

Manifestações bucais em pacientes portadores de Diabetes Mellitus

Oral manifestations in Diabetes Mellitus patients

DOI:10.34119/bjhrv5n3-051

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Yara Aline Guimarães

Graduanda em Odontologia

Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)

Endereço: Rua Dora Bittar Briguenth, 95, Solar da Serra, São João del Rei-MG

E-mail: guimaraesyara16@gmail.com

Millena Cristina de Paula

Graduanda em Odontologia

Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)

Endereço: Praça Nossa Senhora da Penha 46, Vitoriano Veloso - Prados MG

E-mail: millenamitty@gmail.com

Fernando Vianna Nogueira Barreto

Graduando em Odontologia

Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)

Endereço: Rua Benedita da Fonseca Melo, 15, Água Limpa, Lagoa Dourada-MG

E-mail: fernandovnbarreto@gmail.com

Andreia Aparecida Cunha Rezende

Médica Endocrinologista e Metabologista pela Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto
Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

Instituição: Universidade de São Paulo

Endereço: Avenida Oito de Dezembro, 80 andar 3 - Centro - São João del Rei – MG

CEP: 36.307-250

E-mail: endo.acunha@gmail.com

Breno Churfên Peixoto

Doutor em Biopatologia Bucal

Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)

Endereço: Rua Leonardo Fernandes de Barros ,105. Solar da Serra, São João del Rei-MG

E-mail: peixotobc6@gmail.com

RESUMO

A deficiência total ou parcial da produção de insulina pelo pâncreas pode caracterizar o distúrbio metabólico crônico conhecido como Diabetes Mellitus (DM), que é desencadeado por fatores genéticos associados a fatores ambientais. Nos casos de Diabetes mellitus do tipo 1 (DM1) há ampla destruição autoimune de células β pancreáticas, com deficiência total da insulina. Enquanto no Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) ocorre defeitos na ação da insulina e comprometimento parcial da secreção da insulina. Dentre os diversos sinais e sintomas sistêmicos, é de especial importância para a Odontologia a identificação de manifestações bucais, como: doença periodontal, xerostomia, candidíase, halitose, glossodínea, glossite

migratória benigna e outras menos comuns. O objetivo desse trabalho é compreender a etiopatogenia e as principais características clínicas das lesões bucais relacionadas ao DM por meio de revisão sistemática da literatura, visando o correto diagnóstico e o tratamento mais adequado.

Palavras-chave: diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, complicações do diabetes, manifestações bucais.

ABSTRACT

Total or partial deficiency of insulin production by pancreas may feature the chronic metabolic disorder known as Diabetes Mellitus (DM), which is triggered by genetic factors associated with acquired ones. In cases of type 1 Diabetes mellitus (DM1) there is extensive autoimmune destruction of pancreatic β cells. While in type 2 Diabetes Mellitus (DM2), the primary defect in β cells causes partial impairment in insulin secretion. Among the several systemic signs and symptoms, it is crucial for Dentistry to identify oral manifestations, such as: periodontal disease, dry mouth, candidiasis, halitosis, glossodyne, benign migratory glossitis and other less common ones. The purpose of this study is to understand the etiopathogenesis and the main clinical characteristics of oral lesions related to DM. This understanding can be achieved through a systematic literature review, aiming correct diagnosis and the most appropriate treatment.

Keywords: diabetes mellitus, diabetes mellitus, type 1, diabetes mellitus, type 2, diabetes complications, oral manifestations

1 INTRODUÇÃO

DM é um distúrbio crônico de metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas, que se caracteriza por série de alterações metabólicas que levam ao aumento da glicose plasmática (hiperglicemia) ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}, devido à impossibilidade da entrada desta para o meio intracelular. O diagnóstico se confirma quando os valores de glicemia em jejum são maiores ou iguais a 126mg/Dl confirmado numa segunda dosagem, ou acima de 200mg/dL em medição aleatória da glicose associado a sintomas de hiperglicemia (poliúria, polidipsia e emagrecimento) sem necessidade de confirmação, hemoglobina glicada (HbA1c) maior ou igual a que 6,5% ou na curva glicêmica, 2 horas após a ingestão do dextrosol glicemia igual ou acima de 200mg/dl ^{2, 8, 9, 10, 11, 12, 13}.

As causas para o surgimento do DM são consideradas multifatoriais e muito complexas ¹⁴. Tais fatores etiológicos podem ser por predisposição genética associada a fatores ambientais¹ e determinantes ambientais (infecções virais, dieta precoce na infância e toxinas) que podem predispor a resposta imune, atuando na ampla destruição de células β pancreáticas, que ocorre no DM1¹⁵.

Já a fisiopatologia do DM2 consiste na associação entre diversas causas, segundo DeFronzo, começando com sobrepeso/obesidade e levando a resistência insulínica, o que resulta em maior produção de insulina a fim de compensação. Entretanto, com o tempo, essa exigência desencadeia em falência das células β , com comprometimento parcial^{16, 17, 18}. Toda essa sequência envolve oito processos e partes específicas do corpo, por isso é chamado é octeto de DeFronzo, abrangendo o tecido adiposo (aumento de lipólise), músculos (menor reabsorção de glicose), intestino (diminuição do efeito incretina, ou seja, produção de glicose a partir da ingestão desta por via oral), fígado (maior produção hepática de glicose), cérebro (disfunção de neurotransmissores), rins (maior reabsorção de glicose) e o pâncreas, que participa atuando em dois processos, reduzindo a produção de insulina e aumentando a produção de glucagon¹⁸.

Tais causas resultam na diminuição da produção de insulina (hormônio responsável pela entrada de glicose no interior das células) e na resistência insulínica no DM2 (inibição dos receptores de insulina presentes na membrana celular)^{1, 7, 19, 20, 21, 22}, ou até mesmo no aumento da produção de glicose³, podendo esses fatores estar associados ou não em maior ou menor grau^{12, 15}. Entretanto, todos os casos apresentam em comum a hiperglicemia¹¹.

Independentemente do tipo de DM, quando não controlado, este excesso de glicose extracelular pode resultar em alterações das respostas inflamatórias, tanto ao nível celular, como humoral, que tornam pacientes com DM mais susceptíveis a infecções²³, e degenerações crônicas²⁴, que levam a complicações, como doenças cardiovasculares, neuropatias, nefropatia, retinopatia, disfunções endoteliais^{11, 12, 20, 22, 25}.

O sistema imunológico tem como função neutralizar agressões externas, através da destruição, diluição ou eliminação do mesmo, progredindo para cicatrização e reconstrução do tecido afetado. Entretanto, para esse processo, torna-se necessário a ativação de série de eventos que desencadeie alterações estruturais e funcionais dos vasos, migração de células imunes, fagocitose e estímulo de dor local. O controle de tais eventos é feito por mediadores endógenos, no qual há participação integral de hormônios, incluindo a insulina. Sendo assim, concentrações adequadas de insulina são essenciais para estimular o processo inflamatório. Estudos *in vitro* mostram que neutrófilos de pacientes com diabetes com controle glicêmico subótimo apresentam defeitos na função leucocitária, havendo redução do infiltrado inflamatório neutrofílico, da capacidade de adesão, da fagocitose e da ação bactericida. Essa falha no recrutamento está associada à presença de uma proteína inibitória de quimiotaxia presente no plasma, sendo esta alterada por reação de glicação. O tratamento com uso de

insulina pode exercer recuperação gradual da quimiotaxia dos neutrófilos, o que não ocorre com a simples correção de glicemia sem uso do hormônio insulina²³.

Além dessas complicações sistêmicas, podem estar relacionadas manifestações bucais apresentadas por esse grupo de pacientes^{3, 13}, tais como: doença periodontal (mais comum), xerostomia, candidíase, halitose, glossodínea, glossite migratória benigna, dentre outras manifestações menos comuns.

A doença periodontal é a principal manifestação bucal apresentada pelos pacientes com diabetes com controle glicêmico subótimo^{3, 25, 26}, sendo considerada a sexta principal complicação^{4, 9, 12, 13, 22, 27, 28}. O estabelecimento de protocolo de cuidados estomatológicos pode ser considerado fundamental para o controle dos sinais e sintomas bucais decorrentes do DM²⁹. Inicialmente se apresenta como gengivite, ou seja, a inflamação se delimita aos tecidos moles^{12, 19}, onde ocorre aumento da coloração avermelhada da gengiva, edema e sangramento. Caso não seja tratada, ela evoluirá para periodontite, onde o sulco periodontal se transforma em bolsa periodontal com maior profundidade à sondagem. Nesta fase há reabsorção óssea, que resultará em perda das estruturas de suporte dental e consequentemente dos elementos dentários^{3, 4, 12, 13, 14, 17, 25, 26, 27, 28, 29}.

Atualmente, estima-se que 3 a 4% dos pacientes adultos, que estão em atendimento odontológico, tenham diabetes³, o que representa dado de grande importância para a saúde pública ou até mesmo para atendimentos em nível privado, já que considerável parte da população se apresenta nessa condição.

O objetivo desse trabalho é compreender a etiopatogenia e as principais manifestações bucais relacionadas ao DM por meio de revisão sistemática da literatura, a partir da seleção de artigos e livros, sobre as possíveis manifestações bucais ocorridas nos pacientes diabéticos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

É um artigo de revisão de literatura narrativa que possui como bases de pesquisa www.scielo.br, <https://scholar.google.com.br/>, <https://portal.issn.org/resource/ISSN/1984-8153>, www.pubmed.gov e livros impressos, utilizando palavras-chaves como Diabetes Mellitus, Diabetes Mellitus tipo 1, Diabetes Mellitus Tipo 2, Complicações do Diabetes e Manifestações Bucalis. Na relatada pesquisa foram selecionadas 48 bases literárias, que incluem 42 artigos científicos e 6 livros. As bases utilizadas abordam diferentes focos, que incluem a prevalência do diabetes e de suas manifestações, sejam ela sistêmicas ou locais, a

etiologia destes e a associação entre ambos. Outros artigos encontrados não foram utilizados dado a irrelevância para o presente estudo.

Para algumas manifestações bucais relacionadas ao DM, foram encontradas poucas referências, mostrando a importância desse estudo para profissionais cirurgiões-dentistas que constantemente atendem pacientes portadores de diabetes.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 ASPECTOS GERAIS DO DIABETES MELLITUS

O DM1 é caracterizado quando o pâncreas tem deficiência absoluta de insulina^{1, 13, 22}, já que houve destruição autoimune de 80 a 90% das células β do pâncreas (células produtoras do hormônio insulina)^{12, 15, 24, 25, 30}, sendo isto causado por uma interação de fatores genéticos e ambientais^{12, 30}. Há autores que citaram sobre causas virais (Coxsackie B) para o DM1^{4, 31}. Existem casos em que não há evidências de processo autoimune, sendo, portanto, referidos como forma idiopática de DM tipo 1. O tipo I é responsável por aproximadamente 5 a 10% dos casos de portadores da doença, sendo que a maioria destes casos se inicia em jovens, mais frequentemente antes dos 20 anos de idade^{1, 2, 4, 12, 15, 22}. Não há uma forma comprovada de prevenção para DM1, mas especula-se que esta prevenção possa ser realizada evitando a administração de leite de vaca em crianças nos primeiros 3 meses de vida¹¹. Na maioria dos casos, o tratamento desse tipo de DM consiste na aplicação de insulina, considerando o paciente como insulino dependente^{5, 10, 12, 19}.

O DM1 pode também apresentar complicações agudas como a cetoacidose diabética⁸. A cetoacidose se caracteriza pelo aumento da produção de cetonas durante a utilização de outras fontes de energia, como gorduras e proteínas, já que a primeira fonte (glicose) não é possível¹⁹.

Já o DM2 tem como causa a deficiência nos receptores de insulina¹⁷, associada a produção parcialmente diminuída de insulina (deficiência relativa)^{25, 30}, fazendo com que o corpo não responda corretamente à ação desta¹, ou seja, há resistência aumentada a insulina⁴. Este tipo é responsável por 90% a 95% dos casos^{3, 4, 8, 22}, sendo a maioria em adultos em idade entre 30 e 69 anos, devido à associação dessa doença a hipertensão, dislipidemias e obesidade^{1, 9, 17, 22, 30}. Mas recentemente tem sido visto mais comumente em jovens, devido principalmente aos níveis crescentes/epidêmicos de obesidade em faixas etárias cada vez mais jovens^{2, 11, 12, 16}.

No grupo de idosos as manifestações dos sintomas podem se dar de forma mais modesta^{11, 14}, sendo esta uma das causas da falta de atenção deste grupo ao tratamento, se

tornando problema à saúde pública, já que estes representam uma grande parcela dos casos de DM2¹⁴. Como prevenção, pode-se focar em mudanças no estilo de vida, hábitos alimentares e prática de exercícios físicos que são fundamentais na perda de peso nos casos de sobrepeso ou obesidade. Sabe-se que perdas de peso modestas na faixa de 5-10% já trazem benefícios metabólicos¹¹. O tratamento do DM2 consiste no uso de antidiabéticos orais, além de uma dieta apropriada^{10, 29} e realização de atividades físicas^{6, 11}; porém em alguns casos pode ser necessário o uso associado de medicações injetáveis (insulinas e análogos de GLP1)^{3, 11, 19, 24, 29}.

A associação entre obesidade e DM pode dificultar o desencadeamento do processo inflamatório e conseqüentemente a eliminação dos microrganismos, pois o excesso de glicose e gordura no sangue faz com que os neutrófilos se tornem disfuncionais. O mecanismo fisiológico normal de funcionamento das células inatas se baseia na ativação de membros receptores do tipo Toll 4 (TLR4), que reconhecem o lipopolissacarídeo (LPS), componente da membrana externa de bactérias Gram-negativas. Por outro lado, a ocorrência de ambos processos patológicos afeta a via de ativação do TLR4 em células do sistema imunológico, como monócitos, macrófagos e especialmente neutrófilos, que levam à imunossupressão, por causar diminuição na capacidade de combate das células imunes inatas contra os microrganismos^{22, 32}.

Ainda existe mais tipos de diabetes, que tem como etiologia diversos fatores, são eles: outros tipos específicos de DM e DM gestacional^{11, 20}. O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é caracterizado pela hiperglicemia ocorrida por tolerância diminuída aos carboidratos^{10, 25}, sendo que é apresentada apenas durante a gravidez, resolvida após o parto, na maioria dos casos, e está associado ao efeito contrarregulador do hormônio Lactogênio placentário produzido pela placenta^{1, 8, 20}. Além de outros tipos menos comum, como o diabetes causado por distúrbios genéticos (MODY)^{11, 20}, infecção, drogas, outras doenças inibidoras da secreção ou antagônicas da ação da insulina²⁰ ou pancreáticas¹¹.

É válido ressaltar, ainda, o diabetes autoimune latente em adultos (LADA), subtipo de diabetes, sendo considerado híbrido, já que possui característica fenotípicas do DM1 e do DM2. Os fatores de risco para o DM2, como excesso de peso, sedentarismo, consumo de álcool e tabagismo, também são notados nesse subtipo, fazendo com que também ocorra resistência à insulina, embora não tão evidente quanto no DM2. Além de também possuir particularidades do tipo 1, a exemplo da presença de autoanticorpos, responsáveis pela destruição autoimune das células beta, apesar deste processo ser mais brando e com progressão mais lenta da falência das células beta³³.

3.2 DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal é a principal manifestação bucal apresentada pelos pacientes com diabetes e controle glicêmico subótimo ^{3, 25, 26}, e suas características clínicas são indistinguíveis da gengivite e periodontite encontradas em indivíduos não diabéticos ^{34, 35}. A patologia se caracteriza pela ocorrência de hiperinflamação crônica, resultante de processo infeccioso desencadeado principalmente por bactérias gram negativas, que podem estar alojadas no biofilme dental ^{11, 17}, e que pode ser agravada pelas alterações histomorfológicas e metabólicas características do diabetes ²⁹. Porém, acredita-se que a causa principal da doença periodontal seja pela resposta do organismo aos patógenos e não pela ação destes ^{11, 12, 19}.

Diversos fatores podem influenciar a patogenia da doença periodontal, determinando sua severidade e seu tempo de prevalência, sendo estes fatores ligados ao DM ou não, tais como: fatores genéticos, idade do paciente, níveis glicêmicos, higienização insatisfatória, microbiota local, modificação nas respostas inflamatórias, diminuição do grau de metabolização de colágeno, alterações vasculares e tempo de diagnóstico do DM ^{3, 4, 9, 11, 12, 28, 29}. É dada a importância de se ressaltar o papel da microbiota do processo de evolução do DM e também da doença periodontal, já que esta pode se acentuar devido às alterações no sistema imunológico do indivíduo.

Sendo assim, a relação entre DM e doença periodontal é de dupla direção, ou seja, o estado glicêmico influencia o surgimento da doença periodontal, que por sua vez influencia no controle glicêmico ^{4, 12, 14, 22, 26, 28, 29, 34}, pois a glicação exacerbada que ocorre nos organismos diabéticos estimula resposta inflamatória contra os patógenos do periodonto ⁴. Do ponto de vista histomorfológico, os neutrófilos do hospedeiro apresentam suas funções alteradas, devido à dificuldade de captação de glicose para o interior destas células ¹⁴, que facilita a entrada do patógeno, além de predispor a intensa liberação de mediadores inflamatórios pelos macrófagos, resultando na destruição tecidual do periodonto ^{14, 27}, além de diminuir a reparação tecidual, promovida por fibroblastos.

Já em relação ao tempo de evolução do diabetes, quanto maior o tempo sem controle, maiores as chances de destruição do periodonto, devido à grande formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs), que induzem respostas hiperinflamatórias, aumentando a predisposição a infecções e alterando a cicatrização e o sistema vascular ^{14, 22, 28, 34}.

Estudos mostram que pessoas com diabetes com controle inadequado da doença apresentam probabilidade de desenvolver alterações periodontais aproximadamente três vezes maior que indivíduos não diabéticos ^{9, 11, 14, 26}. Em relação ao tipo 1 da doença, outros

estudos mostram prevalência de doença periodontal em 9,8% dos indivíduos analisados, em comparação a 1,6% do grupo controle (pacientes não diabéticos)³⁰. A literatura relata que portadores do DM2 apresentam risco de perda óssea alveolar 11 vezes maior do que indivíduos não diabéticos, durante período de dois anos. A obesidade é um importante fator de risco para o DM2^{4, 11, 17}, pois são indivíduos que produzem mais mediadores químicos inflamatórios que o normal, como o Fator de Necrose Tumoral (FNT), que aumenta o risco para o surgimento da doença periodontal. Porém, essa relação se mostra mais prevalente em adultos jovens, quando comparados a pessoas de meia idade ou idosos¹⁷.

Pacientes com diabetes tem alta tendência a desenvolver alterações vasculares, já que expõe os vasos sanguíneos por muito tempo a hiperglicemia. E estas mesmas alterações dificultam a difusão do oxigênio, a migração de células e fatores de defesa do organismo, fazendo com que haja agravamento da doença periodontal^{28, 29}.

Tais alterações presentes no DM podem ser responsáveis por aumentar o valor do grau (nova classificação de doença periodontal). Em situações normoglicêmicas, um indivíduo em estágio moderado de perda de inserção (estágio II) apresentaria grau B (taxa de progressão moderada). Entretanto, as alterações causadas pelo DM modificariam essa classificação para grau C (taxa de progressão rápida)³⁴.

Assim como o controle glicêmico influencia a patogenia da doença periodontal, o tratamento das manifestações periodontais contribui para melhora da glicemia sistêmica^{4, 9, 25, 27}, já que as infecções desencadeiam resposta inflamatória exagerada do organismo ou, no tipo 2, uma grande liberação do FNT^{17, 34} que resultará em resistência tecidual à insulina, dificultando o controle sistêmico^{3, 4}, além de acelerar o processo de complicação do diabetes, como nefropatia e alterações vasculares¹⁷. Com isso, o tratamento periodontal pode melhorar os níveis de hemoglobina glicada (redução de 0,2 a 0,4%)^{11, 12, 22, 27, 34}, e possivelmente diminuir a necessidade de aplicação de insulina^{4, 9}. Por isso o exame de hemoglobina glicada tornou-se parâmetro para avaliação sobre a influência do tratamento periodontal sobre o diabetes^{4, 34}.

O DM tem influência, ainda, sobre os fibroblastos do ligamento periodontal através da indução de mudanças na expressão do gene destes fibroblastos, fazendo com que haja aumento de osteoclastos e neutrófilos no ligamento periodontal, resultando consequentemente em uma maior reabsorção óssea^{12, 36}.

Fisiologicamente, as células possuem um fator nuclear Kappa B (NF-kB), que quando desregulado pode ser responsável por doenças em que há osteólise, como a periodontite. Para regularização desse fator, há o inibidor do fator nuclear kappa B (IkB),

porém este pode ser degradado através da ativação da quinase I κ B (IKK), estimulando assim a resposta inflamatória. Entretanto, a associação entre DM e infecção oral faz com que haja indução da ativação de NF- κ B em fibroblastos do ligamento periodontal^{22, 34, 36}.

Um estudo realizado em camundongos mostrou aumento da inflamação basal em fibroblastos do ligamento periodontal, já que o DM isoladamente aumentou em 59% a expressão do NF- κ B, além de aumentar em 90% a localização nuclear desse fator em fibroblastos do ligamento periodontal. Entretanto, houve diferenças estatísticas nos diferentes tipos de camundongos do estudo em questão. Esse mesmo estudo fez testes *in vitro* com células humanas do ligamento periodontal, mostrando que a associação entre glicose elevada e fator de necrose tumoral (TNF- α) também induz ativação de NF- κ B³⁶.

Estudos sugerem que a doença periodontal não controlada pode ainda ter efeito sobre o controle glicêmico também de pessoas não diabéticas. O estudo de Demmer, *et al* (2010) relatou que paciente com doença periodontal apresentam aumento de glicose após 5 anos, constatada pelo teste de hemoglobina glicada, mostrando que indivíduos com periodontite possuem maiores chances de desenvolver DM ou pré-diabetes^{22, 34}.

3.3 XEROSTOMIA/ HIPOSSALIVAÇÃO

O principal mecanismo de defesa da boca é através da saliva, que é constituída principalmente pela secreção conjunta das glândulas salivares maiores e menores e também por outros elementos oriundos da mucosa oral. Desta maneira, encontram-se na saliva elementos celulares epiteliais e do sangue, bactérias, vírus, imunoglobulinas (IgA secretória), íons, enzimas, fatores de crescimento e outras moléculas. Essa complexa mistura confere à saliva diferentes funções como: lubrificação, formação do bolo alimentar, atividade anti-infecciosa, maturação e remineralização do esmalte (devido ao cálcio e fosfato presentes)³⁷.

Alterações na composição salivar ou em sua quantidade pode desenvolver série de problemas, sistêmicos ou locais, relacionados a restrição da ação digestiva, antimicrobiana e do tamponamento salivar. A xerostomia e hipossalivação são exemplos dessas alterações, porém se diferem em conceitos. Na xerostomia há sensação de boca seca, porém sem diminuição real na produção salivar, ou seja, pode haver alterações tanto em quantidade como em qualidade. Já a hipossalivação apresenta diminuição quantitativa. Ambas podem predispor outras manifestações orais como glossodínea, lesões cariosas, candidíase, úlceras queilites, abscessos periodontais, mudanças na flora bucal, dentre outras^{9, 19, 27, 28, 30, 38, 39}.

Alguns autores mostram que a dificuldade de mastigação, gustação e deglutição causadas pela xerostomia podem causar má nutrição, resultando no descontrole glicêmico ¹⁴.

Essas duas manifestações (cujo diagnóstico pode ser realizado pela sialometria) podem ser causadas por diversos fatores, dentre eles o DM. É relatada presença de xerostomia em 10 a 30% dos pacientes com diabetes, sendo a causa específica desconhecida, mas acredita-se que, tanto a esta quanto a hipossalivação, estejam relacionadas com a hiperglicemia desenvolvidas nos pacientes com controle glicêmico insuficiente, causando fatores que limitem a secreção salivar, como desidratação, poliúria, alterações na membrana basal, hipertrofia parotídea, uso de agentes hipoglicêmicos, neuropatias, doenças vasculares e pH ácido ^{9, 13, 19, 28, 30, 38, 39}. Em relação à neuropatia, pode-se relacionar essas alterações com a diminuição salivar decorrente da alteração no controle parassimpático das glândulas ¹⁴. Alguns medicamentos hipoglicêmicos e hipotensores podem causar hipossalivação, sendo que a hipertensão arterial pode ser uma comorbidade do diabetes ⁴⁰, deve-se levar em consideração o uso do medicamento juntamente com a hiperglicemia no diagnóstico de xerostomia/hipossalivação decorrente do DM.

3.4 CÁRIE DENTÁRIA

A cárie dentária é a manifestação que mais apresenta contradição quanto a sua associação com o DM. Os argumentos utilizados por aqueles que defendem essa relação afirmam que a maior concentração de glicose na saliva, diminuição do fluxo salivar, hipocalcificação do esmalte e distúrbios periodontais tornam esses pacientes mais susceptíveis ao desenvolvimento de cárie ¹³. Entretanto, a diminuição da ingestão de sacarose na dieta desses pacientes poderia diminuir essa possível incidência aumentada ^{3, 9, 11, 25, 30}.

3.5 CANDIDÍASE

A candidíase é a infecção fúngica oral mais comum em seres humanos, sendo desenvolvida mais comumente pela cepa da *Candida albicans* associada a depressão no estado imunológico do hospedeiro e a condição de higiene oral do mesmo ^{19, 41}. Um estudo realizado em um grupo de pacientes com diabetes tipo 2, mostrou que a maioria dos indivíduos apresentava apenas uma das espécies de *Candida*, porém pode haver, em menor proporção, a associação entre duas ou três diferentes espécies ⁴¹. Além disso, essa manifestação bucal pode se apresentar de diversas formas, como candidíase pseudomembranosa (“sapinho”), candidíase eritematosa, candidíase crônica hiperplásica

(leucoplasia por cândida) e candidíase mucocutânea. Além de ser notória a ocorrência de lesões orais causadas pela candidíase, como queilite angular, glossite romboide mediana, glossite atrófica e candidíase pseudomembranosa^{9,37}.

Os fatores de risco para desenvolvimento da candidíase podem ser relacionados tanto ao hospedeiro quanto à levedura. Quando associados ao hospedeiro, leva-se em consideração o DM, já que este pode predispor o surgimento da candidíase. Essa relação se deve ao aumento do transporte local de *Candida* (principalmente em idosos), já que pessoas portadoras da DM descompensada tem alta taxa de hiperglicemia, disfunção dos neutrófilos com diminuição da sua capacidade defensiva, xerostomia e alterações salivares, tornando esse grupo de pacientes mais susceptíveis a tal infecção, seja ela nas suas diversas formas^{19, 25, 30, 37, 39, 41, 43}. Além disso, a candidíase pode se acentuar quando os pacientes diabéticos mostrarem complicações sistêmicas como doença renal crônica⁴⁴.

O estudo de Aitken-Saavedra *et al* (2018), também chegou à conclusão de que 75% dos indivíduos portadores de DM2 estudados apresentavam a levedura *Candida* na cavidade bucal. Isso se deve ao fato de que a descompensação metabólica (HbA1c > 7%) pode tornar a saliva mais acidificada, podendo acentuar a patogenicidade do fungo e aumentar a resistência ao tratamento antifúngico. O alto nível de glicose salivar serve de nutriente para a *Candida* e diminui a capacidade de defesa dos neutrófilos, aumentando a proliferação do fungo. Porém, esse mesmo estudo não mostrou associação direta entre a quantidade da levedura com o nível de hemoglobina glicosilada, apesar do transporte de *Candida* ser maior em diabéticos, pois o resultado pode ter relação com a presença de *Candida* na microbiota oral, independente da presença de DM ou não⁴¹.

3.6 HALITOSE

A halitose consiste no mau odor liberado pela cavidade bucal, que causa grande desconforto pelo portador ou por aqueles ao seu redor, tendo um grande impacto social, já que dificulta as relações sociais das pessoas que a possuem^{43,44}.

De forma geral, a halitose consiste na liberação de compostos sulfurados voláteis, dada pela decomposição de tecidos, diminuição do fluxo salivar e putrefação de aminoácidos⁴⁴. Essa liberação pode ocorrer apenas pela manhã e ser de forma passageira ou pode se apresentar de forma persistente, decorrente de desordens orais ou até mesmo sistêmicas, como o DM. Nesse último caso, onde ela é duradoura, pode haver características específicas para cada etiologia, além de receber atenção especial para o tratamento⁴³.

A halitose relacionada ao DM tem forte associação com a grande produção de corpos cetônicos, sendo estes produzidos em maior escala durante o processo de cetoacidose diabética, já falado anteriormente, ou pela hipoglicemia¹⁴. Essa produção faz com que a expiração desse grupo de pacientes, quando nessa situação, apresente hálito adocicado bem característico, denominado “hálito cetônico”^{14,44}.

De forma indireta, o DM pode desencadear halitose devido ao grande risco de desenvolver doenças periodontais (devido a presença de bactérias e consequente inflamação local) e xerostomia, sendo que estes podem realizar a decomposição ou descamação celular, aumentando a produção de compostos sulfurados voláteis⁴⁴, além de reduzir os mecanismos de limpeza da cavidade bucal, facilitando a proliferação de microrganismos causadores do mau hálito^{11,43}.

3.7 GLOSSODÍNEA (SÍNDROME DA ARDÊNCIA BUCAL)

A glossodínea (glossopirose) é caracterizada pela sensação dolorosa de queimação/ardência bilateral principalmente na língua, mas também pode se manifestar na mucosa oral, recebendo o nome de estomatopirose¹⁹. Essa manifestação é causada por desordem neurossensorial, em que não é contatada a presença de lesões na mucosa oral^{9,14,19,27,37}.

Há diversos fatores etiológicos (locais ou sistêmicos), porém nenhum foi comprovado¹⁹. Alguns autores defendem a relação desse sintoma com o diabetes, contudo existe a necessidade da realização de mais estudos para sua comprovação¹⁴. Indivíduos com DM e controle glicêmico insuficiente tem maiores risco de xerostomia e imunossupressão, com consequente ocorrência de processos infecciosos secundários, como candidíase e dificuldade de cicatrização, sendo estas possíveis etiologias para a glossodínea^{9,13,27,37}. Podem ocorrer também complicações sistêmicas neurológicas, como depressão, e a neuropatia diabética que pode se envolver com nervos da região bucal causando os mesmos sintomas da glossodínea^{9,13,37}.

3.8 GLOSSITE MIGRATÓRIA BENIGNA (ERITEMA MIGRATÓRIO)

Glossite migratória benigna é uma manifestação que ocorre nos dois terços anteriores da parte dorsal da língua, caracterizada pela perda das papilas filiformes. A lesão apresenta bordas elevadas brancas queratinizadas e tendência a migração durante períodos de remissão e exacerbação. Geralmente são assintomáticas, mas podem ocorrer sintomas como sensação

de ardência e sensibilidade a alimentos picantes ou quentes, sendo que esses sintomas podem estar associados a candidíase ou não ^{19, 45}.

Também conhecido como língua geográfica, o eritema benigno apresenta divergência quanto a sua manifestação em pacientes diabéticos. Alguns estudos mostram que há maior incidência em diabéticos tipo I, mas outros não confirmaram tal associação ^{19, 45}. Um dos estudos que se mostrou a favor dessa associação relatou que essa manifestação bucal é uma das mais notórias em diabéticos ³⁹. Outro estudo, também a favor, mostrou prevalência de 7,5% em diabéticos contra 2,5% em não diabéticos ⁴⁶. Essa maior incidência ocorre possivelmente pela hiperglicemia que resulta em alterações de células de defesa e consequentemente destruição das papilas.

3.9 ZIGOMICOSE

Zigomicose é uma infecção fúngica incomum, causada por fungos da ordem *Mucorales*, que se caracteriza por ser bastante invasiva ⁴⁷, podendo invadir qualquer parte do corpo, sendo a sua forma rinocerebral de especial interesse para a Odontologia, pois pode ocorrer acometimento do seio maxilar, causando aumento de volume intraoral em palato e/ou rebordo alveolar. Quando não tratado, pode resultar em necrose com consequente destruição tecidual ¹⁹.

Por ser patógeno oportunista, a doença se associa muito a indivíduos imunocomprometidos, seja por transplante de órgão ou por doença, principalmente DM ^{19, 47}. A zigomicose relacionada ao DM se manifesta principalmente em indivíduos insulino-dependentes nos momentos de descontrole e em fase de cetoacidose. Os fungos são estimulados pelo aumento dos níveis de ferro no sangue, o que ocorre na cetoacidose, dada a inibição da ligação ferro-transferrina ¹⁹. Uma vez instaurado o patógeno, ocorrem processos que causam disfunções e diminuição dos neutrófilos ⁴⁷.

3.10 SIALODENOSE

Sialodenoze se caracteriza pelo aumento de volume das glândulas salivares de origem não inflamatória, resultantes do acúmulo exacerbado de grânulos secretores. Sua manifestação é incomum e pode ser dolorosas ou não, com eventual diminuição da secreção de saliva ^{19, 39}.

A manifestação de sialodenoze está bastante associada a alterações sistêmicas, como o DM. Nesses casos pode ocorrer atrofia acinar com infiltração gordurosa e consequente aumento de volume ^{19, 39}. Acredita-se que alterações sistêmicas, como má nutrição

generalizada, alcoolismo, bulimia e especialmente o DM podem resultar na desregulação da inervação autônoma dos ácinos salivares, o que leva a acúmulo excessivo de grânulos secretores com marcado aumento das células acinares ¹⁹.

3.11 OUTRAS MANIFESTAÇÕES

Algumas manifestações também foram associadas ao DM, como: hipogeusia, que pode estar presente a mais de um terço das pessoas com DM ⁹; líquen plano; estomatite aftosa recorrente ^{9, 25}; queilite angular; aftas recidivantes ^{3, 9}; hipoplasia de esmalte e osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonato ³⁵.

4 CONCLUSÃO

A literatura disponibiliza diversos estudos relacionando DM e alterações bucais ²⁵, geralmente ligadas ao estágio em que a doença se apresenta ¹. O conhecimento de tais manifestações é de grande valia para a determinação de protocolo de tratamento mais adequado, de acordo com o tipo de DM, sua evolução e a necessidade de tratamento sistêmico mais intenso complementado pelo tratamento local.

Os cuidados odontológicos oferecidos a pessoas com DM estão condicionados às competências e habilidades adquiridas pelo cirurgião-dentista durante toda a sua formação e atividade profissional. Entretanto, o conhecimento escasso sobre o DM e suas manifestações bucais na prática clínica seja no atendimento primário à saúde, ou em ambientes particulares, pode resultar, em muitos casos, em tratamento ineficaz ou apenas paliativo.

Manifestações bucais relacionadas ao DM podem estar vinculadas ao tratamento sistêmico ineficaz, a redução de defesa do hospedeiro, a disfunção endotelial e a dificuldade de absorção de cálcio, principalmente em crianças. Pacientes com DM podem apresentar resposta imune ineficaz, dada pela disfunção dos linfócitos polimorfonucleares, diminuição de ligações proteicas (causadora de edema), diminuição da oxigenação tecidual, dentre outros. Todos esses fatores fazem com que o paciente portador da doença apresente capacidade de defesa contra microrganismos agressores diminuída, causando a permanência destes na cavidade bucal ^{3, 4, 11, 35}.

Algumas das manifestações bucais apresentadas mostraram resultados claros da associação destas com o DM, porém outras expõe resultados divergentes na literatura quanto essa relação ⁴⁰. Essas divergências se dão, em muitos casos, pelas poucas diferenças estatísticas entre o grupo de DM e não diabéticos, ou pela associação das manifestações ao uso de prótese e não diretamente à doença, assim como algumas das manifestações podem

estar mais associadas a determinado tipo de DM ¹. Além disso, dentre as manifestações apresentadas há aquelas mais comuns e aquelas que, mesmo associado ao diabetes, não sejam tão comuns.

Segundo a literatura, a relação entre doença periodontal e DM é claramente comprovada. Sendo, portanto, de grande interesse para o cuidado com a saúde. Pode-se dizer que a doença periodontal se desenvolve por uma associação entre higiene bucal e fatores glicêmicos. Por isso, é importante que pacientes com DM sejam conscientizados sobre a necessidade de manter adequada higiene oral, já que esta, juntamente com o histórico glicêmico de mal controle, poderia aumentar o risco para o desenvolvimento da doença periodontal ^{9,27}.

Em muitos serviços públicos e privados, o exame periodontal não é feito de forma efetiva, apesar de sua importância clínica, o que dificulta o diagnóstico e tratamento da doença periodontal ou até mesmo do diabetes, devido a relação entre elas ²⁶.

O descontrole da doença periodontal pode estar associado, ainda, com o risco aumentado para complicações sistêmicas do DM (doenças cardiovasculares, disfunções endoteliais, nefropatia, retinopatia e neuropatias) ³⁴.

O controle adequado do DM diminui consideravelmente o risco de desenvolvimento da doença periodontal ^{11,35}. Por isso a atenção inicial neste grupo deve ser para eliminação do fator de risco ¹⁹, para que, posteriormente, o foco seja o tratamento da doença periodontal em si, com antibioticoterapia sistêmica em casos graves ¹¹.

A severidade da doença periodontal pode se correlacionar com a halitose. Porém, para que essa associação se confirme, o diagnóstico de halitose deve se basear na anamnese, exames físicos e complementares ⁴³.

A xerostomia também está relacionada ao DM e a doença periodontal, e pode se tornar indicador de descontrole glicêmico. Para isso é importante que durante a entrevista o cirurgião-dentista questione sobre a intensa sensação de boca seca e se a comida adere aos dentes de forma mais acentuada durante a mastigação. Tais sinais e sintomas podem evidenciar alterações sistêmicas, como a desidratação, mostrando que o tratamento sistêmico do DM deve estar associado ao tratamento da manifestação bucal.

O tratamento e controle do DM podem causar redução da xerostomia e candidíase, contribuindo para regressão da glossodínea eventualmente associada, o que torna fundamental o manejo estomatológico associado aos cuidados médicos ^{19,37}.

Por outro lado, a cárie dentária é uma das manifestações que mais apresenta divergência literária. Dentre outros fatores, os altos níveis de glicose sanguínea e salivar,

associadas à xerostomia podem aumentar a propensão à cárie. A dieta estabelecida a estes pacientes poderia balancear essa propensão, fazendo com que a diferença entre pessoas com DM e não diabéticos não sejam tão evidentes. Porém, pode-se dizer que pacientes com DM, em muitos casos, não possuem controle da doença, seja pela dificuldade de administração de medicamento ou pela falta de controle alimentar, não se restringindo a uma dieta com consumo reduzido de carboidrato. Por isso, deve-se levar em consideração que estes pacientes, que não possuem dieta adequada, podem ter maior incidência de cárie comparados a aqueles que também tem dieta açucarada, mas que não são diabéticos. No entanto, para confirmar essa afirmação são necessários maiores estudos.

Também há divergências na relação entre a candidíase e o DM mostrando diferentes prevalências e apresentando associação indireta entre ambos. Estudos realizados em 405 pacientes mostraram que no grupo teste (pacientes diabéticos), 15,1% possuíam candidíase, enquanto apenas 3% do grupo controle (pacientes não diabéticos) apresentavam essa manifestação ¹¹. Outros estudos mostraram prevalência de 49% de candidíase bucal em 51 pessoas com DM, enquanto uma outra avaliação revelou 31,25% ⁴⁸. Em contrapartida, teve estudos que não notaram diferenças significativas na manifestação de candidíase entre pessoas com DM e não diabéticos, mas mostraram que estas esteve relacionada ao fluxo salivar diminuído nestes pacientes, sendo, portanto, uma associação indireta entre essas duas doenças, além do uso de prótese, que é um grande fator predisponente associado ^{40, 41}.

É relatado também manifestações menos comuns, porém com grande interesse odontológico. Como exemplo pode-se citar a zigomicose, que é rara, mas com maior prevalência em portadores de DM, e de especial interesse devido seu alto risco de comprometimento em região de cabeça e pescoço.

DM é uma doença que representa grande problema de saúde pública por gerar alto custo econômico, que resulta na diminuição da qualidade de vida, pois os cuidados oferecidos pelo sistema público estão abaixo dos padrões recomendados. Se faz necessária a reorganização do sistema, para que seja possível estabelecer planejamento e materiais de forma racional, além de estimar o futuro número de portadores.

Portanto, é importante que cirurgiões-dentistas atuem de forma interdisciplinar ao identificar as causas e fatores agravantes do diabetes, definindo-o como hipótese de diagnóstico, o que pode direcionar para correta forma de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. NETO, JCN; et al. O paciente diabético e suas implicações para conduta odontológica. **Revista Dentística online**, ano 11, número 23, 2012.
2. MARCELINO, D. B.; CARVALHO, M. D. B. Reflexões sobre o Diabetes Tipo 1 e sua Relação com o Emocional. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 18, n. 1, p. 72-77, 2005.
3. SOUSA, R. R.; CASTRO, R. D.; MONTEIRO, C. H.; SILVA, S. C.; NUNES, A. B. O Paciente Odontológico Portador de Diabetes Mellitus: Uma Revisão da Literatura. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, João Pessoa, v. 3, n. 2, p. 71-77, jul./dez. 2003.
4. OLIVEIRA, F.C., et al. Doença periodontal e diabetes mellitus – revisão de literatura. **Revista Gestão & Saúde**, v.16, n.02, p.32-41, abr-jun 2017.
5. ANDRADE, E. D. et al. **Terapêutica Medicamentosa em Odontologia**. 3° ed. São Paulo: Artes Médicas Ltda, 2014.
6. DIAS, A. L. F.; et al. Literature review: the importance of exercise in the treatment of type 3 diabetes mellitus. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 147-155, jan., 2021.
7. BRUTTI, B.; et al. Diabetes Mellituus: definição, diagnóstico, tratamento e mortalidade no Brasil, Rio Grande do Sul e Santa Maria, no período de 2010 a 2014. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 3174-3182, jun./aug., 2019.
8. GROSS, J.L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J.L.; REICHELTA A. J.; AZEVEDO, M. J. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 46, n. 1, p. 16-26, fev, 2002.
9. TERRA, B. G.; GOULART, R. R.; BAVARESCO, C. S. O cuidado odontológico do paciente portador de diabetes mellitus tipo 1 e 2 na Atenção Primária à Saúde. **Rev APS**, v. 14, n. 2, p. 149-161, abr/jun, 2011.
10. SAINTRAIN, M. V. L.; LIMA, P. M. S. Idoso portador de diabetes mellitus: relevância epidemiológica para a atenção em Odontologia. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, v. 11, n. 3, p. 379-389, 2008.
11. BRASIL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: ABDR, 2015-2016. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf> .
12. MAIA, M. B.; COSTA, G. S.; SILVA, K. C. F. Associação entre diabetes mellitus e doença periodontal. **Revista Intercâmbio**, v.X, p. 181-197, 2017.
13. HASSAN, A. S.; PRATYUSHA, F. Diabetes and oral diseases – A review. **IP Journal of Nutrition, Metabolism and Health Science**, v.3, n. 1, p. 6-9, 2020.
14. CANTANHEDE, A. L. C.; VELOSO, K. M. M.; SERRA, L. L. L. O idoso portador de diabetes mellitus sob a perspectiva odontológica. **Rev Bras Clin Med**, v.11, n. 2, p. 178-182, 2013.

15. SESTERHEIM, P.; SAITOVITCH, D.; STAUB, H. L. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogênia auto-imune. **Scientia Medica**, v. 17, n. 4, p. 212-217, Porto Alegre, out./dez. 2007.
16. SARTORELLI, D. S.; FRANCO, L. J.; CARDOSO, M. A. Intervenção nutricional e prevenção primária do diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 1, p. 7-18, Rio de Janeiro, jan, 2006.
17. QUEIROZ, A.P.G; ORZECOWSKI, P. R.; PEDRINI, D. L.; SANTOS, S. S. F.; LEÃO, M. V. P. Inter-relação entre doença periodontal, diabetes e obesidade. **Revista periodontia**, v. 21, n. 3, p. 16-21, set, 2011.
18. DE FRONZO, *et al.* Type 2 diabetes mellitus. **Nature reviews**, v.1, p. 1-22, 2015.
19. NEVILLE, B. W. *et al.* **Patologia Oral e Maxilofacial**. 3º ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
20. NOGUEIRA, A. I. *et al.* Endocrinologia para o clínico. Belo Horizonte: Coopmed, 2016.
21. BEM, A. F.; KUNDE, J. A importância da determinação da hemoglobina glicada no monitoramento das complicações crônicas do diabetes *mellitus*. **J Bras Patol Med Lab**, v.42, n.3, p. 185-191, 2006.
22. PIECHA, M. C. R.; *et al.* Relação bidirecional entre doença periodontal e o diabetes mellitus – revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n.48, p. 1-8, 2020.
23. DI PETTA, A. Papel do hormônio insulina na modulação dos fenômenos inflamatórios. **Einstein**, v. 9, n. 3, p. 404-407, 2011.
24. FERREIRA, L.T.; SAVIOLLI, I. H.; VALENTI, V. E.; ABREU, L. C. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v.36, n. 3, p. 182-8, Set/Dez 2011.
25. YAMASHITA, J. M.; MOURA-GREC, P. G.; CAPELARI, M. M.; SALES-PERES, A.; SALES-PERES, S. H. C. Manifestações bucais em pacientes portadores de Diabetes Mellitus: uma revisão sistemática. **Rev Odontol UNESP**, v. 42, n.3, p. 211-220, mai/ jun, 2013.
26. SILVA, A. M.; VARGAS, A. M. D.; FERREIRA, E. F.; ABREU, M. H. N. G. A integralidade da atenção em diabéticos com doença periodontal. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n.4, p. 2197-2206, 2010.
27. ABREU, I. S.; *et al.* Diabetes mellitus: o que os periodontistas devem saber. **Revista Periodontia**, v. 24, n. 4, p. 22-28, dec, 2014.
28. ALVES, C.; BRANDÃO, M.; ANDION, J.; MENEZES, R.; CARVALHO, F. Atendimento odontológico do paciente com diabetes melito: recomendações para a prática clínica. **R. Ci. méd. biol., Salvador**, v. 5, n. 2, p. 97-110, mai./ago. 2006.
29. MADEIRO, A. T.; BANDEIRA, F. G.; FIGUEIREDO, C. R. L. V. A estreita relação entre diabetes e doença periodontal inflamatória. **Odontologia. Clín.-Científ.**, v. 4, n. 1, p. 07-12, Recife, jan/abr., 2005.

30. ALVES, C.; BRANDÃO, M.; ANDION, J.; MENEZES, R.; CARVALHO, F. Atendimento odontológico do paciente com diabetes melito: recomendações para a prática clínica. **R. Ci. méd. biol.**, v. 5, n. 2, p. 97-110, 2006.
31. FAIRWEATHER, D.; ROSE, N. R. Type 1 diabetes: virus infection or autoimmune disease? **Nat Immunol**, v. 3, n. 4, p. 338-340, 2002.
32. KUWABARA, W. M. T.; YOKOTA, C. N. F.; CURI, R.; ALBA-LOUREIRO, T. C. Obesity and Type 2 Diabetes mellitus induce lipopolysaccharide tolerance in rat neutrophils. **Scientific Reports**. 2018; 8:17534.
33. CARLSSON, S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes. **Front. Physiol**, v.10, p. 320, 2019.
34. OLIVEIRA, L. M. L.; BARBOSA, L. M. The relationship between periodontite and diabetes mellitus type ii facing the new classification of periodontal diseases: literature review. **Rev Gaúch Odontol**, v. 68, p. 1-6, 2020.
35. WHITE, S.C; PHAROAH, M. J. **Radiologia oral – Princípios e interpretação** – 7° Ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2015.
36. J. ZHENG, J.; *et al.* Diabetes Activates Periodontal Ligament Fibroblasts via NF-κB In Vivo. **Journal of Dental Research**, v. 97, n. 5, p. 580-588, 2018.
37. KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. **Histologia e Embriologia Oral: Texto\Atlas\Correlações clínicas** – 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
38. FEIO, M.; SAPETA, P. Xerostomia em cuidados paliativos. **Acta Med Port**, v.18, p.459-466, 2005.
39. SOARES, M. S. M.; *et al.* Saúde bucal e sistêmica em idosos diabéticos. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 26, n. 2, p. 51-55, 2005.
40. SOUSA, M. G. M.; COSTA, A. L. L.; RONCALLI, A. G. Clinical study of the oral manifestations and related factors in type 2 diabetics patients. **Braz J Otorhinolaryngol**, v.77, n.2, p.145-52, mar/abr 2011.
41. AITKEN-SAAVEDRA, J.; *et al.* Diversity, frequency and antifungal resistance of *Candida* species in patients with type 2 diabetes mellitus. **Acta Odontologica Scandinavica**, v. 76, n. 8, p. 580-586, 2018.
42. ROSA-GARCIA, E.; MIRAMONTES-ZAPATA, M.; SÁNCHEZ-VARGAS, L. O.; MONDRAGÓN-PADILLA, A. Oral colonisation and infection by *Candida* sp. in diabetic and non-diabetic patients with chronic kidney disease on dialysis. **Rev. Nefrologia**, v. 33, n. 6, p. 764-770, 2013.
43. CALIL, C. M.; TARZIA, O.; MARCONDES, F. K. Qual é a origem do mau hálito? **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 35, n. 3, p. 185-190, 2006.
44. DAL RIO, A. C.; NICOLA, E. M. D.; TEIXEIRA, A. R. F. Halitose: proposta de um protocolo de avaliação. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v. 73, n. 6, p. 835-842, 2007.

45. PEIXOTO, B. C.; GUIMARÃES, A. C. C.; COSTA, T. A.; FREIRE, M. R. Glossite migratória benigna: revisão da literatura. **Revista Educação e Saúde: fundamentos e desafios**, v. 1, n. 2, p. 106-120.
46. SAMPAIO, L. L. N. Fluxo salivar, ph e concentração de cálcio e magnésio na saliva e sua correlação com a saúde bucal de crianças e adolescentes com Diabetes Melito Tipo 1 [dissertação] – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2011.
47. SEVERO, C. B.; GUAZZELLI, L. S.; SEVERO, L. C. Zigomicose. **J Bras Pneumol**, v. 36, n.1, p. 134-141, 2010.
48. MENEZES, E. A.; *et al.* Frequência e atividade enzimática de *Candida* spp. na cavidade oral de pacientes diabéticos do serviço de endocrinologia de um hospital de Fortaleza-CE. **J Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 4, p. 241-244, 2007.