29(7-8), pp. 461-467. doi:10.20344/amp.6796
- Germano, V. E., Xavier, C. M., Jales, M. M., Albuquerque, T. V., Lima, E. L., & Ribeiro, L. H. (jun/set de 2018). Microrganismos Habitantes da Cavidade Oral e Sua Relação com Patologias Orais e Sistêmicas: revisão de literatura. *Rev Nova Esperança*, 16(2), pp. 91-99. doi:10.17695/issn.2317-7160.v16n2a2018p91-99
- Giroldo, J. C., & Gabriel, A. L. (2020). Diabetes Mellitus tipo 2: A intervenção da Atividade Física como Forma de Auxílio e Qualidade de Vida. *Revista Carioca de Educação Física*, 15(1).
- Gomez-Arbelaez, D., Alvarado.Jurado, L., Ayala-Castillo, M., Forero-Narayo, L., Camacho, P. A., & Lopez-Jaramillo, P. (10 de december de 2015). Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score to predict type 2 diabetes mellitus in a Colombian population: a longitudinal observational study. *World J Diabetes*, 6(17), pp. 1337-1344. doi:10.4239/wjd.v6.i17.1337
- Guelho, D., Paiva, I., & Carvalheiro, M. (Julho de 2013). Diabetes-mellitus- um «continuum» fisiopatológico. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 8(1), pp. 44-49. doi:https://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18736
- Guimarães, B., Ramos, K., Souza, M., Franco, M., Alves, C., Carli, A., & Coqueiro, J. (2021). Práticas Terapêuticas com Plantas Medicinais para o Tratamento do Diabetes Mellitus. *Research, Society and Development*, 10(10), pp. 1-11. doi:10.33448/rsd-v10i10.18874

- Jumbo, R., Navia, M., Avillés, D., & Rivera, M. (Março de 2020). Complicaciones agudas de la diabetes tipo 2. *Revista Científica Mundo de la Investigación agudas*, 4(1), pp. 46-57. doi:10.26820/recimundo/4.(1).esp.marzo.2020.46-57
- Labolita, K. A., Santos, I. B., Balbino, V. C., Andrade, G. L., Araújo, I. C., & Fernandes, D. C. (apr de 2020). Assistência Odontológica a Pacientes Diabéticos. *Ciências Biológicas e de Saúde Unit*, 6(1), pp. 89-98.
- Lemos, M. T., & Fiamengui Filho, F. J. (2016). Relação entre Doença Periodontal e Diabetes Mellitus. XII Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica. Quixadá.
- Lima Reis, J. (2019). De Imhotep às Sulfonilureias. Uma história brevíssima da Diabetes Mellitus. *Revista Portuguesa de Diabetes*, pp. 131-136.
- Lima, H. G., & Lara, V. S. (2013). Aspectos Imunológicos da Doença Periodontal Inflamatória: Participação dos Mastócitos. *UNOPAR Cient. Ciênc. Biol. Saúde*, 15(3), pp. 225-229.
- Lima, H. K., Oliveira Júnior, L. P., Silva, B. R., Cunha Júnior, I. F., & Seixas, Z. A. (Jul de 2022). Relação entre Periodontite e Alterações Sistêmicas: uma revisão integrativa. *Ciências Biológicas e de Saúde Unit*, 5(1), pp. 61-70.
- Lopes, V., Júnior, M., Júnior, A., & Santana, A. (2012). Farmacologia de la Diabetes Mellitus Tipo 2: Antidiabéticos Orales, Insulina Y Innovaciones. *Revista Eletrônica de Farmácia*, IX(4), pp. 69-90.
- Maciel, R., Vasconcelos, M., & Andrade, C. (Jul./Aug. de 2019). Nefropatia Diabética-incidência e fatores de risco associados. *Brazilian Journal of Health Review*, 2(4), pp. 3808-3823. doi:10.34119/bjhrv2n4-142
- Marçal, D., Alexandrino, E., Cortez, L., & Bennemann, R. (2018). Efeitos do Exercício Físico sobre Diabetes Mellitus tipo 1: uma revisão sistemática de ensaios clínico e randomizados. *J. Phys. Educ.*, 29, pp. 1-14. doi:10.4025/jphyseduc.v29i1.2917
- Marinho, R. R., Damasceno, J. T., & Nascimento, R. S. (may/jun de 2022). Aspecto etiológico, imunológico e patogênico da doença periodontal. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(3), pp. 1094-10504. doi:10.34119/bjhrv5n3-213
- Martins, I., Costa, I., Barros, L., Silva, S., Vanderlei, A., & Viana Filho, J. (jul/dez de 2020). Periodontite e Diabetes: Associação entre Pacientes Diabéticos e Periodontite. *Revista Diálogos em Saúde*, 3(2), pp. 37-54.
- Naiff, P. F., Orlandi, P. P., & Santos, M. C. (abr./jun. de 2012). Imunologia da Periodontite Crônica: uma revisão de literatura. *Scientia Amazonia*, 1(2), pp. 28-36.
- Nascimento, P. S. (Março de 2018). A Célula Beta Pancreática na Diabetes. Dissertação de mestrado integrado. Coimbra, Portugal.
- Neves, C., Neves, J. S., Oliveira, S. C., Oliveira, A., & Carvalho, D. (Dezembro de 2017). Diabetes Mellitus Tipo 1. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 12(4), pp. 159-167.

- Neves, M., Neves, J., Gouveia, M., Estevinho, F., Subtil, P., & Leite-Moreira, J. (2019). Diabetes Mellitus e Doença Periodontal. *Revista Portuguesa de Diabetes*, pp. 63-70.
- Nunes, M. C., Aguiar, T. R., Rodrigues, D., Lomardo, P. G., & Barboza, E. P. (jul./dez. de 2016). Periodontite Crônica: Uma discussão sobre o tratamento não cirúrgico. *Revista Fluminense de Odontologia*(46).
- Oliveira, F. C., Cerutti, L., Durscki, J., Kirchhoff, A. L., Cunha, V. M., Moraes, G. F., & Mendes, R. T. (abr-jun de 2017). Doença Periodontal e Diabetes Mellitus- Revisão de Literatura. *Revista Gestão & Saúde*, 16(2), pp. 32-41.
- Oliveira, L. M., & Barbosa, L. M. (2020). A relação entre periodontite e diabetes mellitus tipo 2 frente a nova classificação das doenças periodontais: revisão de literatura. *RGO, Rev. Gaúch. Odontol.*, 68. doi:10.1590/1981-863720200005920190060
- Oliveira, S. S., & Santos, F. P. (maio de 2024). Complicações do Diabetes Mellitus em Idosos Diabéticos: Neuropatia e Vasculopatia. *Revista Ibero-Americana de Humanidades*, 10(5), pp. 2236-2254. doi:10.51891/reave.v10i5.13905
- Paz, A. M., Pereira, D. C., Souza Júnior, J. F., & Fonseca, F. L. (mar/jul de 2017). Atendimento Odontológico para Pessoas com Diabetes Mellitus. *Revista Científica OARF*, 1(2), pp. 18-31.
- Pereira, M. F., & Figueiredo, A. M. (Abril de 2017). A importância do diagnóstico da Diabetes Mellitus tipos 1 e 2 na infância. *SALUSVITA*, 36(2), pp. 601-614.
- Piecha, M., Neves, J., Silveira, T., & Pola, N. (2020). Relação bidirecional entre doença periodontal e o diabetes mellitus-revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. doi:https://doi.org/10.25248/reas.e3263.2020
- Pinheiro, F. E., Barradas Júnior, R. S., Costa, M. V., Trabulsi, R. K., Costa, K. V., Prezzotto, E. C., . . . Mendes, E. C. (mar./apr. de 2024). Atualizações e abordagens clínicas da neuropatia diabética dolorosa do âmbito atual. *Brazilian Journal of Health Review*, 7(2), pp. 01-25. doi:10.34119/bjhrv7n2-170
- Portugal, A. P. (2012). *Viver com a Diabetes* (3ª ed.). Lidel.
- Ramalho, A., & Soares, S. (2008). O Papel do Exercício no Tratamento do Diabetes Melito Tipo 1. *Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabolismo*, 52(2), pp. 260-267.
- Reis, M., Vivian, R., & Gualtieri, K. (julho/dezembro de 2019). Diabetes Mellitus Gestacional: Aspectos Fisiopatológicos Materno-Fetais. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*, 35(69), pp. 32-45.
- Rodrigues, L., Celestino, I., Campos, A., Costa, A., Pinheiro, A., Oliveira, B., . . . Matos, V. (May/Sept de 2020). Resistência insulínica e aumento do risco cardiovascular: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 12(9), pp. 1-9. doi:https://doi.org/10.25248/reas.e3956

- Romero Cevallos, E., López Laaz, S., Osorio Coronel, G., & Chumbi Zumba, P. (Julho de 2020). Síndrome hiperosmolar hiperglicêmico. *RECIAMUC*, 4(3), pp. 227-234. doi:10.26820/reciamuc/4.(3).julio.2020.227-234
- Rossaneis, M. A., Andrade, S. M., Gvozd, R., Pissinati, P. S., & Haddad, M. C. (2019). Fatores associados ao controle glicêmico de pessoas com diabetes mellitus. *Ciência & Saúde Coletiva*, 24(3), pp. 997-1005. doi:10.1590/1413-81232018243.02022017
- Sá, A. B., Oliveira, C., Carvalho, D., Raposo, J., Polónia, J., Silva, J. A., . . . Cernadas, R. (sept de 2016). A Diabetes Mellitus em Portugal: Relevância da Terapêutica Farmacológica Adequada. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 8, pp. 44-53.
- Sánchez-Jiménez, B., Chico-Barba, G., Rodríguez-Ventura, A. L., Sámano, R., Veruete-Bedolla, D., & Morales-Hernandez, R. M. (2019). Risco de desenvolvimento do diabetes tipo 2 em enfermeiros e sua relação com alterações metabólicas. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 27. doi:10.1590/1518-8345.3002.3161
- Santos Lozano, E. (2022). Resistencia a Insulina: Revisión de literatura. *Rev. Méd Hondur*, 90(1), pp. 63-90. doi:https://doi.org/10.5377/rmh.v90i1.13824
- Silva Júnior, J. G., Lins, J. S., S., M. T., Nascimento, W. M., & Callou, M. A. (Abril-Junho de 2019). Relação da Vitamina D e Resistência à Insulina. *Revista UNINGÁ*, 56(2), pp. 195-214.
- Silva, D. F., Silva, J. E., Souza, E. V., Albuquerque, C. R., & Catão, M. H. (Julho-Dez de 2017). Alterações bucais decorrentes da Diabetes Mellitus tipo 2.
- Silva, M., & Rêgo, J. F. (Agosto de 2021). Uma alternativa no diagnóstico e monitoramento de Diabetes Mellitus e detecção via biomarcadores: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 10(10). doi:http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18736
- Silva, Y. C., Messias, N. F., & Cruzeiro, R. S. (Dezembro/Janeiro de 2017). Diferenças Etiopatológicas entre Diabetes Mellitus tipo I e Diabetes Mellitus tipo II. *ANAIS IX SIMPAC*, 9(1), pp. 901-906.
- Souza, A., Araújo, I., & Oliveira, F. (Fevereiro de 2021). Fármacos para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2: interferência no peso corporal e mecanismos envolvidos. *Rev. Ciênc. Méd.*, 30, pp. 1-11. doi:10.24220/2318-0897v30:e2021a5075
- Souza, Z., Neves, M. C., & Carvalho, D. (sept de 2019). Técnica de Administração de Insulina: Uma Prática Sustentada em Evidência Científica. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 14(3), pp. 120-128.
- Thomes, C. R., Santos, J. L., Costa, C. V., Silva, D. W., Mendes, E. O., Carvalho, W. C., . . . Feitosa, A. C. (Abril/Maio de 2021). Manifestações orais em pacientes portadores do diabetes mellitus: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(5), pp. 1-8. doi:10.25248/REAS.e7213.2021

- Viteri Peñafiel, D., & Lorenty Novilos, A. (Oct./Dec. de 2022). Neuropatía Diabética. Una Revisión Bibliográfica. *Revista E-IDEA 4.0 Multidisciplinar*, 4(13), pp. 92-101. doi:<https://doi.org/10.53734/mj.vol4.id253>
- Zimpel, B. T., Silva, G. M., Naressi, J. S., Seibt, L. T., Neto, V. E., & Kohl, V. T. (2017). Diabéticos: Uma abordagem odontológica. II Semana Acadêmia do Curso de Odontologia (pp. 49-58). Santo Ângelo-RS: Edição Especial.
- Sanzana G., M. G.; Durruty A., P. (2016). Otros Tipos Especificos de Diabetes Mellitus. *Rev. Med. Clin. Condes*, 27 (2), pp. 160-170
- Giarllariell, M. P. H.; Silqueira, B. G.; Salomão, M.; Barbosa, L. V. T.; Antunes, L.; Roque, J. B.; Barreto, A. F. E. G.; Oliveira, P. H. B.; Cavalcanti, M. C. P.; Miguel, L. (2023). Diabetes gestacional e diabetes mellitus tipo 2 relacionado às complicações materno-fetais. *REAMed*, 23(1), pp. 1-7
DOI: <https://doi.org/10.25248/REAMed.e12065.2023>