

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

KARLA SHANGELA DA SILVA ALVES

ESTUDO DOS NÍVEIS SALIVARES DE MIOINOSITOL E
QUIROINOSITOL EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS E PORTADORAS DE DIABETES
INFANTO-JUVENIL

Fortaleza

2012

KARLA SHANGELA DA SILVA ALVES

**ESTUDO DOS NÍVEIS SALIVARES DE MIOINOSITOL E
QUIROINOSITOL EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS E PORTADORAS DE DIABETES
INFANTO-JUVENIL**

Dissertação submetida à coordenação do curso de Pós-Graduação em Odontologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Clínica Odontológica

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cristiane Sá Roriz Fonteles.

Fortaleza

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

A479e Alves, Karla Shangela da Silva
Estudo dos níveis salivares de mioinositol e quiroinositol em crianças saudáveis e portadoras de diabetes infanto-juvenil/ Karla Shangela da Silva Alves. – 2012.
143 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Pós-Graduação em Odontologia, Fortaleza, 2012.
Área de concentração: Odontopediatria
Orientação: Profa. Dra. Cristiane Sá Roriz Fonteles
Co-orientação: Prof. Dr. Manasses Claudino Fonteles

1. Inositol 2. Saliva 3. Diabetes Mellitus Tipo I. Título.

CDD 617.645

KARLA SHANGELA DA SILVA ALVES

**ESTUDO DOS NÍVEIS SALIVARES DE MIOINOSITOL E
QUIROINOSITOL EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS E PORTADORAS DE DIABETES
INFANTO-JUVENIL**

Dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Cristiane Sá Roriz Fonteles (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Nilberto Robson Falcão do Nascimento

Universidade Estadual do Ceará

Prof.^a Dr.^a Ana Paula Negreiros Nunes

Universidade Federal do Ceará

Dedico a meus exemplos de vida Francisco José da Silva Alves e Maria José da Silva Alves que sempre me estimularam. Essas duas pessoas com muito amor, sabedoria e dedicação estiveram sempre ao meu lado me encorajando nas horas difíceis e me aplaudindo nos momentos de glória. Obrigada por serem meus pais, fonte de inspiração, apoio e ensino.

Em especial, aos meus irmãos: Kerly e Luiz Neto e ao meu noivo Giovanni que sempre me fizeram acreditar na realização deste sonho.

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, antes de tudo, antes de tudo, és Tu, Jesus....

Os meus agradecimentos não são formais. Eu não me reconheceria se os fizessem.

Agradeço a Deus por todas as coisas boas que vivi, por mais essa vitória em minha vida, pela felicidade imensurável que estou vivendo.

Aos meus Pais, obrigado por vocês existirem. Obrigado por depositarem em mim a confiança para todas as horas. Sei que vocês se orgulham por eu ter atingido mais essa etapa em minha vida. Agradeço por terem sido meus, diariamente, super-heróis, trabalhando incansavelmente para nos dar o conforto que temos e colocar comida dentro de casa, sem nunca pedir nada em troca. Mãe e Pai, os mais profundos agradecimentos pelas sábias lições de vida, estas me proporcionam a confiança necessária para realizar os meus sonhos.

Aos meus Irmãos, pela motivação, pela confiança e pela convivência feliz que sempre tivemos. A minha irmã Kerly, uma grande incentivadora do meu crescimento... Obrigada por tudo... por me ensinar a amar tanto a ciência, por cada risada ao seu lado, por cada “puxão de orelha”, pelos momentos de apoio e de transmissão de grande sabedoria. Ao meu irmão, Luiz, que mesmo mais novo, me ensina a cada dia. É exemplo de força, humildade. Obrigado por existirem!

Ao meu noivo, Giovanni, pois este trabalho sacrificou muitos momentos que poderíamos ter desfrutado juntos, mas ele soube me entender dia a dia. Fez-me rir nos momentos mais difíceis e estressantes. Foi essencial na minha vida, acompanhou, incentivou, apoiou e vibrou com todas as minhas conquistas. O melhor de tudo, sempre me cobrou para que eu continuasse e concluísse mais esta etapa de nossas vidas que estamos construindo juntos.

A minha prima-irmã, Iolanda, por sempre está presente, prestativa, sacrificando muitas vezes seu tempo para me ajudar.

Agradeço aos meus cunhados, que chegaram de uma forma inesperada, roubando meus irmãos e agora fazendo parte da minha vida e felizmente da minha família. À Mayara, um doce de garota, por me ajudar com muitas correções textuais e ao Walber, um coração de ouro, a quem confio minha irmã de olhos fechados, por sempre me ajudar com minhas

dúvidas de estatística.

A minha Orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Cristiane Sá Roriz Fonteles, que sempre acreditou e confiou em mim, por todo empenho, sabedoria, compreensão e, acima de tudo, exigência. Sou inteiramente grata por esta orientação que ultrapassa a esta dissertação, bem como o imenso carinho nos momentos de dificuldade e de dor. Pela convivência desde o tempo de iniciação científica, durante esses últimos 7 anos. Um período suficiente para estabelecer uma relação de incentivo e cooperação para o desenvolvimento dos nossos trabalhos.

Ao Prof. Dr. Manassés Claudino Fonteles, o meu reconhecido agradecimento pelos conhecimentos transmitidos, apoio na execução experimental e orientação científica prestada, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho. Agradeço, sobretudo, o privilégio de haver trabalhado em um tema para o qual tanto vem contribuindo.

À Prof^ª. Dr^ª. Cláudia Ferreira Santos, o meu reconhecido agradecimento pela sua disponibilidade, apoio e incentivo, ao longo da realização não só deste como nos demais trabalhos que desenvolvi ao longo de minha vida acadêmica, aprendi muito ao lado dela.

A minha grande amiga Thyciana Ribeiro, merecia um capítulo todo de agradecimento... Por sua preciosa contribuição, convívio, cumplicidade e conselhos em todos os momentos. Ninguém tem ideia do quanto é importante nossa amizade.

Ao Centro de Diabetes e Hipertensão, onde os voluntários foram selecionados, em especial a Dr^ª Adriana Forti, aos meus colegas dentistas que tive oportunidade de conviver Dr^ª. Lúcia, Dr. Leopoldo, Dr^ª Zenir e as auxiliares: Fátima e Marilac.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa, pois sem eles nenhuma destas páginas estaria completa.

Ao Julio, doutorando orientado pelo Prof. Benildo Sousa Cavada, do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da UFC, pela liofilização urgente de minhas amostras.

À Silvia, funcionária do Laboratório de Farmacologia Metabólica e Fisiologia Celular, pela atenção.

À coordenação, professores e funcionário da pós-graduação pelos esforços para o crescimento e a melhoria do mestrado.

À CAPES, pelo apoio financeiro.

A todos os amigos que fizeram parte da minha caminhada até aqui, Dr^a. Ana Catarina, Dr^a. Dijane, Luciano, Jorgiana e Juliana.

A todos os meus grandes amigos que dividi minhas angústias e conquistas, nunca mediram esforços em me apoiar nos momentos difíceis.

Aos meus amigos de mestrado que me fizeram aprender com discussões e conversas.

Há muito mais a quem agradecer... A todos aqueles que, embora não nomeados, me brindaram com seus inestimáveis apoios em distintos, quero agradecer a todas as pessoas que se fizeram presentes, que se preocuparam, que foram solidárias e que torceram por mim. De qualquer forma, todos os que realizam um trabalho de pesquisa sabem que não o fazem sozinhos.

O meu reconhecido e carinhoso muito obrigada!

“O que sabemos é uma gota, o que ignoramos é um oceano.”

Isaac Newton

RESUMO

A Diabetes *mellitus* é uma doença de causa múltipla, ocorrendo quando há falta de insulina ou quando a mesma não atua de forma eficaz, causando um aumento da taxa de glicose no sangue (hiperglicemia). Ainda não se sabe precisamente o mecanismo de ação da insulina, alguns trabalhos sugerem que pode ser possivelmente mediado através do fosfoglicano inositol (IPGs), cujas algumas formas foram identificadas como: mioinositol e D-quirositol. Há estudos que relacionam a redução da glicemia em indivíduos diabéticos com o aparecimento desses inosítois nas secreções corpóreas, embora ainda não haja registro de identificação dessas moléculas na composição salivar. O objetivo deste estudo foi determinar a relação salivar do mioinositol e quirositol em crianças com diabetes tipo 1 e comparar a presença e concentração dessas substâncias com um grupo de crianças saudáveis (não diabéticas). Um total de 45 (quarenta e cinco) voluntários, 25 com diabetes tipo 1 descompensados e 20 saudáveis (não diabéticos), de ambos os sexos, com idades de 3 a 12 anos, foram selecionados e convidados a participar do estudo. Amostras de saliva foram coletadas e centrifugadas. Os sobrenadantes foram separados, liofilizados e purificados. Logo em seguida, foram analisados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) para a identificação do mioinositol e quirositol. A partir dessa análise, foi observado uma menor concentração de quirositol ($p=0,001$, Kruskal- Wallis ANOVA seguido por método de Dunn's) e uma maior da concentração de mioinositol ($p=0,001$, Kruskal- Wallis ANOVA seguido por método de Dunn's) nas crianças afetadas em comparação com as crianças saudáveis. Os pacientes com diabetes tiveram a razão mio/quirositol maior que do grupo controle ($p=0,001$, Kruskal- Wallis ANOVA seguido por método de Dunn's) e apresentaram uma correlação entre sua proporção o DM1 ($p= 0,001$). O resultado desse estudo sugere que o mioinositol e o quirositol encontrado na saliva de crianças com DM1 podem influenciar no controle metabólico e desempenhar um papel de marcadores da DM1.

Palavras-chave: Mioinositol. Quirositol. Saliva. Diabetes Tipo 1.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disease of multiples causes that occurs either when the pancreas does not produce enough insulin or when the body cannot effectively use the insulin it produces, causing a rise in blood glucose levels (hyperglycemia). It is not clear the action mechanism of insulin but it has been suggested that inositol phosphoglicans, such as myoinositol and D-chiro-inositol, can be important secondary messengers in insulin signal transduction. Although there are some studies linking a reduction in blood glucose levels in diabetic patients with the presence of these inositols in body secretions, there are not reports about the presence of these molecules in salivary composition. Thus, this study aimed to determinate the myoinositol and D-chiro-inositol salivary relation in children with type 1 diabetes and to compare the presence and concentration of these molecules with healthy children (non-diabetic). It has been selected and invited 45 volunteers of both sexes aged 3-12 years, 25 with decompensate type 1 diabetes and 20 healthy children. Saliva samples were collected and centrifuged. The supernatants were separated, purified and lyophilized. The identification of myoinositol and D-chiro-inositol were carried out by means of high-performance liquid chromatography (HPLC). The results showed that children with type 1 diabetes have a lower concentration of D-chiro-inositol and a higher concentration of myoinositol than healthy children. Consequently, the myo/chiro-inositol rate was higher in type 1 diabetes children and there is a correlation between the rate and type 1 diabetes incidence. In conclusion, our data suggests that myoinositol and chiroinositol found in the saliva of children with type 1 diabetes may influence in metabolic control and plays an important role as markers of type 1 diabetes.

Key-words: Myo-inosito. Chiro-inositol. Saliva. Diabetes type 1.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ADA – American Diabetes Association

ADP – Adenosina Difosfato

AGES – Advanced Glication end Products

Akt1 – Proteína “Akt1”

ALH – Antígeno Leucocitário Humano

ATP – Adenosina Trifosfato

CAP – Adenylate Cyclase Associated Protein

CbI – Protooncogene CbI

Ceo-s – Número de Superfícies Dentárias Cariadas, Perdidas e Obturadas na Dentição Decíua

CG – Cromatografia Gasosa

DES X RE- Processo de Desmineralização e Remineralização

DM – Diabetes *Mellitus*

DM1 – Diabetes *Mellitus* Tipo 1

DM2 – Diabetes *Mellitus* Tipo 2

DP – Doença Periodontal

FID – Federação Internacional de Diabetes

G-6P – Glicose 6-Fosfato

GC – Grupo Controle

GDP – Guanosina Difosfato

GTP – Guanosina Trifosfato

GK – Rato de linhagem Goto-Kakizaki

GLUT2 – Transportador de Glicose isoforma tipo 2

GLUT4 – Transportador de Glicose isoforma tipo 4

GM1 – Glicoproteína Mucina 1

GM2 – Glicoproteína Mucina 2

HbA1C – Hemoglobina Glicada

HPLC – High-performance liquid chromatography

IADPSG – International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDF –International Diabetes Federation

IMC – Índice de Massa Corpórea

IgA – Imunoglobulina A

IgG – Imunoglobulina G

IgM – Imunoglobulina M

Ins3p – D-mioinositol 3 Fosfato

IPG – Inositol Fosfoglicano

IPV – Índice de Placa Visível

IRS – Insulin receptor substrates

ISG – Índice de Sangramento Marginal

LPO – Líquen Plano Oral

MAP – Mitogen Activated Protein

MAPK – Mitogen Activated Protein-kinase

MS – Ministério da Saúde

NADH – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo

NADPH – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato

NCHS – National Center for Health Statistics

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDK – Quinase-1-Fosfoinositideo-Dependente

PHD – Piruvato Desidrogenase Fosfato

PI – Fosfatidilinositol
PIP – Fosfato de Fosfatidilinositol Lipídio
PI3K – Fosfatidilinositol 3-Quinase
PIP3 – Fosfatidilinositol- 3,4,5-Trifosfato
PIP4 – Fosfatidilinositol 4 Fosfato
PI4SP2 – Fosfatidilinositol- 4,5 Difosfato
PKC – Proteína Quinase C
PRP – Proteína Rica em Prolina
SAB – Síndrome da Ardência Bucal
SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes
SBD-CE – Sociedade Brasileira de Diabetes no Ceará
SH2 – Homologia Src 2
TSH – Hormônio Tíreo-Estimulante
TD – Tempo de Diabetes
WHO- World Health Organization
UFC – Universidade Federal do Ceará

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Metas de Hemoglobina glicada e de níveis glicêmicos para crianças e adolescentes - Associação Americana de Diabetes, 2007.....	32
Tabela 2: Comparação clínica entre os parâmetros observados na população.....	81
Tabela 3: Frequência da placa bacteriana visível em crianças com Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 e saudáveis.....	84
Tabela 4: Frequência das manifestações bucais no gupo com DM1.....	86
Tabela 5: Comparação estatística entre as concentrações de mioinositol e quiroinositol, razão mio/quiroinositol e glicose nos grupos estudados.....	90
Tabela 6: Regressão Logística da possibilidade de ter Diabetes mellitus tipo 1 considerando todas as variáveis.....	91

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1: Comparação entre as médias dos grupos com Diabetes *mellitus* tipo 1 e saudável de A- Altura; B- Massa corpórea; C- Índice de massa corpórea e D- Volume da urina.....83
- Gráfico 2: Comparação entre as médias dos números de superfícies dentárias cariadas, perdidas e obturadas (A), Índice de placa visível (B) e Índice de sangramento marginal (C) entre os grupos com diabetes *mellitus* tipo 1 e saudável.....85
- Gráfico 3: Comparação entre as médias do fluxo salivar em ml/min e pH entre os grupos com diabetes *mellitus* tipo 1 e saudável.....87
- Gráfico 4: Comparação entre as médias de A- Concentração de mioinositol, B- Concentração de quiroinositol, C- razão mio/quiroinositol e D- Concentração de glicose entre os grupos com diabetes *mellitus* tipo 1 e saudável.....92
- Gráfico 5: Gráfico de dispersão, mostrando a relação entre as concentrações do mioinositol ao fluxo e pH salivar.....93
- Gráfico 6: Gráfico de dispersão, mostrando a relação entre as concentrações do mioinositol ao índice de placa e sangramento marginal.....93
- Gráfico 7: Relação entre as concentrações de mioinositol e quiroinositol.....94

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1: Classificação Etiológica da Diabetes segundo ADA, 1997 E OMS, 2006.....	28
Figura 1: Órgãos envolvidos nas complicações do Diabetes <i>mellitus</i>	30
Figura 2: Mapa dos novos casos de Diabetes Tipo 1 em crianças de 0 a 14 anos de idade no ano de 2011.....	34
Figura 3: Mecanismo de regulação da glicose.....	44
Figura 4: Esteroisômeros inositóis.....	51
Figura 5: Estrutura química do quiroinositol e mioinositol. O mioinositol e o quiroinositol são epímeros, pois diferem somente na configuração do grupo OH no C1.....	52
Figura 6: Conversão da D-glicose-6-fosfato para mioinositol-1-fosfato por ciclização. Mioinositol-1-fosfato é desfosforilado para mioinositol que é convertido por epimerização da hidroxila do carbono 3 para quiroinositol.....	53
Figura 7: Plano de simetria do mioinositol.....	53
Figura 8: Estruturas do mioinositol, D-e L- quiroinositol. O mioinositol é epimerizado na posição 1 para formas L- quiroinositol e na posição 3 para formas D- quiroinositol.....	54

Figura 9: Cromatograma demonstrativo do pico do padrão de glicose.....88

Figura 10: Cromatograma representativo dos picos dos padrões de quiroinositol e mioinositol.....88

Figura 11: Cromatograma representativo dos pacientes com diabetes tipo 1.....90

Figura 12: Cromatograma representativo dos pacientes saudáveis.....90

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	21
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	25
2.1	Histórico da Diabetes <i>mellitus</i>	25
2.2	Diabetes <i>mellitus</i>	26
2.2.1	Sinais, Sintomas e Complicações.....	28
2.2.2	Diagnóstico.....	31
2.2.3	Epidemiologia.....	33
2.2.4	Tipos.....	35
2.3	Doenças Orais e Diabetes.....	37
2.3.1	Doença periodontal.....	38
2.3.2	Cárie Dental.....	39
2.3.3	Doença e lesões na mucosa oral.....	40
2.3.4	Infecções Orais.....	41
2.3.4.1	Infecções Fúngicas.....	41
2.3.4.2	Infecções Bacterianas.....	42
2.3.5	Retardo na cicatrização oral.....	42
2.3.6	Transtornos neuro-sensoriais.....	42
2.3.7	Alterações do paladar.....	43
2.4	Fisiopatologia.....	44
2.5	Insulina.....	46
2.5.1	Sinalização da insulina.....	47
2.6	Inositóis	49
2.7	Saliva.....	56

2.7.1	Função e Propriedade da saliva.....	58
2.7.1.1	Papel digestivo e excretor.....	59
2.7.1.2	Lubrificação	59
2.7.1.3	Diluição e Limpeza.....	60
2.7.1.4	Proteção.....	60
2.7.1.5	Neutralização e capacidade tampão.....	60
2.7.1.6	Formação da película e da placa dental.....	61
2.7.2	Composição.....	62
2.7.2.1	Componentes inorgânicos.....	62
2.7.2.2	Componentes orgânicos.....	63
2.7.2.3	Carboidratos na saliva.....	65
2.7.3	Fatores que interferem na secreção salivar.....	65
2.7.3.1	Fluxo salivar.....	65
2.7.3.2	Duração do estímulo.....	66
2.7.3.3	Contribuição da glândula.....	66
2.7.3.4	Ritmo circadiano.....	66
2.7.3.5	Dieta.....	67
2.7.3.6	Associação dos componetes salivares com doenças.....	67
2.8	Saliva e Diabetes.....	68
3	OBJETIVOS	70
3.1	Objetivo Geral.....	70
3.2	Objetivos específicos.....	70
4	MATERIAS E MÉTODOS.....	71
4.1	Desenho do Estudo.....	71
4.2	População.....	71
4.3	Seleção da Amostra.....	71

4.3.1	Critérios de inclusão.....	71
4.3.2	Critérios de exclusão.....	72
4.4	Entrada do voluntário no estudo.....	72
4.5	Coleta de Dados.....	73
4.5.1	Anamnese.....	73
4.5.2	Exame dentário.....	73
4.5.3	Exame periodontal.....	74
4.5.4	Coleta do material.....	76
4.6	Transporte e armazenamento das amostras.....	77
4.7	Mensuração do Fluxo.....	77
4.8	Mensuração do pH da saliva.....	77
4.9	Coleta urina.....	77
4.10	Análise do inositol.....	78
4.10.1	Preparação das amostras.....	78
4.10.1.1	Desproteinação da amostra.....	78
4.10.2	Purificação das amostras.....	78
4.10.3	Padrão utilizado.....	79
4.11	Análise Mioinositol e Quiroinositol.....	79
4.11.1	Preparo da solução eluente.....	79
4.11.2	Cromatografia líquida de alta eficiência.....	79
4.11.2.1	Equipamento.....	79
4.11.2.2	Processamento da amostra.....	80
4.12	Análise estatística.....	80
5	RESULTADOS.....	81
5.1	População.....	82
5.2	Doenças Orais.....	82

5.2.1	Cárie.....	82
5.2.2	Doença periodontal.....	84
5.2.3	Manifestações bucais.....	85
5.3	Fluxo salivar.....	86
5.4	pH.....	86
5.5	Análise da glicose	87
5.6	Análise mioinositol e quiroinositol.....	88
6	DISCUSSÃO.....	94
7	CONCLUSÃO.....	106
	REFERÊNCIAS.....	107
	APÊNDICES.....	137

1 INTRODUÇÃO

Diabetes *mellitus* (DM) resulta da ausência ou da ineficiência relativa da insulina, causada tanto pela sua baixa produção no pâncreas, como pela falta de resposta dos tecidos periféricos a esse hormônio (FAULCONBRIDGE, 1981). A doença associa-se frequentemente com hiperglicemia devido a uma perturbação nos níveis entre a glicose e a insulina no sangue. Esse hormônio atua, fundamentalmente, na regulação do metabolismo dos carboidratos e, quando escasso, ocasiona uma diminuição na entrada de glicose sanguínea nos tecido, que provoca um conseqüente aumento do seu nível no sangue, caracterizando o quadro de DM.

Evidências demonstram que a diabetes é uma condição cuja prevalência e que tem aumentado nas últimas décadas (SRIDHAR, 2003). Cerca de 366 milhões de pessoas no mundo vivem com diabetes, número que representa quase 6,6% da população mundial. No Brasil, o último Censo Nacional de Diabetes foi realizado há 18 anos e, por isso, para a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), hoje, não há estatísticas reais sobre a diabetes, mas segundo a Federação Internacional de Diabetes (FID) a prevalência da diabetes no Brasil é de 6%.

O DM é classificado em tipo 1 ou tipo 2. No Diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), o organismo produz uma reação auto-imune que destrói progressivamente as células do pâncreas, responsáveis pela produção de insulina e, por essa razão, o paciente é sempre dependente da mesma e de um programa alimentar balanceado (VERNILLO, 2001). Já o Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é caracterizado por resistência à insulina e pela diminuição da sua secreção, ocorrendo na maioria dos casos como resultado da progressiva disfunção das células β -pancreáticas que perturba o metabolismo normal da glicose (WOO *et al.*,2010).

O DM1 é o distúrbio endócrino-metabólico mais frequente na infância e na adolescência, e apresenta incidência crescente com alta morbimortalidade e perda da qualidade de vida de seus portadores (BARKER, 2004). Sua incidência tem aumentado em países desenvolvidos desde a década de 50 até os dias atuais, com previsão recente alarmante, a mesma dobrará em crianças com idade inferior a cinco anos até 2020 (PATTERSON *et al.*, 2009). De acordo com FID, estima-se que anualmente cerca de 76.000 crianças menores de 15 anos em todo o mundo desenvolvem diabetes tipo 1.

A consequência da insuficiência de insulina é a tendência ao surgimento de

doenças com complicações crônicas, como doença cardiovascular prematura, retinopatia, neuropatia e nefropatia. Quando o tratamento contra a diabetes não é administrado, ocasiona danos graves a órgãos, levando gradualmente à morte (JONES, 1999).

A insulina é um hormônio essencial para a manutenção da homeostase da glicose e do crescimento e diferenciação celular. Esse hormônio é secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas em resposta ao aumento da glicose e dos aminoácidos após as refeições. A insulina regula a homeostase de glicose em vários níveis, reduzindo a produção hepática de glicose (via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise) e aumentando a captação periférica de glicose, principalmente nos tecidos muscular e adiposo. A insulina também estimula a lipogênese no fígado e nos adipócitos e reduz lipólise, bem como aumenta a síntese e inibe a degradação protéica (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002).

A ação da insulina na célula inicia-se pela sua ligação ao receptor específico de membrana plasmática. Esse receptor foi descoberto em 1971 por Roth e colaboradores (FREYCHET; ROTH; NEVILLE, 1971) e está presente em praticamente todos os tecidos dos mamíferos, mas suas concentrações variam desde 40 receptores nos eritrócitos circulantes até mais de 200.000 nas células adiposas e hepáticas. O receptor de insulina é uma glicoproteína heterotetramérica constituída por 2 subunidades α e duas subunidades β , unidas por ligações dissulfeto (KAHN, 1985). A subunidade α é inteiramente extracelular e contém o sítio de ligação da insulina. A subunidade β é uma proteína transmembrana responsável pela transmissão do sinal e por possuir atividade tirosina quinase (KASUG; KARLSSON; KAHN, 1982). O ATP age como doador de fosfatos e a fosforilação ocorre em resíduos tirosina. O mecanismo molecular da ação da insulina depende da remoção do efeito inibitório da subunidade α sobre a atividade da subunidade β do seu receptor.

A insulina induz a autofosforilação do receptor, aumentando a sua capacidade de fosforilar um ou mais substratos protéicos intracelulares. A fosforilação de seus substratos dá início a uma série de eventos incluindo a cascata de reações de fosforilação e defosforilação que regula os seus efeitos metabólicos e de crescimento (SUN *et al.*, 1991; WHITE, 1997).

Trabalhos sugerem que algumas ações da insulina podem ser mediadas através do inositol fosfoglicano (IFGs), que são moléculas liberadas a partir de membranas celulares. Esses mediadores putativos foram hidrolisados e analisados quimicamente, observando-se a existência de dois tipos de IFGs: O IFG tipo A composto de mioinositol, o inositol mais

comum entre mamíferos (LANER, 1988) e glicosamina; e o IFG tipo P, composto D-quirositol e galactosamina (FONTELES; HUANG; LARNER, 1996).

O inositol é um poliálcool cíclico contendo um anel de seis átomos de carbono e seis grupos OH (cicloexanopoliol), sendo um importante constituinte celular, estando envolvido em diferentes processos bioquímicos. O papel fisiológico do inositol está relacionado à sua presença no fosfatidilinositol e, portanto, à função dos fosfolípidos nas membranas celulares. Suas funções incluem a mediação de respostas celulares a estímulos externos, transmissões nervosas e regulação da atividade enzimática. Através de seu papel na síntese de fosfolípidos, a qual afeta a função das lipoproteínas, ele exerce atividade lipotrópica. Os inosóis podem ser arranjados em nove estereoisômeros: *scilo*, *mio*, *neo*, *epi*, D e L *quiro*, *cis*, *muco* e *allo*, sendo suas formas principais o mioinositol e o D-quirositol.

O mioinositol é encontrado em maior quantidade no corpo, como um componente dos fosfolípidos, está concentrado no cérebro e fluido cérebro espinhal, mas também é encontrado no esqueleto, músculos cardíacos e outros tecidos. O nível de inositol livre é especialmente elevado em todos os órgãos do trato reprodutivo masculino, particularmente no sêmem. É convertido a partir da glicose e sendo posteriormente transformado em quirositol pela ação da insulina em tecidos sensíveis à insulina (músculo, fígado, tecido adiposo, etc) (LARNER, 2002). Portanto, o nível de quirositol nesses tecidos pode ser utilizado para biomarcadores da ação da insulina.

Kennington *et al* em 1990 observou uma redução na excreção urinária do D-quirositol de uma população com diabetes comparada a controles saudáveis. Estudos também reportaram que o mioinositol, D-quirositol geram rapidamente, a partir de lípidios e/ ou proteínas precursoras da resposta à insulina, um efeito atrativo à insulina *in vitro* e *in vivo* (ORTMEYER *et al.*, 1993; CRAIG *et al.*, 1994), que diminuem os níveis da glicemia e da triglicedemia (NASCIMENTO *et al.*, 2006).

A saliva é um líquido aquoso, produzido pelas glândulas salivares localizadas na região da boca ou proximidades, com drenagem para a cavidade oral. Todas essas glândulas são órgãos de situação bilateral e contém uma multiplicidade de substâncias, principalmente proteínas ou glicoproteínas (BRADWAY; LEVINE, 1991). Ela é responsável pela manutenção da homeostase da cavidade bucal (MANDEL, 1989) e pelas diversas funções no indivíduo que preservam a saúde oral e protege os dentes.

A saliva é composta por água, substâncias inorgânicas (cloreto, brometo, bicarbonato, fosfato, iodeto, fluoretos, sódio, potássio e cálcio) e por substâncias orgânicas com proteínas estruturais (mucina, estaterrina, aglutininas, lactoferrina, gustina e sialina), enzimáticas (amilase, fosfatase ácida, estearase, lisozima, peroxidase, anidrase carbônica e calicreína) e imunológicas (imunoglobulinas, IgA salivar ou imunoglobulinas secretoras : SigA) (THYLSTRUP,1995).

A saliva é o “espelho do corpo”, pois reflete o estado geral da saúde do corpo no que se refere aos níveis dos fluidos corporais das substâncias naturais e uma ampla variedade de moléculas introduzidas com finalidades terapêuticas. Refletem os estados emocional, hormonal, imunológico e neurológico e ainda, as influências nutricionais e metabólicas (MANDEL, 1990). Muitas substâncias encontradas no sangue periférico também são encontradas na saliva, embora na saliva as concentrações sejam geralmente mais baixas que no sangue (MILLER, 1994). O fluido salivar pode oferecer uma alternativa ao plasma e à urina, como matriz de análise para o diagnóstico e controle de diversas doenças sistêmicas. A análise da saliva com finalidades diagnósticas se fundamenta na possível correlação entre os constituintes salivares e os parâmetros bioquímicos tradicionais, principalmente do plasma (WONG, 2006).

Ainda não existe forma conhecida de prevenção contra a DM1, embora existam, na literatura, relato que enfatiza a relação entre diabetes *mellitus* e alterações nos níveis de excreção de mioinositol e quiroinositol encontrados nos músculos, fígado, urina e soro (KENNINGTON et al., 1990), apenas um pequeno universo desses dados buscou estudar a relação do mioinositol e quiroinositol em indivíduos com diabetes tipo 1. Tendo em vista que a razão mio/quiroinositol diminuída pode ser um marcador de severidade do diabetes (ASPLIN; GALASKO; LARNER, 1993), ainda não se tem conhecimento de biomarcadores salivares para uso diagnóstico em quadros de diabetes. Entretanto, o grande desafio no conhecimento da significância funcional e valor diagnóstico da saliva humana dependerão primordialmente da habilidade em se estabelecer sua composição em pacientes sadios e portadores de patologias específicas. Nenhum estudo avaliou a presença do mioinositol e quiroinositol na saliva, permanecendo por ser esclarecido se existem essas moléculas na saliva e se há relação com a presença e a severidade da doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Histórico diabetes *Mellitus*

Existem relatos dos sintomas do diabetes *mellitus* até antes de Cristo, mas somente no século II recebeu o nome de "diabetes", que em grego significa "sifão". Aretu da Capadocia utilizou esse termo referindo-se ao sintoma mais característico da doença que é a eliminação exagerada de água pelos rins (poliúria). Galeno no século II, também estudou a doença e descreveu a incapacidade dos rins em reter água como deveriam (DOBSON, 1776). Nos séculos posteriores não foi encontrado nenhuma referência desta enfermidade nos escritos médicos. Apenas no século XI, Avicena a descreve com precisão em seu famoso Canon da Medicina. (NABIPOUR, 2003).

Thomas Willis em 1679 estudou detalhadamente o diabetes fazendo uma descrição completa, em que desde então sua sintomatologia foi reconhecida como uma entidade clínica. Além disso, referiu-se também ao sabor doce da urina, dando-lhe o nome de diabetes *mellitus* (sabor de mel) (OLIVEIRA, 2006). Dopson (1776) identificou a presença de glicose na urina. A partir dessa observação a diabetes foi classificada de duas formas: diabetes *mellitus* (ou verdadeira), e insípida para os portadores que não apresentavam a urina doce. O inglês John Rollo relacionou o diabetes a uma causa gástrica e observou um melhora nos pacientes submetidos a uma dieta rica em proteínas e gorduras e limitado em hidratos de carbono (LAÍN ENTRALGO, 2004).

Claude Bernard realizou os primeiros experimentos relacionados com o metabolismo dos glicídios. Em 1848, descobriu o glicogênio hepático e iniciou a utilização do termo "secreção interna". Nesse mesmo período, conseguiu demonstrar com seus experimentos o aparecimento de glicose na urina estimulando os centros bulbares. Bouchardat (1875) relacionou obesidade e vida sedentária à origem do diabetes e propôs um tratamento dietético com restrição dos glicídios e com uma dieta de baixo valor calórico (BOUCHARDAT, 1875 apud TURNES, 2007). Paul Langerhans em 1869 descreveu as ilhotas de Langerhans. Banting e Best em 1921 conseguiram isolar o hormônio produzido pelas células pancreáticas, a insulina, e demonstraram seu efeito hipoglicêmico (BLISS, 2001). Esta descoberta transformou a medicina e a vida dos portadores de diabetes.

2.2 Diabetes *Mellitus*

Diabetes é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia (altos níveis de glicose no sangue) resultantes de defeitos na secreção e/ou ação da insulina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010). A hiperglicemia crônica do diabetes está associada a danos de longo prazo, disfunção e desordens especialmente nos olhos, rins, nervos, coração, e vasos sanguíneos. A alta morbimortalidade dos portadores de diabetes *mellitus* está relacionada à dependência de suas complicações crônicas, as quais ocorrem em vários tecidos, envolvendo a micro e a macrovasculatura. Essa doença contribui para a maioria dos casos de doença renal terminal no mundo ocidental, tornando-se também a principal causa de cegueira adquirida e de amputações não traumáticas dos membros inferiores (AFFONSO, 2003).

Apesar de não ter cura, existe tratamento que melhora a qualidade de vida dos portadores de DM, essas pessoas têm uma necessidade contínua de cuidados preventivos e de tratamentos hospitalar. Estes baseiam-se em dieta, atividade física e insulino terapia e/ou uso de hipoglicêmicos, todos estes tem objetivo o controle glicêmico, com a diminuição da hemoglobina glicada e máxima prevenção de complicações agudas e crônicas, mantendo o crescimento e desenvolvimento normal em crianças e a sua segurança quanto a não ocorrência de hipoglicemia severa (ADA, 1996).

A alimentação deve ser individualizada de acordo com as necessidades calóricas diárias, atividade física e hábitos alimentares. Quanto ao teor dos carboidratos na dieta, recomenda-se de 50 a 60% do total de calorias. Deve ser incentivado o consumo de alimentos ricos em fibras, 20 a 35g por dia, as quais estão presentes nos legumes, raízes e tubérculo. As fibras agem retardando o esvaziamento gástrico, diminuindo a absorção intestinal de glicose e os níveis de LDL-colesterol, além de facilitar o trânsito intestinal. O teor de proteínas deve ser entre 10 e 20% do total das calorias, uma vez que a dieta rica em proteínas e a hiperglicemia pode aumentar a taxa de filtração glomerular. O teor de gorduras deve ser menor que 30% do total de calorias da dieta, evitando-se as gorduras saturadas. A ingestão de colesterol deve ser menor que 300mg por dia. Recomenda-se 10% de gordura poli-insaturada (óleo de soja, milho, arroz) e 10% de gordura mono-insaturada (óleo de oliva, canola etc) e 10% ou menos de gordura saturada (ADA, 2000).

O exercício físico melhora a sensibilidade à insulina, diminui a hiperinsulinemia, aumenta a captação muscular de glicose, melhora o perfil lipídico e a hipertensão arterial, além da sensação de bem-estar físico e psíquico decorrente. Deve ser feita cuidadosa avaliação quanto à presença de complicações macro e microvasculares no DM, para definir os tipos de exercícios mais apropriados, se neuropatia, nefropatia e/ou retinopatia estiverem presentes (ADA, 2000).

O uso de hipoglicêmicos orais é indicado quando a dieta e o aumento da atividade física não forem capazes de obter um bom controle (PAN *et al.*, 1997). Estes hipoglicemiantes orais atuam por diferentes mecanismos de ação: aumentando o suprimento insulínico, os chamados secretagogos de insulina (sulfoniluréias, análogos da meglitinida e derivados da D-fenilalanina), atuam também aumentando da ação insulínica, também conhecidos como sensibilizadores da insulina (biguanidas como a metformina, tiazolidinedionas) e inibindo a absorção rápida de carboidratos, pois atuam retardando a sua absorção (inibidores da α -glicosidase). Os inibidores da DPP-4, tais como a sitagliptina, melhoram a ação das incretinas, hormônios que atuam de modo fisiológico para manter os níveis normais de açúcar no sangue. As incretinas estimulam a produção de insulina pelo pâncreas, e, diminuem a produção de glicose pelo fígado (LECHLEITNER *et al.*, 2011).

A indicação da insulina no tratamento reserva-se para diabéticos sintomáticos, com hiperglicemia severa, com cetonemia ou cetonúria, mesmo recém-diagnosticados, ou para diabéticos que não respondam ao tratamento com dieta, exercício e/ou hipoglicemiante oral, anti-hiperglicemiante ou sensibilizadores da ação de insulina (BERGER; JÖRGEN; MÜHLHAUSER, 1999).

Existem vários processos patogênicos que podem estar envolvidos no desenvolvimento de diabetes, esses vão desde destruição auto-imune das células do pâncreas gerando deficiência de insulina a alterações na base do metabolismo de carboidratos, gorduras, proteínas do qual provoca uma ação deficiente da insulina nos tecidos-alvo (ECDCD, 1997). A nova classificação DM foi redefinida pela ADA em 1997 e pela Organização Mundial de Saúde em 2006. Dependendo da causa (GROSS *et al.*, 2002), o DM pode ser classificado em quatro categorias : tipo I (DM1), tipo II (DM2), outros tipos e diabetes gestacional (quadro 1).

Quadro 1. Classificação Etiológica da Diabetes segundo ADA, 1997 E OMS,2006

<p>1. DIABETES MELLITUS TIPO I</p> <p>(Destruição das células beta, usualmente levando a deficiência completa de insulina.)</p> <p>1.1 Autoimune</p> <p>1.2 Idiopática</p>
<hr/> <p>2. DIABETES MELLITUS TIPO II</p> <p>(Diminuição de secreção e resistência à insulina.)</p>
<hr/> <p>3. OUTROS TIPOS</p> <p>3.1 Defeitos genéticos da função da célula β</p> <p>3.2 Defeitos genéticos da ação da insulina</p> <p>3.3 Doenças do pâncreas exócrino</p> <p>3.4 Endocrinopatias</p> <p>3.5 Indução por drogas ou produtos químicos</p> <p>3.6 Infecções</p> <p>3.7 Formas incomuns de diabetes imuno-mediado</p>
<hr/> <p>4. DIABETES GESTACIONAL</p> <hr/> <p>Adaptado de: Associação Americana de Diabetes, 1997.</p>

2.2.1 Sinais, Sintomas e Complicações

Os sintomas da diabetes incluem poliúria (aumento do volume urinário), polidipsia (sede e aumento da ingestão de líquido) e polifagia (apetite aumentado). Podem apresentar outros sintomas como: perda de peso e visão turva. A hiperglicemia crônica pode comprometer o crescimento e aumentar a susceptibilidade a certas infecções. Na diabetes aguda descontrolada, as consequências podem ser fatais, pois geram a hiperglicemia com cetoacidose ou a síndrome hiperosmolar não cetótica.

Quando a hiperglicemia excede o limite renal (200mg/dL), ocorre a glicosúria (excesso de glicose na urina). A glicosúria excessiva induz uma diurese osmótica com poliúria

(passagem de grande volume de urina) que resulta na perda de água e eletrólitos. O aumento da produção urinária juntamente com a hiperosmolaridade vascular tende a esvaziar as reservas de líquidos. Osmorreceptores no centro da sede no cérebro percebem a perda de líquido, resultando em polidipsia (sede excessiva). A falta de uso da glicose pelas células insulino-dependentes resulta em células com “fome” de glicose, fazendo o paciente frequentemente aumentar a ingestão de comida (polifagia), mas, em muitos casos, ainda perde peso (STEWART, 2004).

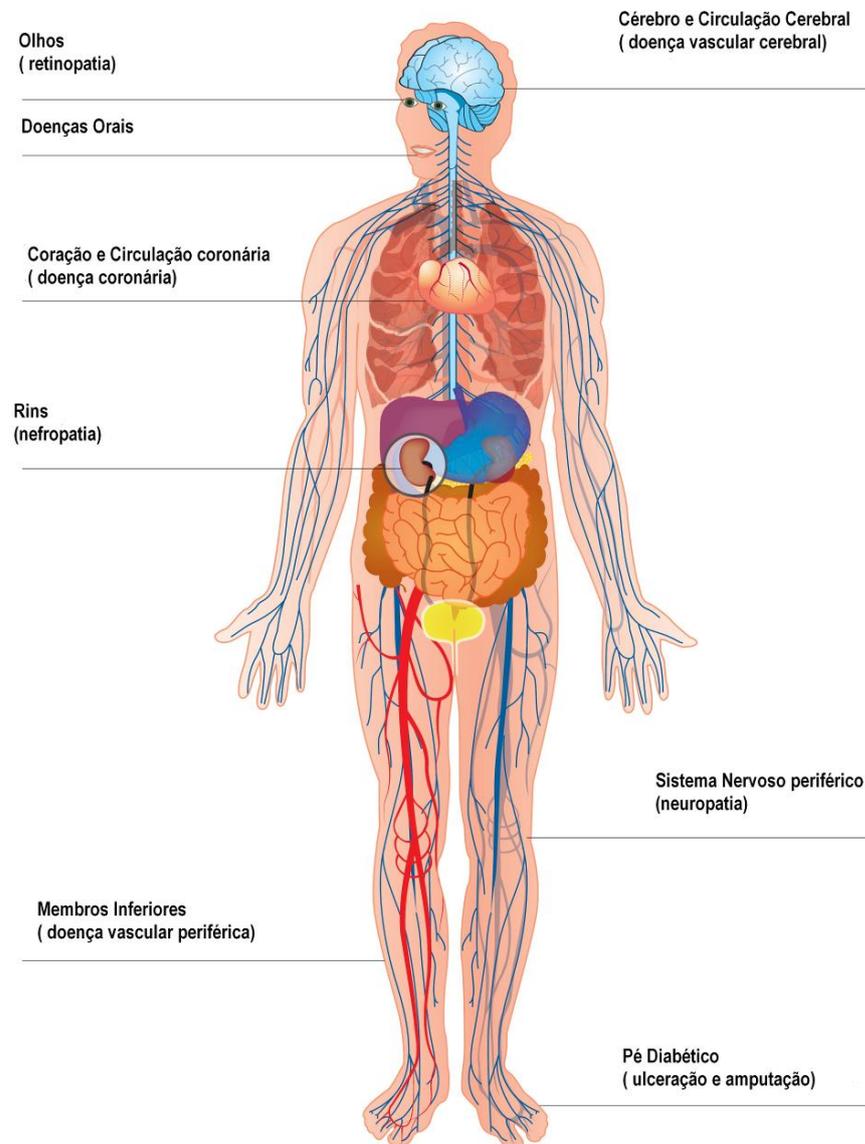
A combinação da diminuição dos níveis de insulina sérica e o aumento das concentrações dos hormônios contra reguladores (glucagon, adrenalina e cortisol) resultam em um estado catabólico acelerado, com aumento da glicose produzida pelo fígado e rim (via glicogenólise e gliconeogênese) e a utilização da glicose periférica, resultando em hiperglicemia e hiperosmolaridade, no aumento da lipólise e cetogênese, causando cetonemia e acidose metabólica (WOLFS-DORF *et al.*, 2009). A hiperglicemia crônica está associada a dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos (GROSS *et al.*, 2002) (Figura 1).

As doenças cardiovasculares são as causas mais comuns de morte em pessoas com diabetes. Os tipos de doenças que afetam os diabéticos são: o infarto, angina, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca congestiva. (HORRI *et al.*, 2011).

Doenças renais são causadas por danos aos pequenos vasos sanguíneos, que diminuem ou extinguem completamente a função renal. Essa é uma das principais causas de doença renal crônica em portadores de DM (SALGADO *et al.*, 2010).

A maioria das pessoas com diabetes desenvolverá algum tipo de doença ocular (retinopatia), que pode prejudicar a visão e até causar a cegueira. A rede de vasos sanguíneos que supre a retina pode ser bloqueada ou danificada, levando à perda de visão permanente (ROMERO-AROCA, 2010).

Figura 1: Órgãos envolvidos nas complicações da Diabetes *mellitus*.



Fonte: Adaptado de <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/what-is-diabetes>

Níveis glicêmicos elevados associadas à pressão arterial alta na diabetes causam danos aos nervos (neuropatia), as áreas mais afetadas são as extremidades, e em particular os pés. Lesões nervosas nessas áreas são chamadas de neuropatia periférica, podem levar o paciente a ter formigamento e perda de sensibilidade (EDWARDS, 2008). Este último é particularmente importante, pois permite que os ferimentos passem despercebidos, levando a infecções graves, pés diabéticos e amputações.

Complicações bucais podem incluir gengivite, doença periodontal, disfunção da glândula salivar e xerostomia, suscetibilidade para infecções bucais, síndrome de ardência bucal e alteração do paladar (SELWITZ; PIHLSTROM, 2003; MOORE; ZGIBOR; DASANAYAKE, 2003). As complicações são normalmente mais severas em pacientes com diabetes do tipo 1 (VERNILLO, 2003).

2.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico deve ser feito cedo para prevenir doenças cardiovasculares e outras complicações metabólicas. Atualmente é realizado o exame sanguíneo para determinação dos níveis plasmáticos de glicose em jejum ou após a injeção de glicose (HARBUWONO, 2011). Sendo considerado, segundo os critérios da ADA, o paciente com diabetes quando apresenta exame com nível plasmático de glicose em jejum de pelo menos 8h, maior ou igual a 126 mg/dL (7,0 mmol/L), nível plasmático de glicose maior ou igual a 200 mg/dL ou 11,1 mmol/L duas horas após ingerir uma dose de 75g de glicose anidra, ou então, nível plasmático de glicose aleatória ou acima de 200 mg/dL (11,1 mmol/L) são associados a sinais e sintomas típicos de diabetes.

A medida da hemoglobina glicada (HbA1C) não apresenta precisão diagnóstica e não deve ser utilizada para o diagnóstico de diabetes (GROSS *et al.*, 2002), apenas serve de parâmetro para o controle da doença. Os estudos têm demonstrado que valores altos de HbA1C não está relacionada à presença de diabetes, mas sim ao fato de que um resultado “normal” não exclui a doença (KHUU *et al.*, 1999; ROBERTS *et al.*, 1999.). Em outras palavras, a utilização da HbA1C no rastreio ou no diagnóstico do diabetes seria uma opção diagnóstica com especificidade, porém, sem sensibilidade. Além disso, em 1997, a Associação Americana de Diabetes propôs que os critérios diagnósticos fossem fundamentados principalmente na medida da glicose plasmática em jejum. Os níveis de HbA1C ainda não foram validados para o propósito de diagnóstico dessa condição. Na prática, os valores normais de referência vão de 4 a 6%. Níveis de HbA1C acima de 7% estão associados a um risco progressivamente maior de complicações crônicas. Por isso, o conceito atual de tratamento do diabetes define a meta de 7% (ADA, 2007).

Para o diagnóstico do diabetes em crianças que não apresentam um quadro característico de descompensação metabólica com poliúria, polidipsia e emagrecimento ou de

cetoacidose diabética, são adotados os mesmos critérios diagnósticos empregados para os adultos (BRY *et al.*, 2001). Com o aumento da prevalência do diabetes nos jovens, o bom controle da glicemia é importante. A Associação Americana de Diabetes estabelece metas de HbA1C e níveis glicêmicos (Tabela 2) em crianças, relativo a risco e vulnerabilidade a hipoglicemia.

Tabela 1: Metas de Hemoglobina glicada e de níveis glicêmicos para crianças e adolescentes – Associação Americana de Diabetes, 2007.

Metas de glicemia mg/Dl				
Idades (Anos)	Metas de HbA1C (%)	Pré-Prandial	Ao deitar	Comentários
0-6	Entre 7,5 e 8,5	100 – 180	110 – 200	Alto risco e alta vulnerabilidade a hipoglicemias.
6-12	< 8	90 – 180	100 – 180	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de hipoglicemia e risco relativamente baixo de complicações antes da puberdade.
13-19	< 7,5	90 – 130	90 – 150	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de hipoglicemia grave; • Problemas psicológicos e de desenvolvimento; • Meta de < 7% é razoável se puder ser atingida sem risco de hipoglicemias importantes.

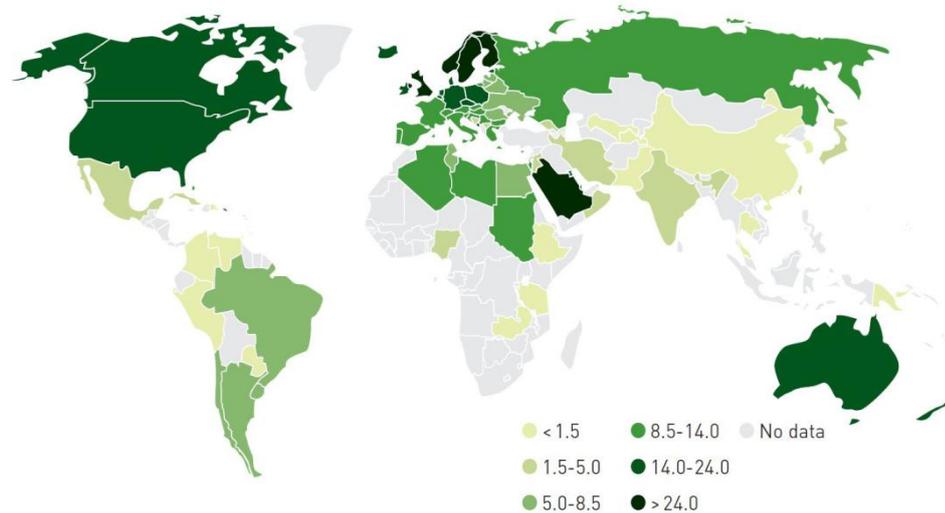
2.2.3 Epidemiologia

O diabetes *mellitus* há muito tempo foi reconhecido como um problema de saúde pública em vários países do mundo (HAMMAN, 1983; HARRIS *et al.*, 1987). Atualmente é uma das doenças mais comuns no mundo atingindo cerca de 366 milhões de pessoas e outras 280 milhões possuem alto risco de desenvolvimento (FID 2011). A Organização Mundial de Saúde (2006) considera como uma epidemia global, seus dados revelam que em 2004 faleceram 3,4 milhões de pessoas, em que mais de 80% dessas mortes foram nos países em desenvolvimento, quase a metade eram pessoas de menos de 70 anos, da qual 55% eram mulheres. A OMS prevê que essas mortes multipliquem entre 2005 e 2030.

A incidência de diabetes tipo 1 entre as crianças está aumentando, pelo menos naquelas com idade inferior a 15 anos. Estima-se que existam mundialmente 490,1 milhões de crianças de 0 a 14 anos de idades com DM1 em 2011 e todo ano 77,8 novos casos são diagnosticados. (FID, 2011).

As evidências mostram que a incidência de novos casos é maior em alguns países da América do Norte e do Leste Europeu. No Brasil, evidencia-se em torno de 5,0 a 8,5 milhões de novos casos de crianças com DM1, porém há pouca confiabilidade nesses dados devido aos escassos estudos epidemiológicos. (Figura 2).

Figura 2: Mapa dos novos casos de Diabetes Tipo1 em crianças de 0 a 14 anos de idade no ano de 2011.



Fonte: <http://www.idf.org/sites/default/files/da5/Map%202.5%20New%20cases%20of%20type%201%20diabetes>

Considerando-se os dados obtidos pelo Censo realizado em 1986 e 1988 pelo Ministério da Saúde (MS) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), observou-se a prevalência de 7,6% de brasileiros na faixa etária de 30 a 69 anos e 7,8% para pré-diabetes (MALERBI; FRANCO, 1992). Contudo, pesquisas mais recentes colocam essa prevalência variando entre 15 e 20% (PASSOS *et al.*, 2005; PICCINI *et al.*, 2006; LIMA-COSTA; LOIOLA FILHO; MATOS, 2007). Não existe um dado que indique a verdadeira dimensão do número de portadores de diabetes no Brasil. As autoridades de saúde estimam que cerca de 5 milhões de pessoas, diagnosticados e não diagnosticados, são portadores de diabetes no Brasil.

Dados divulgados pelo Ministério da Saúde (MS), através da Secretária de Atenção à Saúde, em um estudo de rastreamento de diabetes e hipertensão realizado em 2001, contabilizaram 11 milhões de brasileiros portadores de diabetes, o órgão estima também que 11% dessa população estão acima de 40 anos. Na "Campanha Nacional de Detecção de Diabetes" houve a participação de 22,1 milhões de pessoas com DM e foram encontrados 346 mil novos casos. Da população brasileira com DM, 5% a 10% apresentam DM do tipo 1, com pouca ou nenhuma capacidade de secreção de insulina.

No Ceará, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e da Sociedade Brasileira de Diabetes no Ceará (SBD-CE) estimam que 380 mil pessoas tenham diabetes, sendo que 115 mil estão em Fortaleza.

2.2.4 Tipos

Depois que é diagnosticado o paciente com diabetes, atribui-se um tipo de diabetes, esta classificação depende da circunstância presente no momento do diagnóstico, em que muitos indivíduos diabéticos não cabem facilmente em uma única classe.

- Tipo 1

Também chamada insulino dependente, infanto-juvenil. A diabetes *melittus* tipo 1 (DM1) é uma das doenças endócrinas mais sérias da infância e adolescência (BENSCH, 2003), representando cerca de 10% dos casos de diabetes (MOORE *et al.*, 2001). Essa doença ocorre pela destruição progressiva das células- β pancreáticas produtoras de insulina devido a um processo autoimune (MOORE *et al.*, 2001). A insulina é um hormônio que atua fundamentalmente na regulação do metabolismo dos carboidratos e sua ausência resulta na diminuição da entrada de glicose nos tecidos e, conseqüentemente, aumento do seu nível no sangue (hiperglicemia), caracterizando o quadro de DM1 (FAULCONBRIDGE *et al.*, 1981).

A incapacidade de reabsorção de todo esse excesso de glicose pelos rins resulta na eliminação de glicose pela urina (glicosúria), que desencadeia o aumento do volume urinário (poliúria), a ser compensada pelo aumento da ingestão de líquidos (polidipsia). Além disso, como a glicose não consegue entrar na célula, provoca perda de peso e, dessa forma, um aumento da fome (polifagia) (LALLA *et al.*, 2006) Assim, esses pacientes são geralmente magros e estão propensos, se não tratados, à cetoacidose. Essa condição é caracterizada pelo aumento no número de corpos cetônicos no sangue, que leva a uma acidose metabólica, provocando desidratação ou poliúria (LAUDA; SILVEIRA; GUIMARÃES, 1998).

A taxa de destruição das células é muito variável, sendo rápida em alguns indivíduos (principalmente crianças) e lento em outros (principalmente adultos). Alguns pacientes, em especial crianças e adolescentes, podem apresentar cetoacidose como a primeira manifestação da doença (MURAT *et al.*, 2011).

A Cetoacidose diabética resulta da absoluta ou relativa deficiência de insulina circulante com os efeitos combinados do aumento dos níveis dos hormônios regulatórios: catecolaminas, glucagon, cortisol e hormônio de crescimento (FOSTER; MCGARRY, 1983; KITABCHI; UMPIERREZ; MURPHY; KREISBERG, 2006). A deficiência absoluta de insulina ocorre em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 não diagnosticados ou nos casos de pacientes diagnosticados e em tratamento que não tomam a insulina adequadamente (HANAS; LINDGREN; LINDBLAD, 2009).

A etiologia DM1 pode ser autoimune, na qual ocorre a destruição autoimune das células- β pancreáticas devido a predisposições genéticas e a fatores ambientais, e idiopáticas. A destruição imunológica da célula- β é mediada por autoanticorpos para as células das ilhotas, da insulina, para a tirosina fosfatases IA-2 e IA-2 β e anticorpos para GAD (GAD65) (BELLE *et al.*, 2011). Geralmente, mais de um desses autoanticorpos estão presentes em indivíduos que a hiperglicemia de jejum é inicialmente detectada. Além disso, a doença tem uma forte associação com a mutação do antígeno leucocitário humano (ALH), tendo em vista os múltiplos papéis dos genes ALH na seleção de célula T, apresentação dos antígenos e na resposta imune. Existindo assim muitas oportunidades para o ALH influenciar o risco e a progressão da doença (ZIEGLER; GERALD; NEPOM, 2010). Alguns doentes com DM1 têm permanente insulinopenia e são propensos à cetoacidose, mas não tem nenhuma evidência de doença autoimune

O DM1 não produz ou produz em quantidades mínimas insulina endógena, devido à destruição autoimune das células- β pancreáticas produtoras de insulina. Esses pacientes necessitam de insulina exógena para controlar a glicemia e sem ela desenvolve complicações metabólicas que levam à cetoacidose e ao coma.

- Tipo 2

Denominada diabetes do adulto, diabetes relacionada com a obesidade, diabetes não insulino dependente. Não tem nenhum componente autoimune, ocorrendo uma diminuição na resposta dos receptores de glicose presentes no tecido periférico à insulina, levando ao fenômeno de resistência à insulina. As células β do pâncreas aumentam a produção de insulina e, ao longo dos anos, a resistência à insulina leva as células à exaustão (SKYLER *et al.*, 2009). Acomete mais em adultos com história familiar positiva (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993).

- Diabetes Gestacional

É definida como qualquer grau de intolerância à glicose que se desenvolve durante a gravidez e pode melhorar ou desaparecer após o nascimento do bebê (IADPSG, 2010). Embora possa ser temporária, a diabetes gestacional pode trazer danos à saúde do feto (KJOS *et al.*, 2001; MTZGER *et al.*, 2008) e/ou da mãe (LANGER. *et al.*, 2005) e cerca de 20 a 50% das mulheres com diabetes gestacional desenvolvem DM2 mais tardiamente na vida (LEE *et al.*, 2008).

- Outros tipos

Responsável por menos de 5% de todos os casos diagnosticados de diabetes, indivíduos diabéticos podem ser classificados nessa categoria quando a doença surgir a partir de defeito genético nas células beta (CAMPAGNOLO *et al.*, 2005), resistência à insulina determinada geneticamente (HUANG-DORAN, 2011), doenças no pâncreas (HARDT, 2008; ALBERTI, 1988); causada por defeitos hormonais ou por compostos químicos ou fármacos; doenças infecciosas (rubéola congênita, citomegalovírus e outros), formas incomuns de diabetes imuno-mediadas (síndrome do "Homem Rígido", anticorpos anti-insulina e outros). Outras síndromes genéticas algumas vezes associadas com diabetes (síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, coreia de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotônica, síndrome de Prader-Willi e outras (TOMLINSON; STEWAR, 2007).

2.3 Doenças orais e diabetes

Várias doenças inflamatórias e patologias da cavidade oral estão associadas à diabetes *mellitus*, (BELL; LARG; BARCLAY, 1999; VERILLO, 2003). A identificação precoce e/ou o tratamento dessas manifestações orais auxiliam no diagnóstico de diabetes e no controle glicêmico (TEEUW; GERDES; LOOS, 2008). Várias anormalidades na cavidade oral foram relatadas e associadas à DM. Estas incluem doenças periodontais (periodontite e gengivite), disfunção salivar levando a uma redução no fluxo e alterações na composição salivar, disfunção do paladar e infecções orais. Há relatos também de lesões na mucosa oral, na língua, estomatite geográfica, glossite migratória benigna, língua fissurada, úlcera traumática, líquen plano, reação liquenóide e quelite angular (SANDBERG *et al.*, 2000; POUL, 2005). Além disso, cicatrização retardada da mucosa, distúrbios sensoriais, perda de dentes e cárie dental foram também observados em pacientes diagnosticados com diabetes

(LAMSTER *et al.*, 2008). A prevalência e as chances de lesões na mucosa bucal em desenvolvimento foram elevadas em pacientes com diabetes comparado com controles saudáveis (SAINI *et al.*, 2010).

Muitas manifestações bucais são exacerbadas em crianças portadoras de DM, entre as quais lesões de cárie dentária, inflamação gengival, xerostomia, sensação de queimação na mucosa, candidíase, alterações de tamanho, forma e textura da língua, cálculo dental e cicatrização deficiente (MOKDAD *et al.*, 2000; SHELESHJ; SWARNLATAS, 2010).

2.3.1 Doença periodontal

A doença periodontal (DP) é uma infecção polimicrobiana que estimula uma resposta inflamatória nos tecidos periodontais e resulta na perda do suporte dos dentes afetados (WILLIAMS, 1990). Esse processo caracteriza-se pela destruição do aparato de inserção periodontal, perda do rebordo do osso alveolar, migração apical da junção epitelial e formação da bolsa periodontal (SCHROEDER; LISRGARTEN, 1997). A doença periodontal é iniciada pela placa acumulada na superfície do dente, formada por uma micro-flora compostas de até centenas de espécies diferentes de bactérias que podem atuar de forma cooperativa. Eventualmente, esses micro-organismos liberam toxinas que irão iniciar a inflamação gengival e conseqüentemente a destruição do tecido (KUO; POLSON; KANG, 2008). A doença também pode ser iniciada pelas bactérias ou por seus produtos tóxicos que podem estimular a inflamação, levando a ativação das enzimas do hospedeiro responsáveis pela destruição do tecido (WILLIAMS, 1990). A bolsa periodontal é formada como resultado da progressão da inflamação gengival, ela é cheia de bactérias e de suas toxinas. Quando a doença se agrava, a bolsa fica mais profunda até atingir o osso alveolar que é destruído junto com inserção periodontal. Esse processo é muito comum e causa destruição dos tecidos periodontais, perda de osso alveolar e, finalmente, perda de dentes (KUO; POLSON; KANG, 2008).

Estudos demonstraram repetidamente que o risco de doenças periodontais ou a progressão da doença periodontal é significativamente influenciado pelos fatores sistêmicos como diabetes (TAYLOR; BORNAKRR, 2008; TAYLOR, 1999). A doença periodontal é a sexta complicação mais prevalente na diabetes (LOE, 1993), e tem sido relatada como uma complicação oral mais frequente em comparação com outras manifestações orais, tais como

boca seca e cárie, estes tem sua gravidade aumentada em pacientes com diabetes tipo 1 e 2 (PRESHAW, 2009). A diabetes aumenta de duas a cinco vezes a probabilidade do desenvolvimento de doenças periodontais (LOE, 1993; RYAN; CARNU; KAMER, 2003). Com frequência, o tratamento dela reduz o risco de doença periodontal mais severa (MATTSON; CERUTIS, 2001).

O mecanismo pelo qual a hiperglicemia induz a destruição periodontal ainda não está totalmente compreendido. Sugere-se que o diabetes tende a aumentar a suscetibilidade à infecção bacteriana diminuindo a eficácia das células que destroem as bactérias (OLIVER; TERVONEN, 1994; PAPAPANOU; LINDHE, 1999). O desenvolvimento da DP resulta de um processo multifatorial. Para que ela ocorra, é necessário que haja um desequilíbrio entre os mecanismos protetores do organismo e a quantidade de bactérias periodontopatogênicas associada a fatores de risco.

Em pacientes diabéticos ocorrem alterações vasculares, alterações imunológicas, como disfunção de leucócitos polimorfonucleares e aumento da produção de mediadores inflamatórios e alterações metabólicas no tecido conjuntivo, que interferem no processo de cicatrização e podem afetar qualquer tecido, incluindo o periodonto, que justifica a maior probabilidade desses indivíduos desenvolverem a DP (MOKDAD *et al.*, 2000).

Defeitos na função neutrofílica, alterações na renovação do colágeno e no padrão normal de cicatrização são fatores também relacionados ao padrão de evolução da DP nos pacientes diabéticos. A produção aumentada de AGES (*advanced glycation and products*), produtos finais da glicosilação e oxidação não enzimática das proteínas e lipídios, parecem ter importante papel no desenvolvimento dos distúrbios periodontais, juntamente com outros fatores como a hiperglicemia intracelular (ALVES *et al.*, 2007) e os anteriormente citados.

2.3.2 Cárie dentária

Pacientes com diabetes são susceptíveis a infecções orais que levam à cárie dentária e à disfunção óssea (COLLIN, 1998). A relação entre diabetes e desenvolvimento de cárie dentária ainda é incerto, sabe-se que a limpeza e a capacidade tampão da saliva são diminuídas em pacientes com diabetes *mellitus*, resultando em um aumento da incidência de cárie dentária, principalmente naqueles pacientes que sofrem de xerostomia.

Até recentemente, o consumo de açúcar era contraindicado na dieta dos indivíduos diabéticos, sendo esta conduta ainda adotada por muitos profissionais. Como a sacarose é o mais cariogênico dos açúcares, era possível supor que indivíduos com seu uso restrito tivessem menor ocorrência de cárie (LASKARIS, 2000; LALLA *et al.*, 2006). Diversos estudos demonstram que a prevalência de cárie em pacientes diabéticos é maior (KARJALAINEN *et al.*, 1996; SIUDIKIENE, 2006). Porém, outros mostram que esta prevalência é menor (DARWAZEL, 1990; AMARAL; RAMOS; FERREIRA, 2006) quando comparada a de indivíduos saudáveis. Esses resultados conflitantes decorrem do tempo de duração do DM1, do consumo restrito de sacarose, da ocorrência de xerostomia, do conteúdo de glicose na saliva e no fluido gengival e da baixa taxa de fluxo salivar e capacidade tampão (KARJALAINEN *et al.*, 1996; SIUDIKIENE *et al.*, 2006), que interferem favorável ou desfavoravelmente ao desenvolvimento de lesões de cárie. Alguns autores relatam, ainda, que a elevada prevalência de cárie dental em crianças com DM1 ocorre devido à higiene deficiente e ao controle metabólico inadequado (FAULCONBRIDGE *et al.*, 1981; KARJALAINEN *et al.*, 1996; TWETMAN, 2002; SIUDIKIENE *et al.*, 2006).

2.3.3 Doença e lesões na mucosa oral

Líquen plano e estomatite aftosa recorrente foram observados em pacientes com diabetes (AMERIKANOU *et al.*, 1998; TORRENE-CASTELLS, 2010). O líquen plano oral (LPO) é uma desordem da pele que produz lesões na boca. LPO ocorre com mais frequência em pacientes com diabetes tipo 1 em relação ao tipo 2 (AMERIKANOU *et al.*, 1998), a razão para isto é que diabetes tipo 1 é considerado uma doença autoimune e LPO tem sido um mecanismo subjacente autoimune (TORRENE-CASTELLS, 2010). A estomatite aftosa recorrente é uma das mais comuns alterações da mucosa bucal. Apesar de não haver um único agente etiológico responsável pela alteração patológica, a destruição da mucosa parece representar uma reação imunológica mediada pelas células T. As evidências da destruição da mucosa mediada por essas células são tão fortes, mas os fatores iniciadores ainda não estão esclarecidos e a maioria deles é altamente variável. Acredita-se que no DM1 ocorra uma imunodesregulação sistêmica debilitando a barreira da mucosa, aumentando a frequência das lesões (NEVILLE *et al.*, 2004).

Lesões bucais, não causados por *Candida*, tais como língua fissurada, fibroma e úlcera traumática, são mais prevalentes no diabetes (SAINI *et al.*, 2010).

2.3.4 Infecções orais

2.3.4.1 Infecções Fúngicas

Candidíase oral é uma infecção oportunista frequentemente causada por espécies de *Candida albicans*. Muitos fatores predisponentes podem levar a essa infecção, que incluem xerostomia, tabagismo e doenças endócrinas e metabólicas (McINTRYRE, 2001). Outros fatores também estão associados, como idade avançada, medicamentos, síndrome de Cushing, tumores malignos e uso de dentaduras (SAMARANAYAKE, 1999). Candidíase oral pode apresentar-se em várias formas clínicas, sendo: aguda (eritematosa e pseudomembranosa), crônica (eritematosa, pseudomembranosa e hiperplásico). Muitos pacientes podem apresentar somente uma forma, embora alguns indivíduos apresentem mais de uma.

A candidíase pseudomembranosa, também conhecida como sapinho, é caracterizada pela presença de uma placa branca cremosa que, quando eliminada, revela uma mucosa subjacente eritematosa sem sangramento. O palato mole é a área mais comumente afetada, seguido pela bochecha, língua e gengiva (AKPAN; MORGAN, 2002). A candidíase eritematosa não apresenta mancha branca, manifestando-se de forma aguda ou crônica, tendo várias apresentações clínicas como: a candidíase atrófica aguda que resulta da utilização de antibióticos de espectro amplo e esteróides (AKPAN; MORGAN, 2002). Candidíase crônica hiperplásica, conhecida como leucoplasia por *Candida*, que são placas brancas que não podem ser removidas pela raspagem (NEVILLE *et al.*, 2004). Existem outros tipos de candidíase como: quelite angular que é uma lesão eritematosa nas comissuras dos lábios, glossite romboidal mediana que é vista na superfície dorsal da língua como uma mancha eritematosa em forma de losango na linha média. Lesões de *Candida* induzida por prótese, observadas principalmente em usuários de prótese total na superfície subjacente da prótese superior. Essas lesões ocorrem em diabéticos com controle glicêmico inadequado (WILLS *et al.*, 1999). Além disso, a disfunção salivar em pacientes com diabetes também pode contribuir para um maior transporte de fungos nesse grupo de pacientes (HILL *et al.*, 1989).

2.3.4.2 Infecções Bacterianas

Pacientes com diabetes são mais susceptíveis a desenvolver infecções bacterianas orais. Eles são conhecidos por terem um mecanismo de defesa prejudicada, portanto, considerados imunocomprometidos. Diabéticos com complicações e controle metabólico pobre são mais propensos à propagação e infecção bacteriana recorrente. Vários estudos têm relatado que os pacientes com diabetes são mais propensos à infecção cervical profunda bacteriana em relação ao paciente sem diabetes (HUANG *et al.*, 2000; UTMKARSH; SHIRATH, 2007). Um estudo prospectivo de quatro anos por Rao *et al.*, (2010) investigou a gravidade da infecção no espaço maxilo-facial de origem odontogênica, o tipo de micro-organismo, a sensibilidade dos micro-organismos aos antibióticos e o tempo de permanência hospitalar dos pacientes com diabetes em comparação com pacientes saudáveis. Estes pesquisadores concluíram que a propagação da infecção bacteriana para o espaço submandibular foi mais comum em pacientes com diabetes e que a área mais comum foi o segundo espaço bucal, em ambos os grupos foi isolado comumente espécies de *Streptococcus*. Pacientes com diabetes permaneceram mais tempo no hospital devido à infecção mais grave e, também, porque exigia mais tempo para controlar o nível de glicose no sangue (RAO *et al.*, 2010).

2.3.5 Retardo na cicatrização Oral

Complicações comuns em cirurgias orais em pacientes com DM é a ocorrência da má regeneração dos tecidos moles e reparação óssea atrasada em pacientes com diabetes. A cicatrização demorada na mucosa da cavidade bucal nesses pacientes é devido à vascularização atrasada, redução do fluxo sanguíneo, queda na imunidade inata, diminuição na produção do fator de crescimento e estresse psicológico (ABIKO; SELINOVIC, 2010).

2.3.6 Transtorno Neuro-Sensoriais

Síndrome da ardência bucal (SAB) é uma condição dolorosa que acomete a cavidade oral (boca, língua, garganta e gengivas) (SCALA *et al.*, 2003). Outras sensações anormais orais pode co-existir com a sensação de ardência bucal, tais como formigamento, dormência, secura ou ferida na boca, ao mesmo tempo. A causa exata da SAB é desconhecida, mas tem sido atribuída a várias condições, tais como boca seca, menopausa, infecção por *Candida*, diabetes *mellitus*, terapia de câncer, problemas psicológicos e refluxo. SAB pode ocorrer com portadores de diabetes *mellitus*, afetando negativamente a capacidade de manter uma boa higiene oral nesses pacientes. Apesar de controverso, existem estudos que afirmam que a neuropatia diabética pode estar associada à SAB (MOORE; GUGGENHEIMER; ORCHAR, 2007; TAVAKOLI, 2010).

2.3.7 Alterações do paladar

Existem muitos fatores que influenciam na alteração do paladar na cavidade oral. Doenças metabólicas e endócrinas foram propostas como fatores causais para esse distúrbio, no entanto, a disfunção salivar pode contribuir para a alteração do paladar (SHIP; CHAVEZ, 2001; NEGRATO; TARZIA, 2010). Essa disfunção ocorre com maior frequência em pacientes com diabetes mal controlada em comparação com controles saudáveis (LALLA; AMBROSSIO, 2000). Ship (2003), observou que pacientes diabéticos que sofrem de neuropatia são afetados por essa disfunção.

2.4 Fisiopatologia

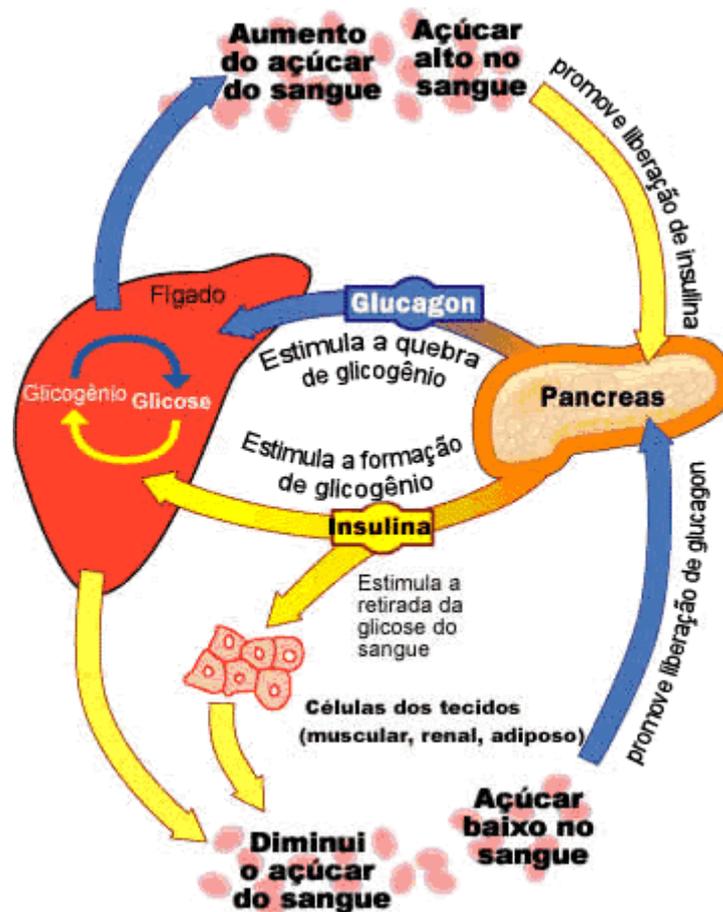
As ilhotas do pâncreas secretam vários hormônios, mas para este estudo dois em especial tem grande importância: insulina e glucagon. Esses hormônios são reguladores rápidos e poderosos do metabolismo. Juntos, eles coordenam o fluxo e o destino metabólico da glicose endógena, dos ácidos graxos livres, dos aminoácidos e de outros substratos que garantem que as necessidades energéticas sejam preenchidas no estado basal e durante o exercício. A insulina e glucagon são liberados em resposta ao fluxo de nutrientes do intestino e em resposta aos segregados gastrointestinais. (BERNE; LEVY, 2000). A insulina e glucagon

são frequentemente secretados e agem de forma recíproca; quando um é necessário o outro normalmente não (Figura 3).

O estímulo mais importante para secreção de insulina pelas células pancreáticas (células- β) é o aumento da concentração de glicose no sangue, que age em diferentes tecidos do organismo. A insulina aumenta a captação de glicose pelas células hepáticas, musculares e adipócitos, diminuindo a glicemia (CURI; PROCOPIO, 2009). Uma falha na produção de insulina resulta em altos níveis de glicose no sangue.

Visando manter a glicemia constante, o pâncreas também produz outro hormônio com função antagonica à insulina (glucagon), que é secretado sempre que o nível glicêmico está baixo, visando restabelecer o nível de glicose na circulação (LEFEBVRE, 1963).

Figura 3: Mecanismo de regulação da glicose.



Como a insulina é o principal hormônio que regula a quantidade de glicose absorvida pela maioria das células, a sua deficiência ou a insensibilidade de seus receptores desempenham um papel importante em todas as formas da diabetes *mellitus*.

Níveis reduzidos de glicose resultam na queda da secreção de insulina e na conversão reversa de glicogênio a glicose. Níveis aumentados de insulina aumentam muitos processos anabólicos, como o crescimento e duplicação celular, síntese protéica e armazenamento de gordura (GUYTON; HALL, 2002). Se a quantidade de insulina disponível é insuficiente, se as células respondem mal aos efeitos da insulina (insensibilidade ou resistência à insulina), ou se a própria insulina está defeituosa, a glicose não será administrada corretamente pelas células do corpo ou armazenada corretamente no fígado e músculos.

Concentrações altas de glicose no sangue (acima do limiar renal) geram reabsorção incompleta de glicose no túbulo proximal do rim, em que parte da glicose é excretada na urina (glicosúria). Isso aumenta a pressão osmótica da urina e conseqüentemente inibe a reabsorção de água pelo rim, resultando na produção aumentada de urina (poliúria) e na perda acentuada de líquido. O volume de sangue perdido será repostado osmoticamente da água armazenada nas células do corpo, causando desidratação e sede aumentada (GUYTON; HALL, 2002). Quando os níveis altos de glicose permanecem por longos períodos, causa danos ao sistema circulatório da retina, levando a dificuldades de visão conhecidas como retinopatia diabética. Esses altos níveis podem lesionar também nervos causando neuropatias, os sintomas mais comuns são dor, formigamento, dormência ou perda das sensações nas mãos, braços, pés e pernas. Problemas nos nervos podem ocorrer em alguns órgãos, incluído o trato digestivo, coração e órgãos sexuais (EDWARDS, 2008).

A Diabetes tipo 1 (DM1) resulta na destruição de células pancreáticas que produzem insulina (NOTKINS; LERNMARK, 2001; REGNAULT *et al.*, 2009). Esse é um processo de destruição progressiva, que ocorre ao longo de cinco a oito meses nos diabéticos não obesos. O mecanismo efetor predominante na patogênese da DM1 é a autoimunidade, mas pode não ser sua causa primária. DM1 é desenvolvida em indivíduos geneticamente susceptíveis, desencadeadas por um estímulo ambiental. Os genes da susceptibilidade a DM1 são: ALH, PTPN22, IL2Ra e CTLA4, estudos epidemiológicos sugerem que o fator desencadeante pode ser infecções virais (enterovírus) (VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011). Os primeiros estágios da patogênese DM1 são caracterizados por insulite, inflamação das células beta do pâncreas; causando infiltração de linfócitos (FORNARI *et al.*, 2011).

2.5 Insulina

A insulina exerce um papel central na regulação da homeostase da glicose e atua de maneira coordenada em eventos celulares que regulam os efeitos metabólicos e de crescimento (GUYTON; HALL, 2002). É um hormônio peptídico com peso molecular de 5,808 KDa (CURI; PROCOPIO, 2009), constituído por duas cadeias peptídicas (cadeia A e B), que são ligadas por pontes de dissulfetos.

A síntese da insulina é estimulada pela glicose ou pela alimentação e é diminuída pelo jejum (BERNE; LEVY, 2000). A insulina é expressa por um gene localizado no braço curto do cromossomo 11 das células- β das ilhotas pancreáticas. Sua síntese inicia-se no retículo endoplasmático rugoso, formando inicialmente a pré-pró-insulina, esta; após perder o peptídeo sinal com 23 aminoácidos; dá origem a pró-insulina, essa molécula irá ser transportada para o complexo de Golgi, onde será empacotada em forma de grânulos. Como ocorre com outros hormônios peptídicos, a pró-insulina permanece armazenada até que um estímulo deflagre a excitação dos grânulos (CURI; PROCOPIO, 2009). A pró-insulina transformar-se-á em insulina e em peptídeo conector (peptídeo C).

Um grande número de fatores estimula ou inibe a liberação de insulina. O estímulo mais importante para a secreção da insulina pelas células- β é o aumento da concentração da glicose no sangue. Um transportador específico (GLUT2) facilita a difusão da glicose para dentro das células- β . A glicose dentro da célula sofre fosforilação pela glicoquinase, esta é um “sensor” da concentração da glicose nas células- β , por possuir uma baixa afinidade, mas alta especificidade pela molécula de glicose. Subsequentemente, a glicólise leva o piruvato. Esse é um sinal para a liberação de insulina. A oxidação da glicose leva ao aumento das concentrações intracelulares de ATP e ATP/ADP e NADH, NADPH e H^+ . O canal de potássio é sensível à ATP e se fecha, isso causa despolarização da célula abrindo os canais de cálcio, as concentrações elevada dentro da célula ativa o mecanismo para que o grânulo secretório se mova ao longo dos microtúbulos e a excitação da insulina ocorra (BERNE; LEVY, 2000).

Os efeitos da insulina são amplos, envolvendo muitos órgãos e vias intracelulares. É um agente fisiológico anabólico potente e promove o estoque e a síntese de proteínas, carboidratos e lipídeos (SALTIEL; KAHN, 2001); estimula o transporte da glicose pela membrana plasmática, mediado por GLUT2 que é expresso principalmente nas células

hepáticas, renais e nas células- β (SALTIEL; CUATRECASAS, 1986). Além disso, também estimula o recrutamento do transportador GLUT4, expresso principalmente no tecido adiposo e nas células musculares para a superfície da membrana plasmática, ativando a captação de glicose (CHANG; CHIANG; SALTIEL, 2004).

A insulina aumenta a produção hepática de glicogênio a partir da glicose, da glicólise e da formação de ATP. Aumenta também a captação de glicose no músculo e no adipócito, e inibe a produção de glicose hepática, servindo então como um regulador primário da concentração de glicose no sangue (BRUNING *et al.*, 1998; KULKARNI *et al.*, 1999). Estimula o crescimento e a diferenciação celular; promove estoques de substratos no adipócito, fígado e músculo pela estimulação da lipogênese; estimula a síntese de glicogênio e proteína e inibição da lipólise, glicogenólise e quebra protéica. A deficiência ou resistência à insulina resulta em profunda desregulação desses processos e produz elevação da glicose em jejum e pós-prandial e nos níveis lipídicos (SALTIEL; KAHN, 2001).

2.5.1 Sinalização da insulina

Sendo a insulina um hormônio de natureza protéica, ela age em receptores específicos localizados na membrana plasmática das células-alvo, dando início a um sinal que é transmitido para o citossol por uma sequência de reações (CURI; PROCOPIO, 2009).

Uma vez que chega à célula-alvo, a insulina se combina a um receptor glicoprotéico na membrana plasmática, este é uma proteína heterotetramérica com atividade quinase composta por duas subunidades α e duas subunidades β . A subunidade α é inteiramente extracelular e contém o sítio de ligação da insulina. A subunidade β é uma proteína transmembrana responsável pela transmissão do sinal e possui atividade tirosina quinase (KASUGA *et al.*, 1982). Atuam como uma enzima alostérica na qual a subunidade α inibe a atividade tirosina quinase da subunidade β . A ligação da insulina à subunidade α permite que a subunidade β adquira atividade quinase levando à alteração conformacional e autofosforilação, que aumenta ainda mais a atividade quinase do receptor (PATTI; KANH, 1998).

Uma vez ativado, o receptor de insulina fosforila tirosinas em vários substratos protéicos. Quatro desses pertencem à família dos substratos do receptor de insulina (IRS) (WHITE, 1998), dentre os identificados, o IRS-1 e IRS-2 são expressos em músculos, células

adiposas e em células- β , e o IRS-3 é expresso no sistema nervoso (BERNE; LEVY, 2000). IRS-1 e IRS-2 são de localização citoplasmática e apresentam sítios de fosforilação em resíduos tirosina com sequência repetida YMXM ou YXXM, em que Y é tirosina, M é metionina, e X é qualquer aminoácido (WHITE; KOHN, 1994; WHITE, 1997; HEATHBU; KAHN, 1995). A fosforilação da tirosina permite sua associação a proteínas que possuem domínios com homologia a SH2 e SH3 de reconhecimento específico para fosfotirosina.

As proteínas IRS-1 e IRS-2 desempenham função essencial na transmissão do sinal insulínico e a fosforilação desses substratos permite a interação com diversas proteínas adaptadoras ou com atividade enzimática, caracterizando o efeito pleiotrópico da insulina (HABER *et al.*, 2001).

Existe uma estreita associação entre a enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI 3-quinase) com IRS-1 e IRS-2 após estimulação com insulina (FOLLI *et al.*, 1992). A PI 3-quinase é uma enzima que contém dois sítios SH2 e um SH3 (CARPENTER; CANTLEY, 1990) e é a mais bem estudada molécula sinalizadora ativada pela IRS-1. É uma serina/treonina quinase e tem um papel importante em muitos processos celulares, incluindo proliferação celular e captação de glicose. A molécula do IRS-1, quando fosforilada, permite a sua associação ao domínio SH2 da subunidade regulatória da PI 3-quinase, levando à ativação dessa enzima (RUDERMAN *et al.*, 1990). Essa enzima catalisa a fosforilação do fosfatidilinositol (PI) na posição 3 do anel de inositol, produzindo fosfatidilinositol-3-fosfato, fosfatidilinositol-3,4-difosfato e fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), a qual regula a atividade de inúmeras proteínas (SHEPHERD *et al.*, 1995). Também catalisa o fosfatidilinositol-4-fosfato (PIP4) e o fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PI4,5P2), resultando na estimulação do transporte de glicose (CHEATHNU; KAHN, 1995; RUDERMAN *et al.*, 1990).

O aumento de PIP3 estimulado por insulina resulta no recrutamento e/ou ativação de proteínas específicas, de várias enzimas, de seus substratos, de moléculas adaptadoras e de proteínas do citoesqueleto. Dentre essas, está a quinase-1-fosfoinosítídeo-dependente (PK1), a qual fosforila e ativa muitas proteínas, incluindo Akt1 e as isoformas atípicas da proteína quinase C (PKC) (ζ e λ) (ALESSI *et al.*, 1997). Outros produtos da PIP3 são as S6 quinases que fosforilam proteínas acessórias nucleares envolvidas na transcrição gênica e que também regulam a tradução do RNAm (BERNE; LEVY, 2000).

Além da ativação da PI3-quinase, outros sinais também são necessários para que a insulina estimule o transporte de glicose (PESSIN; SALTIEL, 2000). Dentre esses outros sinais, destaca-se uma segunda via a qual envolve a fosforilação do proto oncogene Cbl (RIBON; SALTIEL, 1997). Na maioria dos tecidos sensíveis à insulina, Cbl está associado com a proteína adaptadora CAP (RIBON *et al.*, 1998). Após a fosforilação, o complexo Cbl-CAP migra para a membrana celular e interage com a proteína CrkII, que também está constitutivamente associada com a proteína C3G (BAUMANN *et al.*, 2000; CHIANG *et al.*, 2001). A C3G é uma proteína que catalisa a troca de GDP por GTP da proteína TC10, ativando-a. Uma vez ativada, a TC10 causa um segundo sinal para a translocação da proteína GLUT4, em paralelo à ativação da via PI-3-quinase (CHIANG *et al.*, 2001). A insulina estimula ainda a fosforilação em serina da cascata da *mitogen-activated protein* (MAP) *Kinase* (MAPK), que leva a proliferação e diferenciação celulares (BOULTON *et al.*, 1991).

2.6 Inositois

O sistema de sinalização intracelular mediado pela insulina envolve moléculas conhecidas como mediadores putativos da insulina (MPI), os quais operam junto com o sistema em cascata da enzima tirosina quinase. Algumas ações da insulina são mediadas por meio das moléculas inositol fosfoglicanos (IFGs) que são liberadas a partir da membrana celular (SALTIEL *et al.*, 1986; ROMERO *et al.*, 1988).

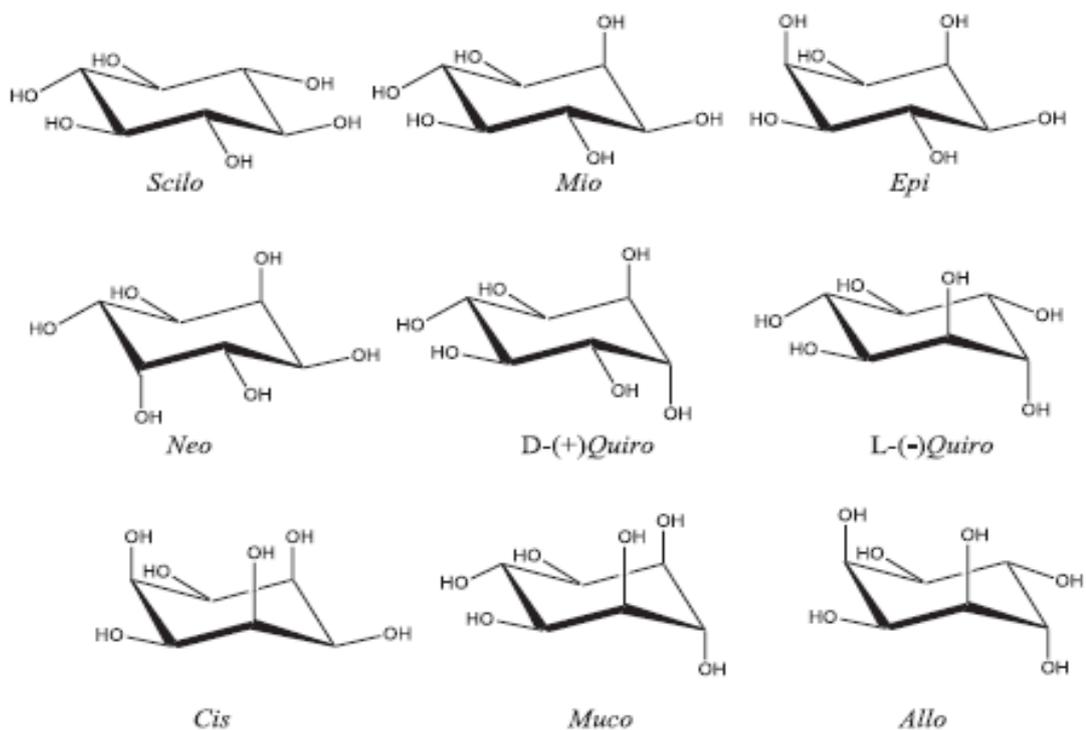
Quando a insulina se liga ao seu receptor, ativa a fosfolipase C que hidrolisa fosfatidilinositol ligado a membranas celulares, libera para o meio intracelular inositol e diacilgliceróis que atuam como mensageiros secundários ou mediadores na ação da insulina. (SALTIEL, 1991). É através desse mecanismo de ação hormonal que a insulina regula a clivagem de um glicolípido ou precursor proteinado para gerar diacilglicerol e inositol glicano, segundo mensageiros putativos da insulina (LARNER *et al.*, 1990).

Foram identificadas classes separadas destes mediadores putativos da insulina (IFGs) LARNER *et al.*(1988). Os IFGs tipo-A são assim chamados por sua capacidade de inibir proteína-quinases dependentes de AMP, e possuem mioinositol (Ins) e glicosamina (LARNER *et al.*, 1979; THOMPSON *et al.*,1984; MALCHOFF *et al.*, 1987; LARNER *et al.*, 1988; HUANG *et al.*, 1999). Os IFGs tipo-P contém D-quirosinol e galactosamina e ativam a piruvato desidrogenase fosfatase (PHD), PP2 e indiretamente ativam a PP1 (LARNER *et*

al., 1989; LILLEY *et al.*, 1992; RADEMACHER *et al.*, 1994; HUANG *et al.*, 1999). Ambos os tipos possuem efeitos semelhantes à ação da insulina *in vitro* e *in vivo* (ROMERO *et al.*, 1988; HUANG *et al.*, 1999;).

O Inositol é poliálcool cíclico poli-hidroxilado contendo um anel de seis átomos de carbono, e pelo menos três desses carbonos ligados a um grupo OH (ciclohexanopoliol). O inositol é um grupo de pequenas moléculas polares muito estáveis quimicamente que possuem uma ampla variedade de propriedades. Sua fórmula empírica é $C_6H_{12}O_6$ (MICHELL, 2008). Os inositóis podem ser arranjados em nove estereoisômeros: scilo, mio, neo, epi, D e L quiro, cis, muco e allo (Figura 4).

Figura: 4 Estereoisômeros inositóis.



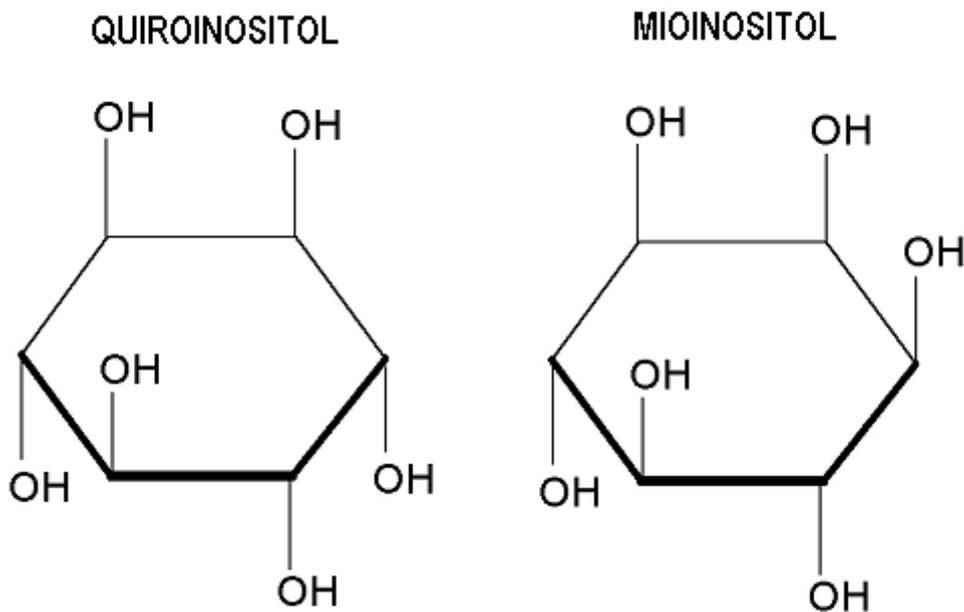
Fonte: ALMEIDA *et al.*, 2003.

Podem ser obtidos diretamente a partir de alimento ricos em inositol (frutas, grãos, vegetais, nozes, leguminosas e carnes de vísceras, tais como fígado e coração) ou sintetizados pelo corpo. Desempenha um importante papel como base estrutural de inúmeros

sinalizadores celulares e mensageiros secundários, estando envolvido em vários processos biológicos, tais como: montagem do citoesqueleto, controle da concentração intracelular do íon Ca^{2+} , manutenção do potencial de membrana das células, modulador da atividade da insulina, quebra das gorduras, redução dos níveis de colesterol no sangue (YOO, 2011).

Suas formas principais são o mioinositol e quiroinositol, eles têm a mesma estrutura esquemática, exceto pela configuração de um grupo de hidroxila no carbono 1 (Figura 5).

Figura 5: Estrutura química do quiroinositol e mioinositol. O mioinositol e o quiroinositol são epímeros, pois diferem somente na configuração do grupo OH no C1.



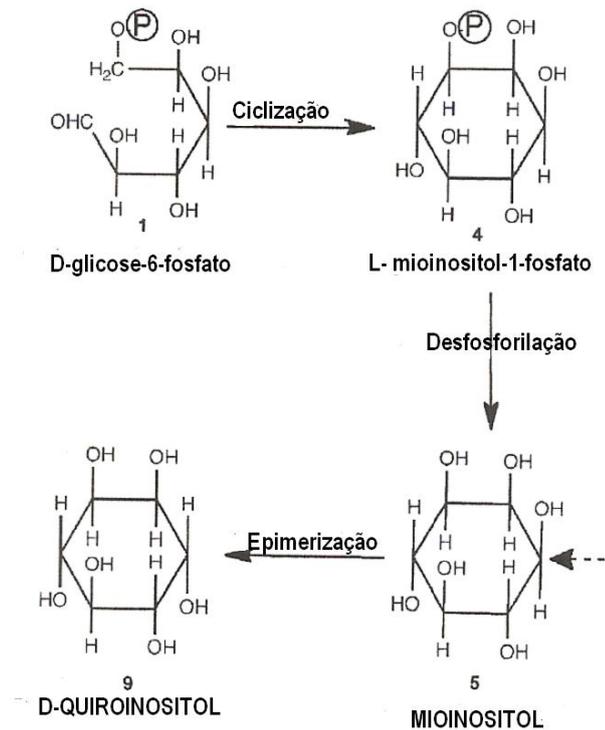
Fonte: ALMEIDA *et al.*, 2003.

O mioinositol é encontrado em maior quantidade no corpo, ele é convertido a partir da glicose sendo posteriormente transformado em quiroinositol pela ação da insulina em tecidos insulino sensíveis (músculos, fígado, tecido adiposo, etc) (LARNER, 2002). Portanto, o nível de quiroinositol nesses tecidos pode ser utilizado para o biomarcador da ação da insulina.

Mioinositol (Ins) desempenha um papel importante, como a base estrutural para um número de mensageiros secundários, incluindo fosfatos de inositol e fosfatidilinositol (PI)

e fosfatos de fosfatidilinositol lípidios (PIP). Essa substância está amplamente disponível no organismo, tanto como substância formada, como substância componente dos fosfolipídios. É o mais abundante na natureza, sendo produzido a partir da glicose (DAUGHADAY; LARNER; HARTNETT, 1955). A sua síntese ocorre a partir da glicose-6- fosfato (G-6-P), em duas etapas. Em primeiro lugar, G-6-P é isomerizada pela enzima D-mioinositol-3-fosfato (Ins3P) transformando em mioinositol 1-fosfato (MAJUMDER *et al.*, 2003; STIEGLITZ *et al.*, 2005), o qual é então desfosforilado pela enzima monofosfatase de inositol (InsPase 1) para mioinositol livre (STIEGLITZ *et al.*, 2007) .Através de um mecanismo de oxido-redução ocorre a epimerização do mioinositol para o quiroinositol (LANER; BRAUTIGAN; THORNER, 2010) (Figura 06).

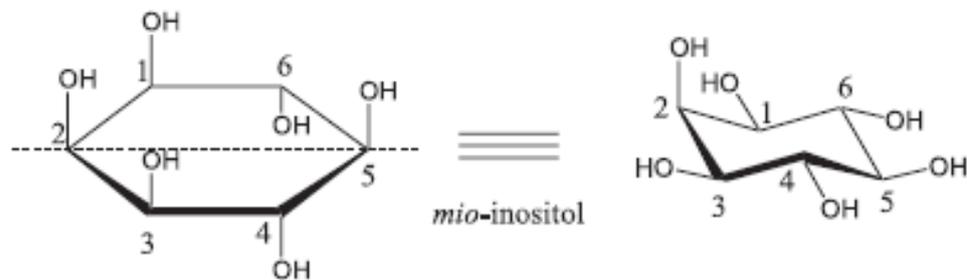
Figura 6: Conversão da D- glicose-6-fosfato para mioinositol-1-fosfato por ciclização. Mioinositol-1-fosfato é desfosforilado para mioinositol que é convertido por epimerização da hidroxila do carbono 3 para quiroinositol.



Fonte: Modificada de LANER; BRAUTIGAN; THORNER, 2010.

O mioinositol é um álcool circular extremamente estável, adquirido pelo organismo via alimentação e reabsorvido nos túbulos renais, mantendo sua concentração sanguínea (SARASHINA *et al.*, 2004). É um composto meso, visto que apresenta um plano de simetria passando pelos átomos C-2 e C-5 (Figura 7). Toda mono-substituição nas posições 1, 3, 4 ou 6 gera um racemato. O mioinositol além de ser uma forma de inositol, é um isômero cíclico de D-glicose.

Figura 7: Plano de simetria do mioinositol.



Fonte: ALMEIDA *et al.*, 2003.

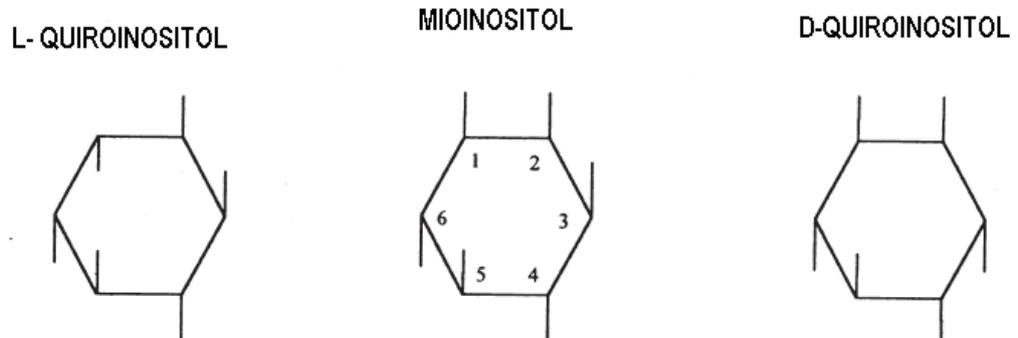
O mioinositol pode ser convertido a quiroinositol, através da ação da enzima epimerase (HIPPS *et al.*, 1973; PAY *et al.*, 1992), que é uma enzima que catalisa a isomerase inversão da estereoquímica em moléculas biológicas (TANNER, 2002). L-quiroinositol é o produto da epimerização da hidroxila 1 do mioinositol, enquanto D-quiroinositol é o produto da epimerização da hidroxila 3 do mioinositol (Figura 8).

D-quiroinositol foi identificado em muitas preparações de mediadores putativos da ação da insulina, sendo também encontrado em tecidos e fluidos corporais (LARNER *et al.*, 1988; ASPLIN; GALASKO; LARNER, 1993). É abundante na maioria das dietas, embora possa ser encontrada em quantidade significativas no trigo *Mourisco farinetta* e alguns outros alimentos (SUN *et al.*, 2002).

O quiroinositol contido no IFGs foi isolado a partir do fígado e sua estrutura tem sido determinada e sintetizada quimicamente (LARNER *et al.*, 2003). Ele ativa fosfoproteína fosfatase 2 (PP2) diretamente (ABE; HUANG; LARNER, 1996) e fosfoproteína fosfatase 1 (PP1) indiretamente (LARNER, 2001). *In vivo*, ativa piruvato desidrogenase fosfatase (LARNER *et al.*, 2003) e a glicogênio sintase, que são enzimas limitantes da velocidade da

insulina durante o metabolismo da glicose (PUSINO *et al.*, 1987; FERGUSON, 1999;). Quando quiroinositóis aumentam no corpo, o catabolismo da glicose é elevado, como resultado, a reação global da insulina é acelerada em tecidos insulino-sensível. (LARNER *et al.*, 1988; FONTELES *et al.*, 1996).

Figura 8: Estruturas do mioinositol, D- e L-quiroinositol. O mioinositol é epimerizado na posição 1 para formas L-quiroinositol e na posição 3 para a forma D-quiroinositol.



Fonte:LANER, 2002. Modificada

Estudos demonstram alterações nos níveis de excreção de mioinositol e quiroinositol. Kennington *et al.* (1990), demonstraram que os níveis de mioinositol e quiroinositol nos músculos e no fígado estão correlacionados com aqueles na urina e no soro. Alguns estudos observaram a relação da excreção urinária mio/quiroinositol, esses foram medidos na urina e nos tecidos de indivíduos diabéticos e comparados com os grupos controles. Na urina humana (KENNINGTOM *et al.*, 1990), urina de macaco (ORTMEYER *et al.*, 1993), urina de rato diabético (SUZUKI *et al.*, 1993), músculo, fígado e rim de rato (SUN *et al.*, 2002) e músculo humano diabético tipo 2 (ASPLIN; GALASKO; LARNER, 1993) o nível de quiroinositol foi menor e de mioinositol o teor aumentou comparados aos controles. A diminuição na urinária quiroinositol em seres humanos (SUZUKI *et al.*, 1994) e macacos (ORTMEYER *et al.*, 1993) foi inversamente correlacionada ao grau de resistência à insulina.

Perelló *et al.* (2003) fizeram um estudo comparativo entre duas técnicas para detectar mioinositol na urina e na saliva. Utilizaram HPLC/MS em comparação com a cromatografia gasosa (CG), do qual HPLC/MS mostrou-se bem mais sensível à técnica.

De acordo com alguns estudos, níveis de quiroinositol no plasma, urina e músculo dos pacientes com diabéticos tipo 2 foram inferiores em relação aos pacientes não diabéticos (KENNINGTON *et al.*, 1990). Este decréscimo da excreção de quiroinositol na urina tem sido proposto como um índice de medida mais sensível de resistência à insulina em humanos (KENNINGTON *et al.*, 1990; ASPLIN; GALASKO; LARNER, 1993).

Foi observado através da análise de GC/MS um aumento na excreção urinária de mioinositol em pacientes humanos com diabetes tipo 2 comparado com grupos controles (DAUGHADAY; LARNER, 1954). Um padrão semelhante também foi observado no macaco *Rhesus* em que foi observado um aumento na excreção de mioinositol e uma diminuição na excreção de quiroinositol progressiva em pacientes não diabéticos e diabéticos tipo 2 (KENNINGTON *et al.*, 1990). Esse padrão de aumento na excreção de mioinositol e diminuição na excreção de quiroinositol na urina também foi relatado em ratos Goto Kakizaki (GK), um modelo de diabetes tipo 2 não obeso desenvolvido no Japão através da seleção de ratos com resistência à insulina (SUZUKI *et al.*, 1991). Como visto, decréscimo na taxa de excreção de quiroinositol na urina está linearmente relacionado à sensibilidade diminuída à insulina (aumento à resistência de insulina). Correlações semelhantes foram obtidas em humanos, comparando controles não diabéticos e diabéticos tipo 2 (SUZUKI *et al.*, 1994).

Tae-Sik Jung *et al.* (2005) determinaram a relação entre os níveis do mioinositol e quiroinositol nas amostras de urina colhidas durante um período de 24 horas em pacientes com diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 e grupo controle, e observaram uma relação entre mio/quiroinositol, em que os níveis de mioinositol foi 3 vezes mais elevado em pacientes com DM1 e DM2 que o controle.

D-quiroinositol é estruturalmente relacionado como um fosfatidilinositolfosfato, o qual participa das vias de sinalização da insulina, que por sua vez participa do transporte de glicose (HOLMAN; KASUGA, 1997). A administração aguda de D-quiroinositol diminuiu a concentração plasmática de glicose em ratos diabéticos tratados por estreptozotocina (FONTELES *et al.*, 1996) e melhorou a utilização de glicose em macacos insulinoresistentes (ORTMEYER *et al.*, 1993b). D-quiroinositol também melhorou a tolerância à glicose em ratos normais e melhorou a glicogênese no diafragma (ORTMEYER *et al.*, 1993b; HUANG

et al., 1993). O D-quirositol administrado cronicamente previne neuropatia diabética experimental (FARIAS, 2011)

2.7 Saliva

A saliva é uma secreção exócrina de células especializadas (células salivares), que podem ou não unir-se, formando as glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual) e menores. É uma secreção complexa, em que 93% do volume produzido são provenientes das glândulas salivares maiores e 7% do volume restante pelas glândulas menores, estas se estendem por toda a boca, exceto na língua e na porção anterior do palato (LLENA- PUY, 2006). Ela é estéril quando sai das glândulas, mas deixa de ser quando se mistura com o fluido crevicular, restos alimentares, micro-organismos e células descamadas da mucosa oral (TENOVUO, 1997).

As glândulas salivares são formadas por células acinais e ductais. Os ácinos compreendem a parte inicial das glândulas, eles possuem células cúbicas e as suas características diferem pelas suas propriedades funcionais: claras ou mucinogênicas e escuras ou zimogênicas. Além disso, os ácinos possuem uma rica irrigação sanguínea e fibras nervosas que perfuram a membrana basal (GUYTON; HALL, 2002). O sistema tubular e os ductos excretores das glândulas salivares se diferenciam em três porções:

Túbulo intercalar, localizado próximo ao ácino, constituído por células cubóides.

Túbulo estriado, localizado na região seguinte ao túbulo intercalar, constituído por células epiteliais colunares, semelhantes às células tubulares do rim.

Ducto excretor, localizado na região próxima ao túbulo estriado, formado por dois tipos de células: as superficiais (epitélio colunar) e as basais (achatadas). Particularmente, as células basais são capazes de alterar o pH da saliva, secretando ou absorvendo HCO_3 (DOUGLAS, 2002).

As glândulas são classificadas de acordo com o tipo de secreção salivar produzida. São ditas mucosas aquelas que secretam grânulos mucinogênicos (mucina), e serosas as que possuem alta proporção de grânulos de zimogênio, predominantemente encontradas nas glândulas salivares maiores (DOUGLAS, 2002). Assim, as glândulas parótidas, por exemplo, são ditas serosas, pois suas células produzem uma secreção fina,

aquosa e rica em enzimas. Já as submandibulares e sublinguais são classificadas como mistas, pois contém células serosas e mucosas e secretam um fluido viscoso contendo mucinas, sais e enzimas. Entretanto, as glândulas submandibulares são principalmente serosas e as sublinguais mucosas (THYLSTRUO; FEJERSKOV, 1995). Já as glândulas salivares menores são essencialmente sero-mucosas (LENA- PUY, 2006).

A produção da saliva é um fenômeno complexo, controlada pelo sistema nervoso autônomo e gera gasto de energia. Ela é formada ativamente através do movimento de íons de sódio e do cloreto na célula acinais, criando um gradiente osmótico que leva ao movimento passivo de água para dentro delas, esse aumento hidrostático determina o fluxo de água e de eletrólito pela membrana interna das células acinais, iniciando-se a secreção da saliva (EDGAR, 1992). As células acinais secretam seus componentes no ducto intercalar, esta secreção é modificada à medida que passa pelos ductos, os íons sódio são ativamente reabsorvidos, íons cloreto seguem passivamente para manter o equilíbrio elétrico, os íons de potássio e bicarbonato são secretados (BURGEN; AMMELIN, 1961). Os componentes macromoleculares (amilase, glicoproteínas etc.) são formados no retículo endoplasmático, transformado em vesículas secretoras no complexo de Golgi e exportados e secretados por exocitoses. (EDGAR, 1992).

As glândulas salivares são inervadas por fibras do sistema nervoso parassimpático e simpático. Essas fibras inervam as células acinais, os ductos e vasos sanguíneos. A produção de saliva ocorre em resposta aos impulsos nervosos aferentes enviados aos núcleos salivares que são excitados por diversos estímulos: gustatórios e táteis da língua e da mucosa oral, assim como odor, ansiedade e depressão (BAUM, 1987).

A natureza da secreção depende do tipo de estímulo. Quando há predominância do estímulo parassimpático, a secreção será aquosa, contendo eletrólitos e algumas enzimas, enquanto que se predominar o estímulo simpático, grande quantidade de macromoléculas, principalmente mucinas, farão parte da secreção (EDGAR, 1992; THYLSTRUP; FEJERKOV, 1995).

A saliva é um líquido transparente e insípido, composta principalmente por água (99%) e uma pequena proporção de moléculas orgânicas e inorgânicas. A composição salivar é importante pela sua heterogeneidade e variabilidade (KARGUL *et al.*, 1994), sendo afetada por muitos fatores, como fluxo, estimulação, idade, nutrição, doenças, drogas e hormônios (EDGAR, 1992; TENOVUO; LAGERLOF, 1995).

O pH salivar é ligeiramente ácido, de 5,75 a 7,05 sendo que esse valor está intimamente ligado à concentração de CO₂ no sangue. Portanto, se a quantidade de CO₂ livre no sangue aumentar, conseqüentemente, haverá também um aumento na saliva, fazendo com que o pH torne-se menos ácido. Com isso, a glândula salivar estará se comportando de forma similar ao rim, na sua função urinária (CHICHARRO *et al.*, 1998; BERNE ; LEVY, 2000; GUYTON; HALL, 2002).

O volume de saliva secretada, em condições basais de repouso, está em torno de 1mL/min (LANGERLOF; DAWES,1984; DOUGLA,2002) o que totaliza diariamente um volume de 1000 e 1500mL/dia (HUMPHREY; WILLIAMSOM,2001). As variações desse volume como também a composição salivar devem-se a ação de fatores controladores da secreção salivar, sendo os fundamentais o sistema nervoso autônomo e o sistema endócrino (DOUGLAS, 2002).

2.7.1 Função e propriedade da saliva

Uma série de funções é atribuída à saliva. No trato digestivo tem importante papel na fisiologia esofagiana, na digestão e na proteção das células gástricas. Na boca participa efetivamente a mastigação, fala, deglutição, sensibilidade gustativa, lubrificação dos tecidos, proteção das mucosas contra a invasão de diversas substâncias, atividade antibacteriana, antifúngica e antivirótica, maturação pós-eruptiva e regulação do balanço iônico na remineralização do esmalte, deposição da película adquirida e limitação da difusão de ácidos (MANDEL, 1987; JORGE, 1995).

A saliva faz parte dos mecanismos externos de defesa, sendo parte do sistema imunológico inato. É o primeiro agente de resistência do indivíduo contra as doenças infecciosas da cavidade bucal. Ela está presente como uma película, que se mantém em constante movimento, revestindo todas as superfícies bucais (ROSENBAUER *et al.*, 2001). Desse movimento depende o controle mecânico do biofilme associado às superfícies bucais. Além disso, dentre os componentes orgânicos da saliva, existem as proteínas antimicrobianas como a imunoglobulinas, lisozima, lactoferrina, aglutininas e os sistemas de peroxidase salivar e mieloperoxidase, as quais desempenham papel importante no controle do crescimento microbiano excessivo dentro da cavidade bucal (BEN-ARYEH *et al.*,1990; TENOVUO, 1998; HAGEWALD *et al.*, 2003; AMERONGEN *et al.*, 2004). Portanto, o

equilíbrio ecológico da boca é muito influenciado pela saliva. Destacam-se, também, a ação dos seus componentes inorgânicos, como os íons cálcio, fosfato e flúor, que têm o poder de interferir no mecanismo DES X RE, atuando no controle da cárie dental (LOESCHE, 1993; THYLSTRUP; FEJERSKOV, 1995).

Possui diversas propriedades físico-químicas, dentre estas, apresenta alta viscosidade, baixa solubilidade, elasticidade e adesividade; devido às características químicas e estruturais das mucinas; glicoproteínas de alto peso molecular produzidas pelas glândulas sublingual, submandibular e parótida (RANTONEN; MEURMAN, 1998).

A saliva é muito importante para o meio bucal como também para o próprio organismo, desempenhando uma série de funções:

2.7.1.2 Papel digestivo e excretor

No trato digestivo tem importante papel na fisiologia esofageana, na digestão e na proteção das células gástricas (BERNER; LEVY, 2000). A saliva contém a enzima amilase, capaz de hidrolisar o amido contido nos alimentos, transformando-o em dextrina, maltose e glicose. Além da atividade enzimática, a saliva contribui para o processo digestivo, lubrificando o bolo alimentar e, desta forma, facilitando sua mastigação e deglutição (CURI; PROCOPIO, 2009).

Inúmeras substâncias nocivas ao organismo e alguns medicamentos são excretados pela saliva, que assim funciona como um veículo de desintoxicação. A saliva participa na manutenção do equilíbrio hídrico, regulando a excreção de líquido do organismo (BURGER; EMMELIN, 1961).

2.7.1.3 Lubrificação

A lubrificação dos tecidos orais é muito importante. A ação lubrificante da saliva é reflexo da sua viscosidade que facilita os movimentos linguais e labiais durante a alimentação além de ser importante na articulação das palavras. A variação da viscosidade

indica alterações na constituição salivar, particularmente, devido à secreção de glicoproteínas salivares (WATERMAN *et al.*, 1988).

2.7.1.4 Diluição e Limpeza

A água é o solvente no qual se dissolve as substâncias que estimulam os corpúsculos gustativos, essa estimulação mantém a secreção salivar. O fluxo de saliva remove as partículas estranhas da cavidade bucal por meio da deglutição (MANDEL, 1987; EDGAR, 1992; DOUGLAS 2002;). A saliva também dilui os substratos bacterianos principalmente diferentes açúcares e mais notadamente a sacarose (LANGERLOF; OLIVEBY,1994).

2.7.1.5 Proteção

A saliva tem um importante papel na manutenção no equilíbrio do ecossistema oral e desempenha uma atividade protetora através de suas propriedades únicas e constituintes valiosos (HOEK *et al.*, 2002; NEWMAN *et al.*, 2007; STOOKEY, 2008). A manutenção da homeostase da microbiota oral se deve a presença de algumas proteínas (proteínas ricas em prolina, lisozima, lactoferrina, peroxidases, aglutininas, e histidina, IgA, IgG e IgM) (LIÉBANA *et al.*, 2002), as quais são constituintes essenciais da película adquirida, favorecendo a agregação bacteriana. São fortes nutrientes para algumas bactérias e exercem um efeito antimicrobiano devido à capacidade de algumas delas de modificar o metabolismo bacteriano e a capacidade de adesão da bactéria à superfície do dente. Possui ação antibacteriana, desenvolvida pela ação bacteriolítica da lisozima mais a remoção mecânica pelo fluxo da saliva e a ação da IgA, ação antifúngica, pela presença de um fator antimicótico (histatina) (LOIMARANTA, 2000).

2.7.1.6 Neutralização e capacidade tampão

A capacidade tampão é um mecanismo específico da saliva de manter o pH constante a 6,9 a 7,0, por meio dos sistemas de bicarbonato, fosfato e algumas proteínas. O

tampão ácido carbônico / bicarbonato é o principal sistema tampão-salivar (EDGAR, 1992; TENOVUO; LAGERLOF, 1995; LENANDER-LUMIKARI; LOIMARATA, 2000; DIAZ-ARNOLD; MAREK, 2002) e exerce sua ação principalmente quando o fluxo de saliva estimulada aumenta. O sistema bicarbonato é baseado no equilíbrio:



O tampão fosfato desempenha um papel fundamental em situações de baixo fluxo salivar, acima de um pH de 6 a saliva é supersaturada de hidroxiapatita de fosfato (HA), quando o pH é reduzido, abaixo do pH crítico (5,5) dissolve-se a HA e os fosfatos são liberados para restabelecerem o equilíbrio, que dependerá da quantidade de íons de fosfato e cálcio no meio. Algumas proteínas como as histatinas, sialina, assim com alguns produtos alcalinos gerados da atividade metabólica das bactérias sobre os aminoácidos, peptídeos, proteínas e uréia também são importantes no controle do pH (NAUNTOFTE, 2003).

2.7.1.7 Formação da película e da placa dental

A película e placa contêm proteínas predominantemente derivadas da saliva (EDGAR, 1992). A película adquirida forma-se sobre o esmalte, após poucos segundos em contato com saliva, uma membrana amorfa de glicoproteínas ácidas (mucinas). As proteínas salivares adsorvidas à película tornam-se altamente insolúveis com o tempo, muito possivelmente devido a sua desnaturação. Após a instalação da película adquirida, as bactérias pioneiras começam a se ligar a película, eles começam a excretar EPS, o que ajuda as bactérias permanecer unidas e anexar à película. *Actinomyces spp*, *Streptococcus spp*, *Haemophilus spp*, *Capnocytophaga spp*, *Veillonella spp*, e *Neisseria* são os principais gêneros pioneiros bacterianos anexando a superfície do dente 16-18. Formando a placa bacteriana que apresenta essencialmente importância não só na patogênese da cárie, mas também é o principal agente etiológico da gengivite crônica e associa-se intimamente às lesões de periodontite crônica (HUANG; LI; GREGORY, 2011).

2.7.2 Composição

A composição salivar sofre variações em função do fluxo salivar e está intimamente relacionada ao tipo, intensidade e duração do estímulo utilizado na obtenção da amostra, podendo ocorrer alterações significativas na composição salivar em diferentes indivíduos e no mesmo indivíduo sob diferentes circunstâncias (JENKINS,1972), sendo constituída em maior parte por água, que é o solvente geral das substâncias do meio bucal que mantém úmida e limpa a mucosa bucal e as superfícies dos dentes (BAUM, 1987), e por compostos sólidos: substâncias inorgânicas e orgânicas.

Os elementos inorgânicos como: Cl^- , H_2PO_4^- , HPO_4^- , HCO_3^- (CO_2), SO_4^- , S^- , F^- , Na^+ , K^+ , Ca^{++} , NH_4 , Mg^{++} , são responsáveis pelo equilíbrio osmótico da saliva, capacidade tampão e remineralização (THYESTRUP; FEJERSKOV, 1995). As substâncias orgânicas encontradas são: albumina, amônia, amilase, creatinina, cistinina, cistinas, esterases, glicose, gustina, histatina, imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM), calicreína, lactoferrina, lactoperoxidase, lisozima, mucinas, carboidratos, proteínas ricas em prolina, ribonucleases, ácido láctico, estaterina, sulfatos, tiocianato e uréia (TENOVUO, 1998; HUMPHEREY; WILLIAMSON, 2001). Alguns gases como CO_2 , N_2 e O_2 também estão presentes na saliva (BARTUAL, 1980). O oxigênio proporciona o aspecto espumoso (SILVA, 1996).

2.7.2.1 Componentes inorgânicos

Os elementos inorgânicos mais importantes presentes na saliva são: iodeto, sódio, cálcio fósforo, cloreto, fluoreto, bicarbonato, tiocianato e brometo (EDGAR, 1992; DOUGLAS, 2002). A osmolaridade da saliva é devido à concentração de quatro íons: sódio, potássio, cloreto e bicarbonato, esses são encontrados em diferentes concentrações na saliva, o que a torna um fluido hipotônico. As concentrações desses íons alteram drasticamente a velocidade do fluxo salivar (CHAUNCEY, 1966).

Embora os íons salivares sejam os mesmos íons plasmáticos, a concentração relativa de íons Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HPO_4^{-2} e H_2PO^- indica que a saliva não é exatamente um simples ultrafiltrado plasmático. Uma parte desses íons, incluindo Ca^{2+} e Cl^- é encontrada geralmente em menor concentração que no plasma, enquanto PO_4^{3-} e K^+ estão presentes em

quantidades elevadas, o sódio tem sua concentração variável. Outros íons estão presentes em quantidades já detectadas são: magnésio, cobre, fluoreto, brometo, iodeto e tiocianato (THYLSTRUP; FEVERSKOV, 1995).

O iodeto varia de 100 a 200 vezes quando comparado sua concentração no plasma, mas seu mecanismo de transporte não depende do hormônio TSH da hipófise, como ocorre na glândula tireóide. O brometo é encontrado em concentração maior que no plasma e varia em relação à taxa de fluxo. (DOUGLAS, 2002). O bicarbonato é o principal tampão na saliva. Tiocianato relaciona-se com a função antibacteriana da sialoperoxidase (EDGAR, 1992). O fluoreto é o mais efetivo agente anticárie conhecido (LAGERLOF; OLIVEBY, 1994). Quando presente na fase aquosa, durante a fase re- do processo des- remineralização, será incorporado aos cristais de esmalte e tornará o esmalte mais resistente á desmineralização (LARSEN, 1974).

Nem todo cálcio e fosfato presente na saliva estão livres em solução. Enquanto parte do cálcio se encontra ligada a proteínas, a outra formará complexos solúveis com carbonato, fosfato ou lactato. Os níveis de cálcio e fosfato tornam a saliva supersaturada em relação á hidroxiapatita no pH normal (EDGAR, 1992).

2.7.2.2 Componentes orgânicos

Os componentes orgânicos mais abundantes e importantes da saliva são as proteínas. Elas são importantes na função salivar devido a suas funções biológicas de particular interesse à saúde oral. As proteínas na saliva são principalmente constituídas por glicoproteínas (ex. mucinas), enzimas (ex. α -amilase, anidrase carbônica), imunoglobulinas e uma grande variedade de peptídeos com atividades antimicrobianas (cisteína, estaterina, histatina e proteínas ricas em prolina – PRP) (HUMPHREY; WILLIAMSON, 2001).

A glicoproteína é uma combinação de uma macromolécula formada por proteínas e carboidratos (DOUGLAS, 2002). Formam o maior grupo de proteínas salivares, são representadas principalmente pelas mucinas GM1, GM2 encontradas na saliva das glândulas submandibulares e sublinguais e as proteínas ricas em prolina (PRP), encontradas na parótida (EDGAR, 1992; DOWD, 1999).

A enzima mais importante da saliva é a amilase, também conhecida como ptialina e α -amilase porque age em nível da ligação 1,4 dos polissacarídeos (amido e glicogênio). É produzida pela parótida e submandibular, sendo a secreção da parótida mais rica em amilase, tem ação aminolítica e o pH ótimo é levemente ácido de 6,8 e requer Cl^- e Ca^{2+} para sua ação enzimática (EDGAR,1992; DOUGLAS,2002).

As imunoglobulinas predominantes na saliva são: IgA com aproximadamente 20mg/100mL, IgG (1-5 mg/100mL) e em menor quantidade IgM (0-2mg/mL) (EDGAR,1992). Elas formam a base da defesa específica da microbiota oral (RUSSELL *et al.*, 1999; LENANDER-LUMIKARI; LOIMARANTA, 2000).

Existe também na saliva proteínas com propriedades antibacterianas, dentre elas destacam-se a lisozima, lactoferrina e a sialoperoxidase (EDGAR, 1992). A lisozima é uma glicoproteína de ação bacteriolítica, ela age inibindo o metabolismo bacteriano, levando inicialmente à parada da reprodução e depois à destruição da bactéria (DOWD,1999; VAN NIEUW AMERONGEN; BOLSCHER; VEERMAN, 2004). A lactoferrina é uma glicoproteína ligada ao ferro (EDGAR,1992; DOWN, 1999), por ter muita afinidade pelo ferro, essa proteína liga-se a ele impedindo que seja usado pelo organismo bacteriano (EDGAR,1992; DOWD,1999; VAN NIEUW AMERONGEN; BOLSCHER; VEERMAN, 2004). A sialoperoxidase é um potente antibacteriano, usado o peróxido de hidrogênio produzido pelas bactérias como oxidante (EDGAR, 1992).

Existem outros polipeptídios que desempenham funções importantes na homeostase oral. A estaterina inibe espontaneamente a precipitação dos sais de fosfato de cálcio da saliva supersaturada e previne o crescimento do cristal (EDGA, 1992; TENOVUO; LANGERLOF, 1995), favorecendo a mineralização da superfície dentária sem formação do cálculo dental. Ela protege a superfície dentária dos desgastes provocados por agentes químicos (DOUGLAS *et al.*, 1991). A cistatina é um grupo de inibidores de proteases ricos em cisteína. Elas previnem a ação das proteases potencialmente prejudiciais aos tecidos moles da cavidade oral. As cistatinas também se ligam à hidroxiapatita, entretanto, a proteína ácida contendo cisteína inibe a precipitação do fosfato de cálcio da saliva supersaturada, protegendo a superfície dentária da formação de cálculo (JOHNSSON *et al.*, 1993).

2.7.2.3 Carboidratos na saliva

Normalmente existem apenas traços de carboidratos livres na saliva. Uma distribuição clara deve ser feita entre os carboidratos livres (frequentemente derivados da dieta), os carboidratos ligados a proteínas (glicoproteínas) e polímeros de glicose e frutose formados pelas enzimas bacterianas glucosiltransferases (EDGAR, 1992).

2.7.3 Fatores que interferem na secreção salivar

2.7.3.1 Fluxo salivar

A medida da taxa do fluxo salivar é um dos parâmetros utilizados para a avaliação do risco da instalação e do desenvolvimento das doenças infecciosas bucais. É o fator de maior importância que afeta a composição salivar (LAGERLOF; OLIVEBY, 1994; TENOVUO; LAGERLOF, 1995).

A avaliação do fluxo salivar pode ser estimulada ou não estimulada. Diz-se não estimulada quando a secreção salivar é produzida sem nenhum estímulo. É praticamente impossível obter saliva verdadeiramente em repouso, uma vez que, durante a consciência, o fluxo salivar é sempre influenciado por algum estímulo (THYLSTRUP; FEJERSKOV, 1995). Contudo, a saliva colhida sem nenhum estímulo mastigatório ou gustativo, simplesmente salivando passivamente dentro de um cilindro, é o indicador mais confiável de fluxo de salivar reduzido e hipossalivação, do que a saliva estimulada (DAWES, 2008).

Em repouso, a secreção salivar varia entre 0,25 e 0,35 mL/min. Antes de estímulos sensitivos e elétricos mecânicos, o volume pode chegar até 1,5 mL/min. O maior volume salivar é produzido antes, durante e depois da alimentação, alcançando seu pico máximo em torno do meio dia e diminui de forma significativa à noite (NAUNTOFTE, 2003). Existe uma série de situações fisiológicas que reduzem a secreção salivar, como a idade (HIROTOMI *et al.*, 2006,2008), o número de dentes na boca (FLINK *et al.*, 2008), o sexo, o peso corporal e o momento do dia.

Existem outras situações patológicas que reduzem o fluxo salivar, é importante destacar medicamentos (SREEBNY *et al.*, 1992), irradiação na região da cabeça e do pescoço (ANDREWS; GRIFFITHS, 2001), fatores psicológicos, alterações hormonais, algumas enfermidades autoimune, por exemplo, síndrome de Sjögren (MARIETTE, 2004), Diabetes *mellitus*, síndrome da imunodeficiência adquirida – AIDS – (KIDD; FEJERSKOV, 2005).

2.7.3.2 Duração do estímulo

De acordo com o tempo de duração do estímulo, pode haver variação no teor das substâncias da saliva. Caso a estimulação persista por muito tempo, a concentração das substâncias na saliva tende a diminuir, mas dentre elas o cálcio e as proteínas tendem a recuperar-se logo após cessado o estímulo (EDGAR, 1992; DOUGLAS, 2002).

2.7.3.3 Contribuição das glândulas

A maior glândula salivar é a parótida, a qual é puramente serosa que, quando estimulada, produz saliva fina, aquosa e rica em amilase. Quando não estimulada, a parótida contribui com aproximadamente 10% do volume (EDGAR, 1992), com a estimulação ácida ela contribui com cerca da metade do volume da saliva integral. No estado estimulado, a parótida tem uma menor contribuição para o volume total, por que cerca de 2/3 desta secreção é produzida pelas glândulas submandibulares (NAUNTOFTE, 2003).

2.7.3.4 Ritmo Circadiano

A quantidade e a composição da saliva não são constantes e estão relacionadas ao ritmo biológico circadiano. É um fator importante a ser considerado quando se pretende realizar um estudo com a saliva (EDGAR, 1992).

A secreção salivar é menor á noite em relação á diurna. Todavia, a concentração de proteínas é maior á tarde, enquanto que as concentrações de eletrólitos, tais como sódio e cloretos, são maiores pela manhã, enquanto que o potássio é mais excretado pela saliva no

crepúsculo. Os teores de cálcio e fosfato na saliva são maiores à noite (DOUGLAS, 2002).

2.7.3.5 Dieta

Mudanças em longo prazo na dieta não parecem ter efeito dramático na composição salivar, mas mudanças da concentração de fosfato e uréia no plasma induzida por alterações dietéticas podem ser refletidas na saliva (EDGAR, 1992).

Segundo Douglas (2002) a qualidade da dieta pode interferir na composição salivar. Indivíduos que ingerem uma dieta rica em carboidratos torna o conteúdo da amilase salivar mais alto que naqueles que se alimentam com dieta pobre em glicídios.

2.7.3.6 Associação dos componentes salivares com doenças

De acordo com Mandel (1990), a saliva é o “espelho do corpo”, pois reflete o estado geral da saúde do corpo no que se refere aos níveis dos fluidos corporais das substâncias naturais e uma ampla variedade de moléculas introduzidas com finalidades terapêuticas. Refletem os estados emocional, hormonal, imunológico e neurológico e ainda, as influências nutricionais e metabólicas.

A saliva humana possui um amplo grupo de constituintes protéicos e não protéicos com o propósito de manter a saúde da cavidade oral. Esse arsenal de componentes possui um imenso potencial informativo para a detecção de doenças sistêmicas. Entretanto, esse potencial só poderá ser traduzido em metodologias efetivas a partir do estabelecimento de um padrão referencial dos compostos salivares (XIE *et al.*, 2005). A partir desse padrão referencial, a interpretação qualitativa e quantitativa dos componentes da saliva poderá não só determinar o diagnóstico, mas também avaliar o melhor tratamento para desordens sistêmicas.

Determinadas doenças sistêmicas podem comprometer o funcionamento das glândulas salivares e conseqüentemente a produção de saliva, influenciando tanto na quantidade de saliva produzida quanto na qualidade desse fluido, uma vez que pode afetar os constituintes químicos e as propriedades físicas do mesmo. Essas mudanças podem servir de parâmetro para o diagnóstico de determinadas doenças.

Muitas substâncias encontradas no sangue periférico também são encontradas na saliva, embora na saliva as concentrações sejam geralmente mais baixas que no sangue (MILLER, 1994). Mesmo aqueles componentes do soro que não fazem parte dos constituintes salivar normal (drogas e hormônios) podem chegar à saliva. Através de mecanismos de transferência que incluem rotas intra e extracelular, dentro das glândulas salivares. A rota mais comum intracelular é difusão passiva, embora transporte ativo seja usado, e extracelular mais usada é a ultrafiltração, que ocorre através das junções entre as células, (DROBITCH; SVENSSON, 1992; HAECKEL; HANECKE, 1993; JUSKO; MILSAP, 1993).

O fluido salivar pode oferecer uma alternativa ao plasma e à urina, como matriz de análise para o diagnóstico e controle de diversas doenças sistêmicas. A análise da saliva com finalidades diagnósticas se fundamenta na possível correlação entre os constituintes salivares e os parâmetros bioquímicos tradicionais, principalmente do plasma (WONG, 2006).

Bioquimicamente, a maior discrepância entre a saliva e o plasma está relacionada à grande variação dos valores de referência encontrados nos componentes constituintes do fluido salivar. A maioria dos compostos estudados no soro já é bem documentada, e possuem uma posição sólida em relação à sua utilidade e confiabilidade. A variação dos valores de referência desses compostos no plasma se mantém em uma faixa estreita, entretanto o mesmo não acontece na saliva, o que dificulta o desenvolvimento de métodos de análise e a elaboração de valores padronizados desses componentes (DRUMMER, 2006).

Para que a saliva se torne uma análise alternativa ao plasma com semelhante grau de confiabilidade, é necessário o estabelecimento de uma correlação confirmada entre as concentrações dos compostos nos dois meios.

2.8 Saliva e diabetes

A disfunção salivar tem sido relatada em pacientes com diabetes (MOORE *et al.*, 2001, LIN *et al.*, 2002). Um estudo epidemiológico transversal foi realizado em 2001 para olhar a prevalência de hipossalivação e xerostomia (boca seca) e para determinar a relação entre a disfunção salivar e complicações do diabetes. Esse estudo foi realizado em diabéticos tipo 1 e controles sem diabetes. Eles descobriram que a taxa de fluxo salivar reduzido e xerostomia eram mais frequentes em pacientes com diabetes do que nos controles, especialmente por aqueles diabéticos que tinham desenvolvido neuropatia (SANDBERG;

WIKBLAD, 2003). Outros estudos realizados em diabéticos tipo 2 também confirmaram que a xerostomia e hipossalivação foram mais prevalentes neste grupo de pacientes (CHAVEZ *et al.*, 2001). Um aumento do número de micro-organismos patógenos salivares também foi encontrado nos pacientes com diabetes (KHOVIDHUNKIT *et al.*, 2009). Ocorre também com frequência inchaço crônico difuso bilateral que afeta principalmente as glândulas parótida, assintomático, não inflamatória e não neoplásica (SCULLY *et al.*, 2008).

A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca (FOX *et al.*, 1985), consequência da diminuição/ interrupção da função das glândulas salivares, com alterações quer na quantidade, quer na qualidade da saliva (LÓPEZ; BERMEJO, 1996).

A xerostomia é um sintoma que pode está associado a várias causas: alterações emocionais, stress e neuroses; doenças orgânicas; síndrome de Sjogren; aplasia, obstrução e infecções das glândulas salivares; quimio e radioterapia; uso de medicamentos e drogas e idade avançada (SPIELMAN *et al.*, 1981).

Doenças como o alcoolismo, a diabetes *mellitus* (tipo1), a má nutrição, a anorexia nervosa, a bulimia, as infecções virais ou bacterianas e as medicações usadas no tratamento dos doentes portadores do HIV podem causar hipertrofia parótida e consequente alteração da função (PINTO-COELHO, 2002).

Estudos mostraram que a diminuição da salivação é acompanhada de alterações nos eletrólitos salivares e nas imunoproteínas. A alta susceptibilidade às infecções, cárie rampante e doença periodontal se devem à modificação da microflora bucal como resultado da redução do fluxo salivar (SPIELMAN, *et al.*, 1981).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar as concentrações salivares de mioinositol e quiroinositol em crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 em comparação à crianças saudáveis.

3.2 Objetivos Específicos

1. Identificar possíveis inositóis (mioinositol e quiroinositol) em crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 e em crianças saudáveis.
2. Determinar e comparar a razão mio/quiroinositol em saliva total de crianças com ou sem diabetes *mellitus* tipo 1.
3. Correlacionar concentração dos inositóis com diabetes *mellitus* tipo 1.
4. Comparar experiência de cárie e doença periodontal entre os grupos.
5. Investigar a relação do mioinositol e quiroinositol com cárie e doença periodontal.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto, o protocolo experimental e o termo de consentimento desta pesquisa foram submetidos à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa – COMEPE – da Universidade Federal do Ceará, tendo sido aprovado em 28 de abril de 2011 sob protocolo nº032/11, ofício nº088/11 (Anexo A).

4.1 Desenho do estudo

O desenho consistiu de um estudo observacional, analítico, de delineamento transversal de uma amostra representativa de crianças com DM1 e crianças saudáveis, definida por seleção aleatória com livre demanda.

4.2 População

O estudo foi desenvolvido no município de Fortaleza, na clínica odontológica do Centro de Diabetes e Hipertensão, centro de referência no tratamento de diabetes e hipertensão no estado do Ceará. Um total de 25 (vinte e cinco) voluntários com DM1 descompensados, segundo o padrão da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1999), de ambos os sexos, com idade de 3 a 12 anos, foram selecionados e convidados a participar do estudo. Vinte crianças sadias de ambos os sexos, na mesma faixa etária, atendidas na clínica de odontopediatria da Universidade Federal do Ceará foram selecionadas para compor o grupo controle.

4.3 Seleção da Amostra

4.3.1 Critérios de inclusão

Os seguintes critérios foram adotados no processo de recrutamento de voluntários:

- Crianças de ambos os sexos;
- Sadias (com ausência de doenças sistêmicas, hereditárias ou congênitas);
- Apresentar diabetes *mellitus* tipo 1 (segundo a OMS,1999);
- Com glicemia em jejum superior a 126 mg/dl, segundo os novos critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA);
- Com hemoglobina glicosada superior a 7%, segundo os novos critérios ADA;
- Com idades entre 3 e 12 anos;
- Livres de cárie (ausência de lesões cariosas clinicamente detectadas);
- Portadores de cárie (presença de lesões cariosas clinicamente detectadas);
- Livres de doença periodontal;
- Portadoras de doença periodontal.

4.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo voluntários que se enquadraram nos seguintes critérios:

- Crianças com doenças sistêmicas (exceto diabetes *mellitus* tipo 1), congênitas ou hereditárias, identificadas durante a anamnese;
- Crianças que não colaboraram ou que choraram durante a coleta;
- Aquelas cujos pais ou responsáveis legais se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.4 Entrada do voluntário no estudo

Os voluntários que participaram da pesquisa apresentaram-se com os pais ou responsável legal que foram esclarecidos sobre a natureza e o objetivo do estudo, a fim de se

obter a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). As crianças em que os pais concordaram com o termo foram cadastradas e convidadas a participar do estudo. Houve a liberdade de retirada da criança do estudo a qualquer momento. Nenhum dos voluntários teve prejuízo e nem correu risco com a pesquisa, após o exame dentário, foram encaminhados para o tratamento e/ou a prevenção da cárie e doença periodontal.

4.5 Coleta de dados

4.5.1 Anamnese

Os voluntários participantes foram submetidos a uma anamnese, na qual se obtiveram informações concernentes ao estado de saúde geral e bucal da criança (APÊNDICE B).

4.5.2 Exame dentário

O exame foi realizado pela pesquisadora na cadeira odontológica do consultório odontológico do Centro de Diabetes e Hipertensão, sob luz artificial (refletor odontológico), utilizando espelho bucal, sonda exploradora e seringa tríplice. O exame bucal nas crianças saudáveis foi realizado nas mesmas condições na clínica de odontopediatria da Universidade Federal do Ceará.

Durante o procedimento de exame dos dentes, os seguintes parâmetros foram averiguados e anotados na ficha dentária (APÊNDICE C):

1. Situação dos tecidos moles intra-orais;
2. Identificação dos dentes presentes na cavidade oral: decíduos e permanentes;
3. Identificação de decíduos presentes na cavidade oral com mobilidade fisiológica;
4. Grau de mobilidade:
 - Grau 1 (cerca de 1mm de mobilidade);

- Grau 2 (cerca de 2mm de mobilidade)
 - Grau 3 (cerca de 3mm de mobilidade).
5. Número de dentes:
- Cariados (cavitados e não cavitados);
 - Restaurados;
 - Extraídos devido à cárie.
6. Números de superfícies:
- Cariadas (cavitadas e não cavitadas);
 - Ausentes (devido à cárie);
 - Restaurados.
7. Identificação de todas as superfícies:
- Cariadas (cavitadas e não cavitadas);
 - Ausentes (devido à cárie);
 - Restaurados.

4.5.3 Exame Periodontal

Esse exame foi realizado logo após o exame dentário, todos os dados coletados foram anotados em ficha apropriada (APÊNDICE D).

4.5.3.1 Índice de placa visível e índice de higiene bucal

Inicialmente foi realizado o índice de placa visível para aferição da condição de higiene bucal apresentada pela criança, foram contabilizadas as superfícies dentárias (faces) susceptíveis ao acúmulo de placa presentes na cavidade bucal da criança, com exceção da face incisal. Os dentes receberam códigos numéricos de acordo com maior grau de placa observado nas superfícies dentárias.

0 = Ausência de placa

1 = Visualização da placa através de sua remoção por sonda (visível)

2 = Placa visível clinicamente (moderada)

3 = Placa abundante inclusive nos espaços interdentais (abundante)

Foi realizada a somatória de todos os dentes, obtendo-se a porcentagem de placa bacteriana visível do indivíduo examinado e o índice de higiene bucal (IHB), assim caracterizado:

1. se $< 33\%$, bom estado de higiene bucal;
2. ≥ 34 e $< 66\%$, mau estado de higiene;
3. Acima de 67% de placa bacteriana, péssimo estado de higiene bucal.

4.5.3.2 Índice de sangramento gengival

Foi necessária uma sonda periodontal específica (OMS-621). Nesse exame, cada dente foi sondado, com exceção dos dentes em erupção. A sonda penetrou suavemente em cada sulco gengival exercendo uma pressão de até 25g, dada apenas pelo peso da sonda, e foi posicionada paralelamente ao longo do eixo do dente. A sondagem realizou-se em 6 pontos de cada dente: mesio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, médio-lingual, disto-lingual. Os pontos onde houve sangramento foram anotados na ficha e o índice de sangramento foi calculado pelo percentual de superfícies com sangramento em relação ao total de superfícies dentárias presentes.

4.5.3.3 Exame periodontal simplificado

A boca foi dividida em seis partes (sextantes), a avaliação iniciou-se pelo sextante superior posterior direito e seguiu em sentido horário até o inferior posterior direito. Os sextantes posteriores compreenderam os dentes molares e os sextantes anteriores, incisivos e caninos. Conforme descrito anteriormente, sendo anotado na ficha o escore de maior valor, o diagnóstico foi feito tendo por base os códigos que seguem:

0- Ausência de sangramento e fatores retentivos e faixa escura da sonda totalmente visível;

1- Presença de sangramento á sondagem / ausência de fatores retentivos, faixa escura da sonda totalmente visível;

2- Presença de fatores retentivos de placa (cálculo, restaurações com falhas marginais e cáries) faixa escura totalmente visível;

3- Faixa escura parcialmente visível- 4 a 5mm profundida de sondagem

“*” indica presença de recessão gengival maior que 3mm/ mobilidade dental/ envolvimento de furca/ problemas mucogengivais

“X” sextante ausente

A ocorrência de outras alterações, como cálculo dental, recessão gengival, anormalidades na língua (fissuras, coloração avermelhada, língua geográfica, papilas proeminentes e indentações laterais) e infecções orais foram também avaliada no exame clínico.

A DP foi classificada como:

(A) Gengivite, caracterizada pela presença de 25% ou mais de sítios com sangramento à sondagem e nenhum sítio com profundida a sondagem > 2mm

(B) Periodontite, caracterizada pelo achado de pelo menos um sítio apresentando simultaneamente profundida a sondagem \geq 4mm e nível clínico de inserção \geq 3mm (ACADEMIA AMERICANA DE PERIODONTIA, 2000).

4.5.4 Coleta de saliva

As coletas foram realizadas entre 8 a 11 horas da manhã, para reduzir possíveis contribuições circadianas, após no mínimo duas horas em jejum. Os procedimentos rotineiros de higiene oral deveriam ter sido realizados pelo menos uma hora antes da coleta.

Foram coletados no mínimo 4mL de saliva não estimulada. A criança permaneceu em repouso no colo da mãe por um período de 30 minutos anterior a coleta, e logo após coletou-se saliva. O paciente ficou sentado em posição vertical com a cabeça inclinada para frente facilitando o fluxo da saliva produzida acumulada no assoalho da boca para fora, sobre

o lábio inferior, a saliva fluiu para o interior de um copo de medição (béquer) durante 15 minutos. Essa coleta permitiu inicialmente a medição do fluxo salivar, e a posterior realização da cromatografia de alta eficiência para separação dos inositóis.

4.6 Transporte e Armazenamento das amostras

As amostras foram transportadas em tubos Eppendorfs[®] sob gelo. Os valores do pH salivar foram inicialmente mensurados. Em seguida, as salivas foram centrifugadas (JANETZKI T32c- Berlim, Alemanha) a 3000rpm, 32°C, durante 15 minutos. O sobrenadante foi retirado e armazenado a -20°C para posterior preparo e análise das amostras.

4.7 Mensuração do Fluxo Salivar

A determinação do fluxo salivar foi realizada logo após a coleta da saliva não estimulada, em que foi observado o volume total de saliva depositado no copo graduado de 10mL (béquer), após terem sido descartados a espuma e debris. O registro do volume foi feito em mililitro (mL). O fluxo salivar foi determinado pelo volume de saliva depositado no béquer dividido por 15 minutos (tempo de coleta).

4.8 Mensuração do pH da saliva

O pH salivar foi mensurado digitalmente através de sensor digital de pH (Calimatic-Knick, Alemanha). Inicialmente, realizou-se acalibração do aparelho usando-se soluções tamponadoras com pH 4.0 e pH 7.0. Logo depois, o ponteiro sensor do aparelho foi mergulhado no tubo eppendorf[®] contendo a saliva durante 30 segundos, sendo feita a leitura automática do pH.

4.9 Coleta de Urina

Os pacientes e responsáveis foram instruídos a coletar urina durante 6 horas. A primeira urina da manhã (após o despertar) foi desprezada, sendo contado às 6 horas de coleta urinária. O paciente e o responsável foram instruídos durante essas 6 horas a recolher integralmente a urina de cada micção, colocando-a em um frasco de coleta. Esse deveria ser guardado em refrigerador, entre as micções. O volume total da urina de cada paciente, coletada durante 6 horas, foi anotado. Ao final das coletas urinárias, caracterizou-se o grau de poliúria (aumento do volume urinário) de cada criança com e sem diabetes.

4.10 Análises dos inositóis

4.10.1 Preparo das Amostras

4.10.1.1 Desproteínização da Amostra

Para desproteínização das amostras de saliva, acrescentou 2mL de álcool etílico absoluto para cada 2mL de saliva. Essas amostras foram centrifugadas JANETZKI T32c (Berlim, Alemanha) a 3000rpm, 32°C, durante 15 minutos. O sobrenadante foi retirado, liofilizado e armazenado em *freezer* a -80°C.

4.10.2 Purificação da Amostra

Amostras de saliva liofilizadas foram ressuspensas em 500µL de solução eluente (25% acetonitrila / 75% água) e purificadas por passagem de 500µL da amostra através de uma coluna de resina trocadora de ânions (0,2g de resina AG 1-X8 acondicionados em uma coluna de 16mm – 5mm), para reter os compostos iônicos e, assim, reduzir a força iônica. O filtrado foi coletado em tubos de centrífuga Falcon e armazenados a -20°C até a injeção da amostra.

4.10.3 Padrão Utilizado

Os padrões utilizados de mioinositol foram obtidos comercialmente da Sigma Chemical Company (Saint Louis, MO, EUA) e de quiroinositol na Amicogen, Inc (Jinju, Kyungnam, Coreia do Sul). Foi realizada também uma solução padrão de glicose da JAND QUÍMICA IND.COM.LTDA (Jandira, SP, Brasil) para detectar o seu tempo de retenção. As soluções padrão foram preparadas individualmente em concentrações de 1mg/mL. Dez miligramas de cada um dos padrões – mioinositol, quiroinositol e glicose – foram pesados em uma balança digital (Bel Engineering, Monza, Itália) e diluídos em 10mL de água mili-Q. As soluções foram filtradas com papel filtro (14,7 μ m), refrigeradas e utilizadas como solução estoque padrão.

4.11 Análises do Mioinositol e Quiroinositol

4.11.1 Preparo da Solução Eluente (Fase Móvel)

A solução eluente de acetonitrila (CH_3CN) a 25% foi preparada pela adição de 250mL de acetonitrila a 750mL de água mili-Q. Os componentes foram misturados e filtrados com filtro de papel (0,45 μ m).

4.11.2 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

4.11.2.1 Equipamento cromatográfico

Foi utilizado o cromatógrafo líquido de alta eficiência (Shimadzu, Kyoto Japan), composto de uma bomba LC-10AD; injetor manual em loop com capacidade máxima de injeção de 20 μ L; empregou-se o detector de índice de refração RID-6A e a coluna de troca aniônica forte (amina aromática ligada à sílica) Shodex® Asahipak NH2P-50 4E(4,6mmID*25mm), temperatura 25°C, para determinar o mioinositol e quiroinositol mediante análise cromatográfica dos padrões da glicose, da simetria dos picos e da

concordância dos tempos de retenção.

4.11.2.2 Processamento das amostras

Depois da coluna lavada e estabilizada, vinte microlitros da amostra ressuspensa na solução eluente foram injetados manualmente no cromatográfico. O método de eluição foi isocrático, mantendo-se constante a fase móvel: água/acetonitrila (75/25), o fluxo utilizado (0,4mL/min), temperatura ambiente, polaridade positiva, atenuação 7 e velocidade do papel de 5mm/min.

4.12 Análise estatística dos dados

A análise estatística foi realizada pelo programa SigmaPlot 10.0. A comparação entre os dois grupos estudados (crianças com e sem diabetes) foi feita por meio de teste t de Student. As variáveis peso, altura, IMC, cárie, índice de sagração, índice de placa visível, fluxo salivar e pH foram comparadas por meio de teste ANOVA ou teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Para avaliar se existia associação entre duas características quantitativas (concentração dos inositóis entre fluxo, pH, ISM, IPV, Ceo-s) foi realizado teste de correlação de Spearman, quando os dados não seguiram uma distribuição normal, quando existiram valores discrepantes entre eles ou em casos em que a associação entre os dois conjuntos de dados não foram linear. Relação entre a presença ou ausência da DM1 com as diversas variáveis independentes: fluxo, pH, Ceo-s, ISM, IPV foi realizado teste de regressão logística. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Participaram do estudo 45 crianças, 25 portadoras de diabetes tipo 1 e vinte saudáveis (grupo controle – GC), de ambos os sexos, ditribuídas em quantidades iguais entre os grupos, com idade variando de 3 a 12 anos ($8,47 \pm 2,54$ anos). Foi estudado e comparado o quadro clínico dos pacientes nos diferentes grupos (Tabela 3).

Tabela 2: Comparação clínica entre os parâmetros observados na população

PARÂMETROS	DM1	SAUDÁVEIS	p VALOR
Idade (anos)	$8,32 \pm 0,56$	$8,60 \pm 0,49$	0,71
Sexo (M/F)	12/13	11/9	-
Altura(m)	$1,26 \pm 0,03$	$1,31 \pm 0,03$	0,318
Peso (kg)	$34,50 \pm 2,65$	$35,09 \pm 3,18$	0,890
IMC (kg/m²)	$20,74 \pm 0,99$	$19,81 \pm 1,62$	0,144
Volume da urina (mL)	$951,0 \pm 257,1$	$415,0 \pm 62,73$	0,001
Tempo de diabetes (Anos)	$3,86 \pm 0,47$	0	-
Frequência de uso da insulina/dia	3	0	-
Ceo-s	$4,92 \pm 1,2$	$4,6 \pm 1,38$	0,742
Índice de placa visível	$49,34 \pm 5,83$	$31,54 \pm 6,59$	0,03
Índice de sangramento	$13,22 \pm 2,20$	$3,91 \pm 1,30$	0,001
Fluxo salivar (ml/min)	$0,29 \pm 0,03$	$0,70 \pm 0,13$	0,008
pH	$7,36 \pm 0,07$	$7,72 \pm 0,07$	0,001

5.1 População

Pelos dados coletados durante a anamnese, o acesso ao prontuário e o exame clínico conseguimos traçar um perfil dos dois grupos. Observamos que todos os pacientes com diabetes eram insulino dependentes e faziam uso da insulina do tipo NPH e regular, três vezes ao dia. No momento da avaliação, os pacientes apresentaram tempo de diabetes (TD) de 0,3 a 9 anos, em média tiveram de $3,86 \pm 0,47$ anos do diagnóstico do diabetes. A glicemia média do grupo foi de $194,3 \pm 14,2$ mg/dl, valor que se encontra fora da faixa de normalidade para crianças saudáveis na mesma faixa etária (de 80 a 120mg/dl). Essas crianças tiveram altura variando de 0,78 a 1,54m e peso entre 14,5 a 69kg, em que o valor médio da altura do grupo foi de $1,26 \pm 0,03$ m e o peso $34,50 \pm 2,65$ kg. O IMC (índice de massa corpórea) nos pacientes com diabetes foi calculado em média de $20,74 \pm 0,99$ kg/m².

Todos os pacientes saudáveis apresentaram-se sem alterações sistêmicas e não faziam uso de nenhum tipo de medicação, segundo informação dos pais. Apresentaram idade média de $8,60 \pm 0,49$ anos, com altura variando de 1,01 a 1,65m com média de $1,31 \pm 0,0$ m, o peso variou entre 16 a 70kg com média de $35,09 \pm 14,23$ kg. Nesse grupo, o IMC médio foi de $19,81 \pm 1,62$ kg/m². A comparação entre os dados antropométricos dos dois grupos não demonstrou diferença estatística significativa com relação à altura ($p=0,318$, ANOVA), peso ($p=0,890$, ANOVA) e IMC ($p=0,144$, Kruskal-wallis ANOVA).

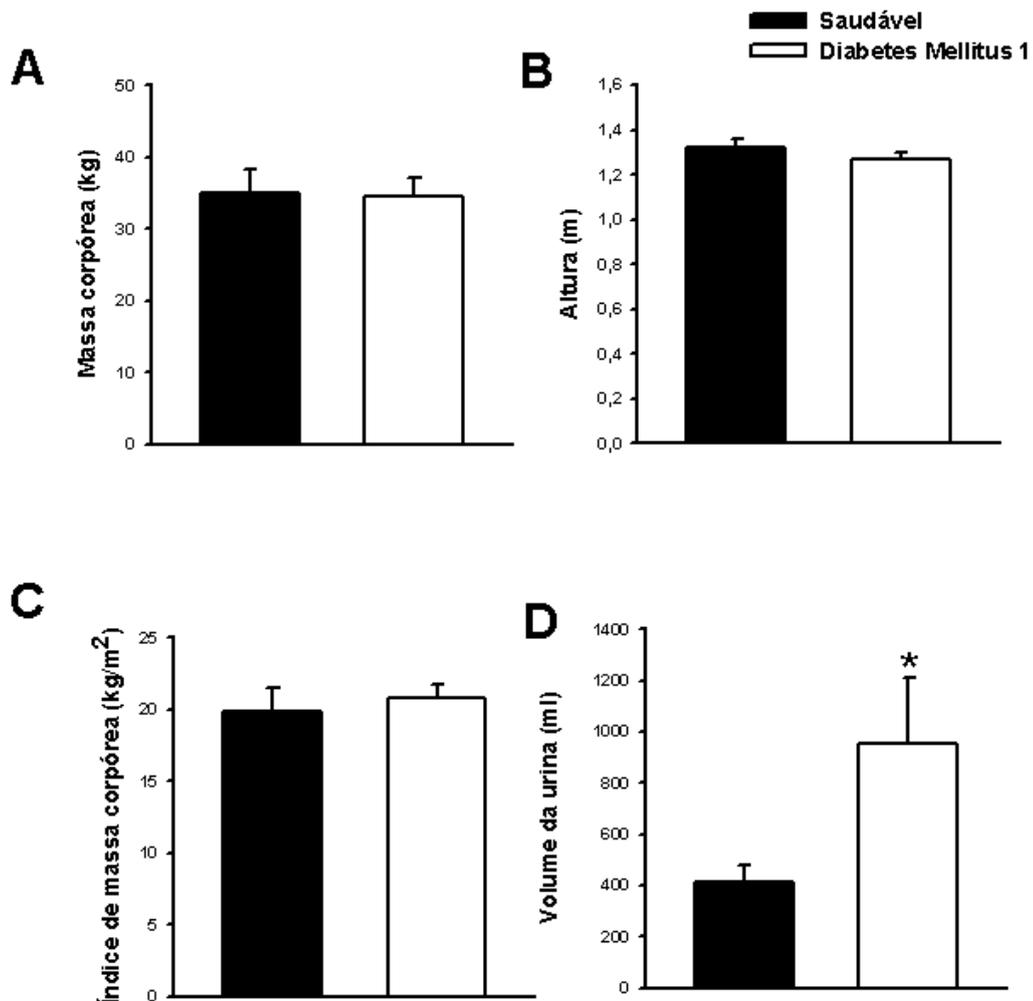
O grupo com DM1 apresentou em média $951,0 \pm 257,0$ mL, enquanto que o volume de urina nas crianças saudáveis foi de $415,0 \pm 62,7$ mL. O volume total de urina do grupo com diabetes foi estatisticamente maior do que o grupo saudável ($p=0,001$ Kruskal-wallis ANOVA, seguido pelo método de Dunn's). Dados que traçam o perfil geral da população do estudo podem ser observados no Gráfico 1.

5.2 Doenças Orais

5.2.1 Cárie

Comparando o exame odontológico entre os grupos, GC apresentou em média número de superfícies cariadas, perdidas e obturadas (Ceo-s) igual a $4,6 \pm 1,38$; enquanto DM1 foi em média $4,92 \pm 1,23$, observou-se que o índice Ceo-s dos indivíduos diabéticos foi numericamente superior ao dos pacientes não diabéticos, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,742$ - Kruskal-wallis ANOVA) (Gráfico 2). Correlacionando glicemia sanguínea e Ceo-s, observou-se uma tendência a que a medida que a glicemia aumenta o número de superfícies cariadas no grupo diabético diminui ($p=0,074$ $r=-0,398$ correlação de Person).

Gráfico 1: Comparação entre os grupos com diabetes tipo 1 e saudável para os parâmetros A- Altura; B- Massa corpórea; C- IMC; D- Volume da urina.



Dados expressos média \pm erro padrão com $n = 20$ para grupo saudável e $n = 25$ para grupo com diabetes tipo 1; * indica diferença estatística ($p < 0,05$). Para altura, peso e IMC teste de análise de variância (ANOVA); para volume urinário teste Kruskal- Wallis seguido por

Dunn's (não-paramétrico).

5.2.2 Doença Periodontal

Na população estudada, 51,1% (n = 23) apresentaram bom estado de higiene bucal (Índice de placa visível (IPV) <33%), dentre os quais 31%(n = 13) pertenciam ao grupo saudável. O grupo diabético apresentou 24% das crianças com placa bacteriana visível e um péssimo estado de higiene bucal (>67% de IPV) (Tabela 4). Os grupos diferiram em relação ao índice de placa visível (p=0,03; Kruskall-Wallis ANOVA, seguido pelo método de Dunn's), sendo esse parâmetro encontrado em maior quantidade em crianças com DM1 (Gráfico 2).

Os grupos diferiram estatisticamente em relação ao índice de sangramento marginal (p < 0,001; Kruskall-Wallis ANOVA, seguido pelo método de Dunn's) (Gráfico 2), o grupo DM1 teve em média $13,22 \pm 2,20$ faces sangrantes, enquanto o grupo saudável teve $3,91 \pm 1,30$ faces sangrantes. A prevalência de gengivite (presença de 25% ou mais de sítios com sangramento à sondagem) na população foi de 11,11%, esta só foi observada em portadores de DM1. Dos 45 pacientes examinados, 30 (66,7%) apresentaram pelo menos um sítio com sangramento à sondagem. O percentual de sítios sangrantes (com gengivite) teve associação significativa com o IPV. O percentual de pacientes com presença de sangramento à sondagem foi significativamente maior (p < 0, 001) entre aqueles com placa abundante (péssimo estado de higiene bucal). Os pacientes com diabetes apresentaram um maior acúmulo de cálculo dentário (60,0%), mas nenhum desses pacientes apresentou periodontite (presença de pelo menos um sítio com PS \geq 4mm e NIC \geq 3mm no mesmo sítio).

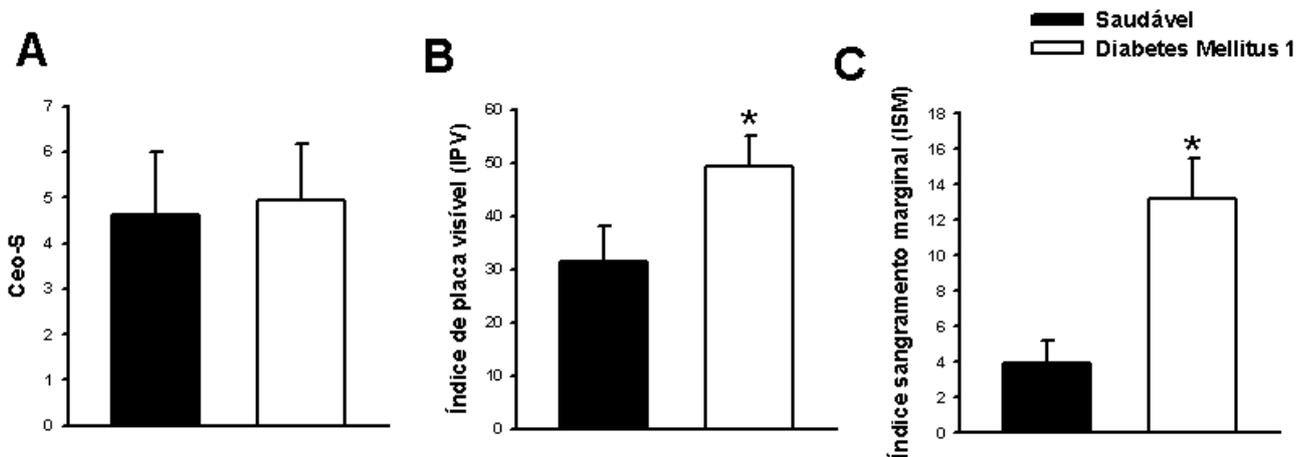
Tabela 3: Frequência da placa bacteriana visível nas crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 e saudável.

Índice de Placa Visível	DM1		Saudável	
	N	Frequência (%)	N	Frequência (%)
<33%	10	40%	13	65%
>34% <66%	9	36%	4	20%
> 67%	6	24%	3	15%
TOTAL	25	100	20	100

5.2.3 Manifestações bucais

As principais manifestações bucais relatadas pelos pacientes foram boca seca frequentemente, em 44,00%; sensação de queimação na boca (ardência bucal), em 12,00%; paladar alterado apresentado em 4,76% da população; hálito cetônico, em 36,4% e presença de aftas com frequência em 20%. O teste exato de Fischer mostrou existe um tendência a presença de boca seca ser uma fator de risco a aftas ($p = 0,063$). Nenhum paciente apresentou anormalidades na língua (fissuras, coloração avermelhada, língua geográfica, papilas proeminentes ou indentações laterais) (Tabela 5).

Gráfico 2: Comparação entre as médias do Ceo-s (A), Índice de Placa Visível(B) e Índice de Sangramento Marginal (C) entre os grupos diabetes tipo 1 e saudáveis.



Dados expressos média \pm erro padrão com $n = 20$ para o grupo saudável e $n = 5$ para o grupo com diabetes tipo 1; * indica diferença estatística ($p < 0,05$). Para Ceo-s teste Kruskal- Wallis (não-paramétrico); para índice de placa visível e índice de sangramento marginal teste Kruskal- Wallis seguido por Dunn's (não-paramétrico).

Tabela 4: Frequência das manifestações bucais no grupo com DM1.

Manifestações bucais	N	Frequência(%)
Boca seca	11	44,00
Queimação bucal	3	12,00
Paladar alterado	3	4,76
Hálito cetônico	9	36,4
Aftas	4	20
Base¹	25	100

¹ - Considerando que um mesmo indivíduo pesquisado poderia apresentar mais de uma manifestação, registra-se apenas a base para o cálculo dos percentuais e não o total. Fonte: Trindade AK

5.3 Fluxo salivar

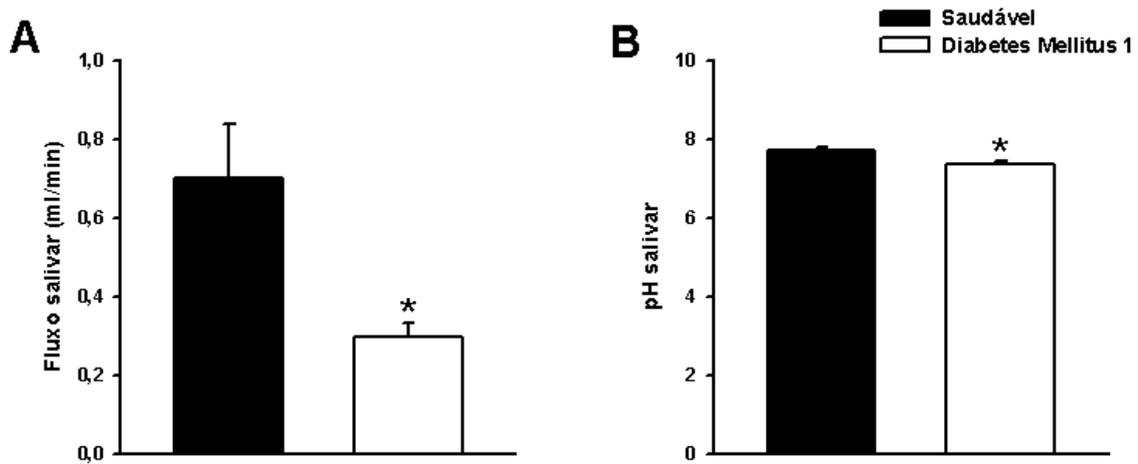
As crianças com DM1 apresentaram o fluxo salivar de $0,29 \pm 0,03\text{mL}/\text{min}$, esse índice foi menor do que nas crianças saudáveis $0,70 \pm 0,13\text{mL}/\text{min}$, e esses valores do fluxo diferiram estatisticamente ($p=0,012$ Kruskal- Wallis ANOVA, seguida pelo método de Dunn's) (Gráfico 3). No grupo com diabetes houve correlação entre o fluxo, o índice de placa visível ($p= 0,002$, $r = -0,442$) e o índice de sangramento ($p = 0,001$ $r = -0,526$), contudo não houve correlação entre fluxo o salivar e o ceo-s($p=0,50$), como também não influenciou no pH da saliva ($p= 0,195$) Correlação de Spearman.

5.4 pH

A análise do pH salivar das crianças com DM1 mostrou um valor médio de $7,36 \pm 0,07$, e nas crianças saudáveis o valor médio do pH da saliva foi de $7,72 \pm 0,07$, observou-se que os valores de pH são estatisticamente inferiores para o grupo com DM1 ($p<0,001$ ANOVA, seguindo pelo método de Dunnett's) (Gráfico 3). Aplicando o teste de correlação de

Spearman, verificou-se que não existiu relação entre pH e ceo-s ($p=0,238$), mas observou-se correlação com ISM ($p=0,034$; $r=-0,317$).

Gráfico 3: Comparação entre as médias do fluxo salivar em mL/min e pH entre os grupos diabetes tipo 1 e saudável.

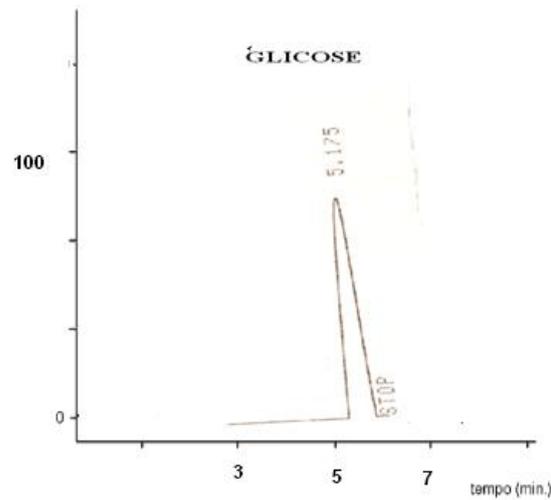


Dados expresso em média \pm erro padrão, com $n = 20$ para grupo saudável e $n = 25$ para grupo com diabetes tipo 1; * indica diferença estatística ($p < 0,05$). Para fluxo saliva teste Kruskal-Wallis seguido por Dunn's (não-paramétrico); para pH teste de análise de variância seguido por Dunnett's (paramétrico).

5.5 Análise da glicose

O padrão de glicose foi injetado no HPLC, a fim de determinar o tempo que decorre da injeção até o início da eluição desse composto (tempo de retenção). O tempo de retenção do padrão foi em média de 5 minutos e 20 segundos (Figura 9). Nos pacientes diabéticos, a glicose teve concentração média de $347,1 \pm 46,78 \mu\text{g/mL}$, enquanto os pacientes saudáveis apresentaram a concentração da saliva foi em média $340,04 \pm 47,95 \mu\text{g/mL}$ (Tabela 6). Comparando as concentrações de glicose entre os grupos, não foi vista diferença significativa ($p=0,945$, Kruskal-Wallis ANOVA) (Gráfico 4). Observou-se que não houve nenhuma correlação entre a concentração de glicose na saliva com IPV ($p=0,66$), ISM ($p=0,62$), Ceo-s ($p=0,12$), fluxo salivar ($p=0,21$), pH salivar ($p=0,88$) e nem com os níveis glicêmicos no sangue das crianças diabéticas ($p=0,75$, correlação de Spearman)

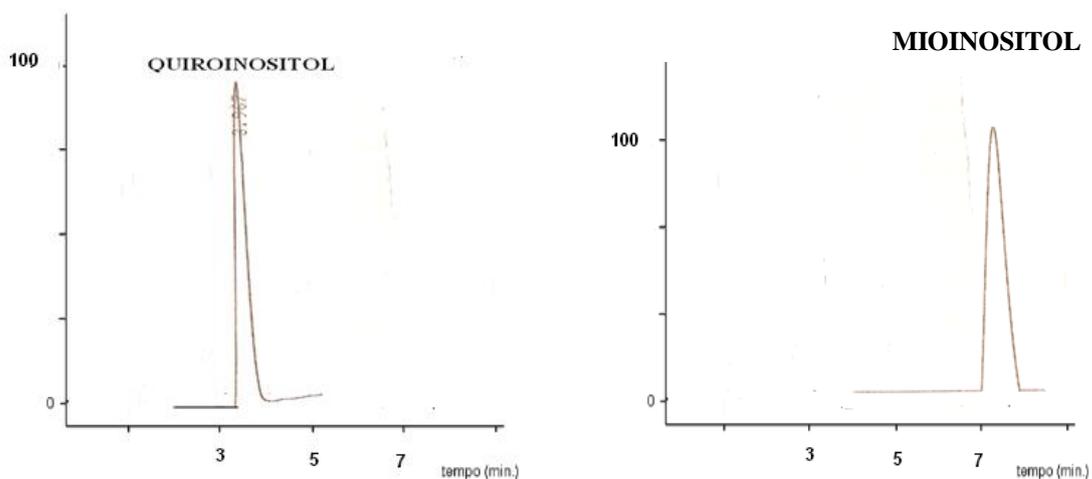
Figura 9: Cromatograma demonstrativo do pico do padrão de glicose.



5.6 Análise mioinositol e quiroinositol

O tempo de retenção do mioinositol e quiroinositol também foi determinado pela injeção dos padrões preparados no HPLC. O padrão de mioinositol foi eluído em torno de 7 minutos e 39 segundos, e o quiroinositol foi em média de 3 minutos e 95 segundos (Figura 10). Os cromatogramas dos padrões apresentaram um único pico, com o tempo determinado.

Figura 10: Cromatograma representativo dos picos dos padrões de quiroinositol e mioinositol.



Os cromatogramas diferiram entre os pacientes portadores de diabetes tipo 1 e saudáveis. O perfil salivar dos pacientes com diabetes apresentaram em geral o pico de quiroinositol menor e o pico de mioinositol maior, entre eles aparece o pico da glicose (Figura 11). No perfil salivar das crianças saudáveis as disposições dos picos são invertidas, apresentado o pico de quiroinositol maior, de mioinositol menor com o de glicose entre eles (Figura 12).

Resultados referentes aos níveis de mioinositol e quiroinositol na saliva dos grupos com DM1 e controle (crianças saudáveis) encontram-se descritos na tabela 6. O nível de mioinositol na saliva das crianças com DM1 ($499,1 \pm 56,63$) foi quatro vezes mais elevado que no grupo controle ($106,4 \pm 36,28$) ($p=0,001$, Kruskal -Wallis ANOVA seguido por método de Dunn's). Ao contrário, a quantidade de quiroinositol na saliva de crianças com DM1 ($130,6 \pm 32,04$) foi estatisticamente menor que o grupo de crianças saudáveis ($303,1 \pm 40,46$) ($p=0,001$ Kruskal - Wallis ANOVA seguido por método de Dunn's) (Gráfico 4).

A razão das taxas mio/quiroinositol também foi estudada, observou-se que as taxas de mio/quiroinositol na saliva do grupo controle foi 0,37, enquanto no grupo DM1 foi de 6,15, essa razão foi 16,64 vezes maior no DM1 que no grupo controle ($p=0,001$, Kruskal - Wallis ANOVA seguido pelo método de Dunn's) (Gráfico 4).

Figura 11: Cromatograma representativo dos pacientes com diabetes tipo 1. Pico A- quiroinositol, B- glicose e C- mioinositol.

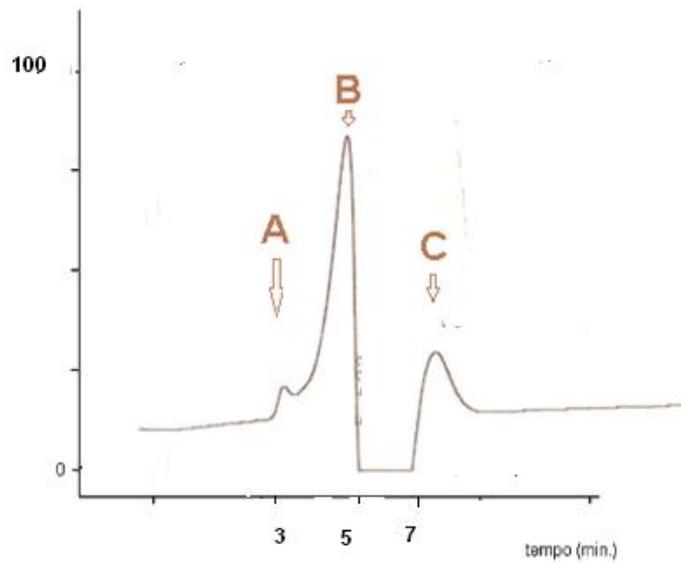


Figura 12: Cromatograma representativo dos pacientes saudáveis. Pico A- quiroinositol, B- glicose e C- mioinositol.

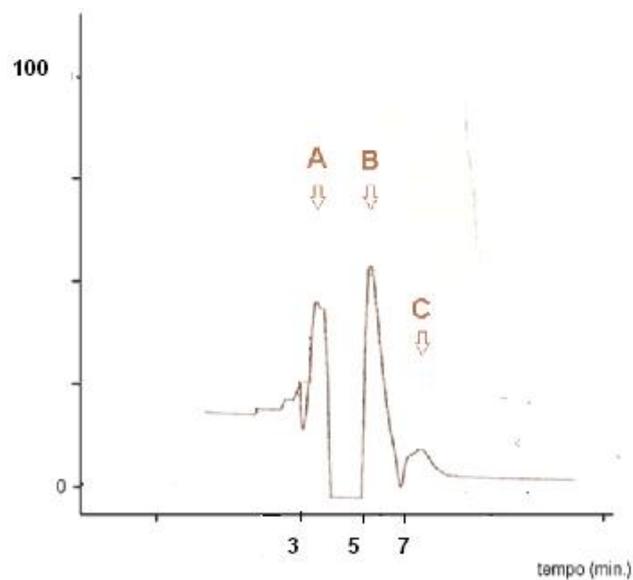
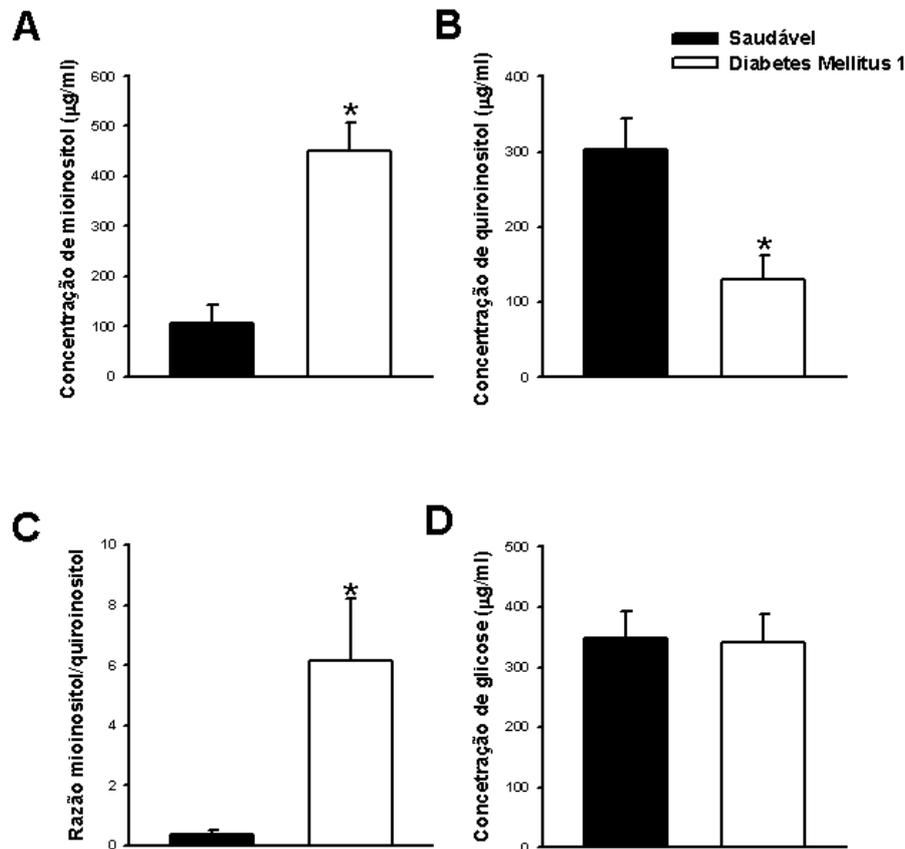


Tabela 5: Comparação estatística entre as concentrações de mioinositol e quiroinositol, razão mio/quiroinositol e glicose nos grupos estudados. Os valores expressão média \pm erro padrão.

	DM1	CONTROLE	p VALOR
Mioinositol ($\mu\text{g/mL}$)	499,1 \pm 56,63	106,4 \pm 36,28	0, 001
Quiroinositol ($\mu\text{g/mL}$)	130,67 \pm 32,04	303,1 \pm 40,46	0, 001
Razão Mio/Quiroinositol	6,15 \pm 2,04	0,3730 \pm 0,15	0,001
Glicose ($\mu\text{g/mL}$)	347,17 \pm 36,28	340,98 \pm 47,95	0, 954

Gráfico 4: Comparação entre as médias de A- concentração de mioinositol, B- concentração de quiroinositol, C- razão mio/quiroinositol e D- concentração de glicose entre os grupos diabetes tipo 1 e saudável.



Dados expresso média \pm erro padrão, com $n = 20$ para grupo saudável e $n = 25$ para grupo com diabetes tipo 1; * $p < 0,05$, Kruskal- Wallis seguido por Dunn`s.

No estudo, foi observada uma correlação negativa entre o mioinositol e o fluxo salivar ($p = 0,007$; $r = -0,393$; Correlação de Spearman), entretanto não houve correlação entre o mioinositol e o pH ($p = 0,1$) (Gráfico 5). Uma correlação positiva entre o mioinositol e o índice de sangramento marginal ($p = 0,001$; $r = 0,49$), o mioinositol e o índice de placa ($p = 0,076$; $r = 0,268$) (Gráfico 6) também foram observadas. Houve também uma correlação entre os níveis de mioinositol com as concentrações de quiroinositol em saliva ($p = 0,001$) (Gráfico 7).

Gráfico 5: Gráfico de dispersão, mostrando a correlação entre as concentrações do mioinositol e o fluxo salivar (A) e do mioinositol e pH da saliva (B).

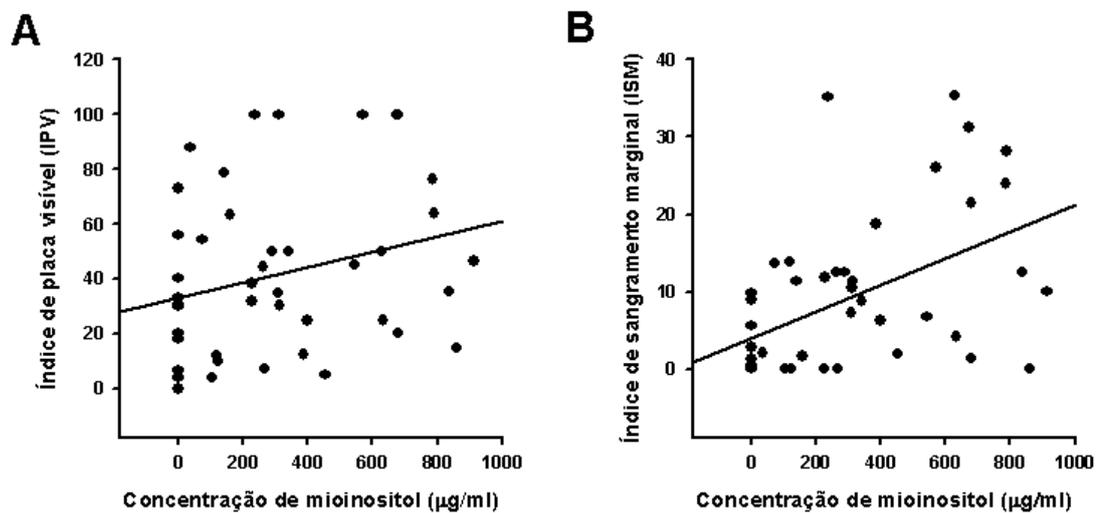
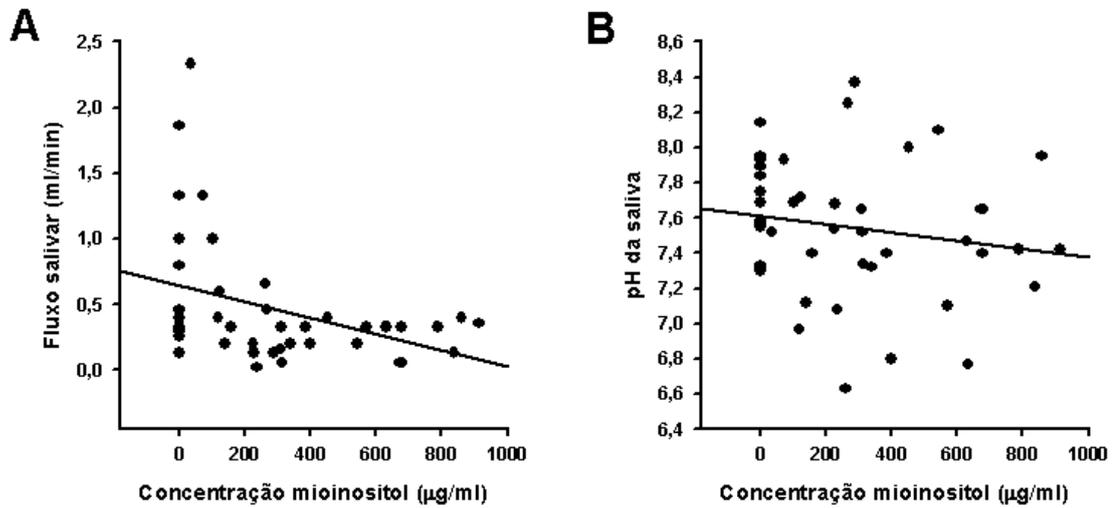
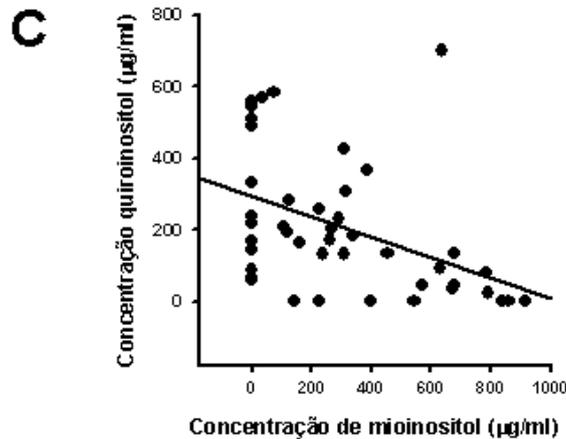


Gráfico 6: Gráfico de dispersão, mostrando a correlação entre as concentrações do mioinositol e o índice de placa (A) e do mioinositol e sangramento marginal (B).

Através da aplicação de regressão logística múltiplas, verificou-se um aumento nas concentrações de mioinositol na saliva associa-se a um maior risco de expressam de

DM1. ($r = 1,007$, $p = 0,007$). Uma redução nas concentrações de quiroinositol na saliva ($p = 0,008$, $r = -0,99$) associa-se a um maior risco de expressam de DM 1. Um aumento na razão mio/quiroinositol associa-se a um maior risco de expressam de DM.

Gráfico 7: Correlação entre as concentrações de mioinositol e quiroinositol. Correlação de Spearm $p < 0,05$.



Nenhum outro fator estudado – fluxo da saliva ($p = 0,14$), ceo-s ($p = 0,78$), pH salivar ($p = 0,25$), índice de placa ($p = 0,55$) e índice de sangramento marginal ($p = 0,92$) – influenciou o risco de expressam de DM1 de forma significativa.

Tabela 6: Regressão logística da possibilidade de ter Diabetes Mellitus 1 considerando todas as variáveis.

Variáveis	Coefficiente de Regressão	Erro Padrão	Estatística Wald	Grau de Liberdade	Significância
Mioinositol	1,007	0,023	3,21	1	0,007
Quiroinositol	-0,99	0,003	3,02	1	0,0082
Fluxo	-7,34	5,07	2,09	1	0,148
pH	-3,59	1,60	5,04	1	0,25
Índice de placa	-0,01	0,02	0,34	1	0,555
Índice de sangramento	0,007	0,07	0,088	1	0,925

6 DISCUSSÃO

Diabetes *mellitus* é um grupo de desordens metabólicas caracterizado pelo aumento dos níveis de glicose no sangue, devido à problemas na secreção ou ação da insulina, ou ambas (SICREE *et al.*, 2003). O diabetes *mellitus* tipo 1 é uma das doenças endócrinas mais sérias da infância e da adolescência (BENSCH *et al.*, 2003), sendo ocasionado pela destruição progressiva das células pancreáticas produtoras de insulina devido a um processo autoimune (MOORE *et al.*, 2001).

Os estudos sobre o mecanismo de ação insulínico levaram a descoberta do receptor tirosina quinase e de várias proteínas ligantes que são diretamente ativadas por meio de sítios de tirosinas fosforiladas existentes nesses receptores (WHITE; KAHN, 1994). A família dos substratos do receptor de insulina são as principais proteínas envolvidas na transdução do sinal intracelular desencadeado pela insulina as quais são encontradas em uma grande variedade de células e tecidos. Algumas ações da insulina são mediadas através das moléculas inositóis fosfoglicanos que são liberadas a partir da membrana celular (ROMERO *et al.*, 1988; SALTIEL *et al.*, 1986).

Os inositóis fosfoglicanos são moléculas conhecidas como mediadores putativos da insulina, participam do sistema de sinalização intracelular mediado pela insulina, os quais operam junto com o sistema em cascata da enzima tirosina quinase. A existência de mediadores intracelulares da ação da insulina foi proposto por Lerner *et al.*(1974), desde então ocorreram progressos na identificação de tais mediadores (CHENG; LARNER., 1985). Esses mediadores putativos regulam o adenilato ciclase e a proteína quinase dependente do AMP cíclicos (MALCHOFF, *et al.*, 1987), cAMP fosfodiesterase (MALCHOFF *et al.*,1987; SALTIEL; CUATRECASAS, 1986), desidrogenase piruvato (SALTIEL, 1987; SUZUKI *et al.*,1987) e outros sistemas enzimáticos controladores da insulina (ALVAREZ *et al.*, 1987). Foram isolados a partir de fígado, tecidos musculares (MALCHOFF *et al.*, 1987), membrana hepática (MALCHOFF *et al.*, 1987; SALTIEL, 1987; SUZUKI *et al.*,1987) e uma variedade de outras fontes (SALTIEL *et al.*, 1986; MALCHOFF *et al.*, 1987; MATO *et al.*, 1987).

Dois mediadores putativos da insulina foram separados a partir do fígado de ratos (LARNER *et al.*, 1988). Esses mediadores foram identificados como inositol glicano e verificou-se conter neles, açúcar, amino nonoacetilado e açúcar neutro como os constituintes

dos hidratos de carbono. O inositol é um componente importante dos mediadores da insulina. Um desses mediadores contém D-quirosinositol, enquanto que o outro contém mioinositol (LARNER *et al.*, 1988). Ambos os tipos possuem efeitos semelhantes à ação da insulina *in vitro* e *in vivo* (ROMERO *et al.*, 1988; HUANG *et al.*, 1999). O mioinositol e o quirosinositol são os principais componentes do inositol presente nos mediadores da ação da insulínica (LARNER *et al.*, 1988). Ambos possuem estrutura similar, diferindo apenas na estereoquímica de um grupo hidroxilo.

O principal achado do presente estudo foi a relação mioinositol e quirosinositol encontrada na saliva de crianças com diabetes tipo 1. A relação desses inositóis foi previamente descrita em urina, sangue e tecidos de portadores de diabetes tipo 2 (KENNINGTON *et al.*, 1990; ASPLIN; GALASKO; LARNER, 1993; OSTLUND, 1993; JUNG *et al.*, 2005). Entretanto, este é o primeiro relato na literatura da identificação e quantificação de mioinositol e quirosinositol na saliva de crianças com diabetes *mellitus* tipo 1.

Ao se estudar saliva como meio de diagnóstico, considera-se necessário distinguir seu uso para o diagnóstico da doença, verificar a susceptibilidade à doença, identificar componentes normais à saliva em concentrações anormais e detectar constituintes não usuais (DAWES, 1993). O fato da saliva ser facilmente coletada, quando comparada à coleta de sangue, tem despertado especial interesse nos pesquisadores. Em adição, técnicas modernas e aparelhos de instrumentação química possibilitam tal feito (DAWES, 1993; LIMA 1999).

Na odontologia, a monitorização salivar tem sido principalmente usada para verificar atividade de cáries, doença periodontal, xerostomia, doenças inflamatórias e tumorais das glândulas salivares (KAUFMAN; LAMSTER, 2000). Moura *et al.* (2007) citam que dentre as diversas possibilidades de uso da saliva como meio de diagnóstico, temos a sua utilização nas medidas de risco de cárie utilizando parâmetros como mensuração do fluxo salivar, capacidade tampão, potencial hidrogeniônico (pH) e contagem de micro-organismos. Porém, os avanços nos métodos de análise já tomam outras proporções de modo a propiciar uma extensão na aplicabilidade de outros métodos de análises salivares ampliando as possibilidades de diagnósticos.

Até o momento não existem muitos parâmetros salivares utilizados para caracterizar o estado da diabetes, devido à grande variabilidade que apresenta a saliva total humana. Alguns estudos testaram o potencial diagnóstico de diabetes pelo dosamento de glicose na saliva (LOPEZ *et al.*, 2003; MANFRED, 2004; HOLMES; ALEXANDER, 2004).

Neste estudo buscamos identificar, quantificar e comparar o mioinositol e o quiroinositol na saliva de crianças com DM1 a fim de traçar um perfil na relação desses mediadores putativos da insulina nesses pacientes.

Os dados apresentados revelam a presença do mioinositol e quiroinositol na saliva de crianças com DM1. Alguns estudos observaram serem os níveis metabólicos do mioinositol e do quiroinositol no corpo importantes indicadores para determinação de resistência insulínica (KENNINGTON *et al.*, 1990; ASPLI; GALASKO; LARNER, 1993; OSTLUND, 1993; SUZUKI *et al.*, 1994), um pequeno número de estudos procurou estudar esses níveis em indivíduos diabéticos insulínodospendentes (JUNG *et al.*, 2005), mas nenhum estudo prévio investigou a relação do mioinositol e quiroinositol na saliva de crianças insulínodospendentes. Kennington *et al.* (1990) demonstraram que os níveis de mioinositol e quiroinositol no músculo e no fígado humano correlacionam-se com as concentrações encontradas na urina e no soro. Logo, os níveis de mioinositol e quiroinositol foram previamente identificados em outros tecidos. Nossos resultados demonstraram que a concentração do mioinositol na saliva de crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 foi quatro vezes mais elevada que no grupo de crianças saudáveis. Jung *et al.* (2005), analisaram através da cromatografia líquida a urina produzida durante 24 horas de 77 diabéticos, com idades entre 20 e 70 anos, sendo 12 portadores de diabetes *mellitus* tipo1, 65 portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 e 39 indivíduos não diabéticos. Os autores observaram que na urina dos pacientes portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 a concentração do mioinositol foi 3 vezes maior que no grupo controle (paciente não diabéticos). O presente estudo demonstrou haver uma menor quantidade de quiroinositol na saliva de crianças portadores de diabetes tipo 1 quando, comparado a crianças saudáveis. Esses dados estão de acordo com estudos recentes, em que os níveis de quiroinositol no plasma, urina e músculo foram mais baixos nos indivíduos diabéticos (KENNINGTON *et al.*, 1990).

Estudos em seres humanos (KENNINGTON *et al.*, 1990) e em macacos *Rhesus* com DM2 (ORTMEYER *et al.*, 1993), observaram uma menor excreção urinária de quiroinositol e uma maior excreção de mioinositol. Em macacos, esse padrão de excreção do inositol tornou-se mais acentuado com a progressão da doença do normal para não diabéticos obesos, para diabéticos (KENNINGTON *et al.*, 1990). Excreção semelhante também foi observada em estudo com rato Goto-Kakizaki (GK) (SUZUKI *et al.*, 1990), esses são ratos produzidos a partir de ratos Wistar de endogamia selecionados para resistência à insulina (SUZUKI; GOTO; TOYOTA, 1993), que depois de 30 gerações estáveis, não obesas, o

modelo de diabetes tipo 2 é reproduzido. Estudos com esses ratos demonstram defeitos nas células secretoras β e resistência à insulina nos tecidos periféricos, conseqüentemente, estas alterações são semelhantes às observadas nos seres humanos.

Neste estudo foi observado esse padrão de excreção urinária na saliva de crianças com diabetes tipo 1, ocorreu uma menor concentração de quiroinositol e uma maior concentração de mioinositol nas crianças afetadas em comparação com as crianças saudáveis. Foi relatado que o aumento da excreção do mioinositol na urina de pacientes DM2 é devido à competição tubular renal entre a glicose e o mioinositol, em que as hidroxilas possuem posições semelhantes (DAUGHADAY; LANER, 1954). O baixo nível de quiroinositol em diabetes pode ser devido a um defeito na conversão de mioinositol para quiroinositol (JUNG *et al.*, 2005). Nos ratos Goto-Kakizaki diabéticos, foi demonstrado essa baixa conversão de mioinositol em quiroinositol em tecidos insulino sensíveis, em contraste, os fosfolípidos inositol em ratos GK diabéticos foram altamente elevados quando comparados com ratos wistar não diabéticos (SUZUKI *et al.*, 1991).

Testes *in vivo* foram realizados e demonstraram uma expressante diminuição da conversão de [3H] mioinositol para [3H] quiroinositol em músculo, gordura e fígado de ratos Wistar em comparação com GK (PAK, *et al.*, 1998). No trabalho SUN *et al.*, 2002, demonstraram a conversão enzimática de mioinositol a quiroinositol diminuída em extrato de tecido de GK em comparação com controle Wistar. Asplin, Galasko, Larner, (1993) isolaram o mioinositol e o quiroinositol a partir do músculo de biopsia, autópsia e hemodializados e também na urina de diabéticos tipo 2 e controle a fim de investigar a bioatividade dos inositois. Estes pesquisadores observaram que na DM2 existe uma deficiência generalizada de mediador quiroinositol no corpo, tanto em termos de diminuição na bioatividade do mediador como no conteúdo de quiroinositol.

Este trabalho também investigou razão mio/quiroinositol, as taxas de mio/quiroinositol na saliva do controle foi aproximadamente 0,4, enquanto no grupo DM1 foi de 6,15, essa razão é quase 17 vezes maior no DM1 que no grupo controle. Portanto, é provável que essa razão esteja associada à diabetes neste estudo, sendo considerados como marcadores precoces da diabetes. A razão de mio/quiroinositol foi semelhante a estudos realizados na urina de coreanos com DM1(10,3) (JUNG *et al.*, 2005), americanos com DM1 (13,6) (CRAIG; LARNER; ASPLIN, 1994) e japoneses com DM2 mostraram uma razão de 15,5 vezes maior para grupo com DM2 (SUZUKI *et al.*, 1994). No estudo de Jung *et al.*, 2005 a taxa mio/quiroinositol no controle foi aproximadamente 3, e nos DM1 foi 10 vezes

maior. A proporção mio/quirositol extraídos de autópsia do tecido muscular humano não diabético foi de 0,10 e aumentada para 0,91 em preparações musculares diabéticos tipo 2, do mesmo modo a razão de hemodializados de indivíduos não diabéticos foi de 0,84 aumentado para 2,51 em diabéticos tipo 2 (ASPLIN; GALASKO; LARNER, 1993).

No estudo, foi observado que à medida que a concentração salivar do mioinositol aumentava, o fluxo salivar diminuía, o índice de placa e de sangramento aumentava. Como o mioinositol em nossos resultados está relacionado com a presença de diabetes igualmente visto em outros estudos (DAUGHADAY; LANER, 1954; KENNINGTON *et al.*, 1990; SUZUKI *et al.*, 1994; ASPLIN; GALASKO; LANER, 1993; OSTLUND, 1993). O diabetes influencia no fluxo salivar (MOORE *et al.*, 2001; COSTA *et al.*, 2004). Esse menor fluxo salivar, conseqüentemente aumenta o índice de placa e do sangramento marginal. De acordo com Novaes *et al.* (1991), o índice de placa, o índice gengival e a perda óssea alveolar foram significativamente maiores entre pacientes diabéticos do que no grupo controle. Segundo Bensch *et al.* (2003), as gengivites são mais graves em crianças com diabetes e isso se torna mais complicado quando há o aumento do nível de glicose no sangue.

No presente trabalho, revelou-se que as medidas antropométricas (peso, altura e IMC) nas crianças diabéticas não diferiram das medidas observadas nas crianças saudáveis. A ADA recomenda um limite de cinco anos desde o início da doença para início de pesquisa de complicações crônicas em diabetes tipo 1. Dentre as complicações a longo prazo, a possível interferência da doença no crescimento e estatura final do paciente têm sido amplamente pesquisadas. As crianças que participaram desta pesquisa tinham em média de 3 anos e 8 meses desde seus diagnósticos, sendo esse período muito curto, para medir essas complicações crônicas. Há controvérsias entre os resultados relatados na literatura sobre o crescimento de crianças com DM1. A interferência do DM1 na estatura e IMC finais foi sugerida em vários estudos (STERKY, 1967; TATERSALL; PYKE, 1973; DANNE *et al.*, 1997). Alguns autores sugeriram interferência da doença sobre o crescimento, principalmente nas meninas, que têm redução do estirão puberal, mas nenhuma interferência na estatura final foi identificada desses pacientes (SALARDI *et al.*, 1987; BROWN *et al.*, 1994; HOLL *et al.*, 1994; DU CAJU; ROOMAN; BEECK, 1995;). Em muitos desses estudos, no entanto, o número de pacientes avaliados foi pequeno e a falta de uniformidade entre os critérios utilizados pode ser parcialmente responsável pelas divergências. Penfold e colaboradores mostraram que houve interferência da doença na estatura final em 181 pacientes diabéticos com média de escore z igual a $-0,22 \pm 0,09$ em relação à curva National Center for Health

Statistics ($p < 0,01$). Du Caju *et al.* (1995) avaliaram 46 pacientes e encontraram uma discreta redução na estatura final apenas em meninas, não tendo observado a mesma redução em meninos. Salerno *et al.* (1997), entretanto, concluíram que DM1 não interferiu no crescimento final. Em 2002, Diliberti *et al.* (2002) avaliaram os parâmetros relevantes de uma meta-análise e concluíram que crianças diabéticas eram mais altas no momento do diagnóstico, tendo atribuído esse achado à estatura dos pais. Resultados similares foram encontrados por Demir *et al.* (2010) que estudaram 101 (55 do sexo masculino e 46 do sexo feminino) pacientes com diabetes, 17 diagnosticados entre 1992 a 2000 e 84 diagnosticados entre 2000 e 2007. Brown *et al.* (1994), após avaliarem o crescimento de 184 crianças e a estatura final em 80 delas, concluíram que o crescimento após o diagnóstico é anormal, mas sem maior impacto sobre a estatura final. Jivani e Rayner (1973) demonstraram estatura e peso normais no momento do diagnóstico em 116 pacientes. Já um número maior de autores concluiu que crianças diabéticas são mais altas do que a média ao diagnóstico, principalmente aquelas diagnosticadas entre 5 e 10 anos de idade (WISE; KOLB; SAUDER, 1992; PRICE; BURDEN, 1992).

Um dos sintomas importantes do *diabetes mellitus* tipo 1 é a incapacidade de reabsorção de todo o excesso de glicose pelos rins, resultando em glicosúria, que desencadeia um aumento do volume de urinário (poliúria). O volume de urina coletado durante 6 horas foi 2 vezes maior nos pacientes diabéticos que nos saudáveis. Esse dado caracteriza o DM1, pois o grande volume de urina nos pacientes com diabetes reflete a necessidade do rim de excretar certa quantidade de água juntamente com a glicose, já que a capacidade de concentração renal de solutos na urina tem um limite máximo (HODGSON *et al.*, 2007).

Indivíduos com *diabetes mellitus* (DM) são mais susceptíveis a doenças da cavidade bucal. Neste estudo, os efeitos da diabetes na dentição e saúde oral foram avaliados através de observações clínicas. A cárie dentária é uma doença infecciosa que envolve múltiplos fatores: a presença de micro-organismo causal, hospedeiro (dente), o substrato (dieta) e a imunidade do hospedeiro. Existem muitas controvérsias quanto à cárie e diabetes. Observamos na população estudada que não houve relação entre diabetes tipo 1 e cárie. Edblad *et al.* (2001) também não foram capazes de identificar quaisquer diferenças significativas na experiência da cárie de diabéticos. Ao contrário, Moore *et al.* (2001) relataram um aumento da prevalência de cárie em diabéticos tipo 1 e localizadas principalmente na raiz ou região cervical do dente. Os autores relacionaram esta observação à idade dos pacientes, à presença de recessão gengival aumentada na presença de doença renal

concomitante. Cárie desse tipo tem também sido relacionada com uma dieta específica com base em hidratos de carbono (carboidratos) com uma disposição incorreta do cálcio e do fósforo (CINGLAR *et al.*, 2002). No entanto, este está em contraste com o fato de que os pacientes com diabetes possuem um bom controle da ingestão de açúcar (TAVARES *et al.*, 1991). Outros autores observaram uma relação entre prevalência de cárie e grau de controle metabólico entre os pacientes, bem como a existência de complicações inerentes à diabetes (BULLÓN; MACHUCA, 2004). Os pacientes com DM neste estudo apresentaram glicemia em jejum superior 194 mg/dL, mas mesmo com pouco controle do diabetes a prevalência de cárie e a gravidade de cárie não diferiram entre os grupos. Isso é devido à rigorosa dieta com restrição de açúcar. O mesmo foi observado em outros estudos que demonstraram a prevalência menor de cárie (COSTA *et al.*, 2004; LALLA *et al.*, 2006) nos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1.

Muitos estudos epidemiológicos têm sugerido que a diabetes e o controle glicêmico inadequado podem ser fatores de risco para doença periodontal (LOE, 1993; MEALEY; OATES, 2006). Neste estudo foi observado um aumento no índice de placa e sangramento gengival (gingivite) nas crianças com diabetes, essa associação de diabetes com gingivite é amplamente aceita (EMRICH; SHLOSSMAN; GENCO, 1991; CERDA, 1994). Uma possível explicação para nossos achados seria o estágio de erupção dentária nessa fase, facilitando o acúmulo de placa bacteriana. Outro fator a ser considerado seria o estágio de desenvolvimento dessas crianças que expressavam certa resistência quanto à realização da higiene bucal. O nível de glicemia encontrado poderia levar ao aumento do IPV devido ao maior conteúdo de glicose nos fluidos bucais e consequente favorecimento da proliferação bacteriana (MEALEY, 2000).

Similarmente ao estudo transversal de Pommereau *et al.*, (1992) em que foram avaliadas as condições periodontais de 85 indivíduos, de 12 a 18 anos, franceses com diabetes insulino dependente e 38 saudáveis da mesma faixa etária foram estudados e observou-se uma correlação significativa entre o índice de placa e o índice de sangramento gengival (ISG). A correlação entre ISG e IPV é evidente devido ao fato do acúmulo de placa bacteriana ser considerado agente etiológico primário da gingivite.

Nenhuma das crianças avaliadas apresentou periodontite no momento do exame, acredita-se que o tempo de diabetes possa estar associado à gravidade da doença periodontal. Taylor *et al.* (1996) também concluíram o mesmo em seu estudo longitudinal com diabéticos não insulino dependentes e Pommereau *et al.* (1992) avaliando em seu estudo o nível ósseo

interproximal marginal através de tomadas radiográficas interproximais observaram que nenhum indivíduo tinha sítio com perda de inserção maior que 3mm, ou sinais radiográficos de periodontite.

A principal manifestação bucal relatada pela maioria dos participantes do presente trabalho foi a boca seca. Esse sintoma também foi frequentemente relatado em outros estudos sobre diabetes *mellitus* (QUIRINO; BIRMAN; PAULA, 1995; CARVALHO *et al.*, 2003; MOORE *et al.*, 2001), que ao estudar 406 pessoas com diabetes *mellitus* tipo 1, foi concluído ser a boca seca uma significativa complicação oral do diabetes, podendo ser causada na diabetes tipo 1 pela hipertrofia da parótida, alterando sua função (SAPETA; FEIO, 2005). Em nosso estudo não se observou relação entre boca seca, cárie e doença periodontal. Conner, Iranfour e Mills (1970); Chomkhakhai *et al.* (2009) afirmaram que o paciente com diabetes geralmente se queixam de boca seca e de necessidade de beber água muito frequentemente (polidipsia e poliúria). A secura da boca constante irrita os tecidos moles da boca, que por sua vez, causam inflamação e dor. Pacientes diabéticos e com boca seca estão mais predispostos à doença periodontal e cárie dentária. A causa desta ainda não está totalmente compreendida em pacientes com diabetes, mas pode estar relacionada à polidipsia e à poliúria ou com uma alternância na membrana basal das glândulas salivares. Também foram observadas queixas associadas ao surgimento de aftas, ardência bucal e paladar alterado. As lesões aftosas também foram previamente relatadas por Torrente-Calls *et al.* (2010, em um estudo que envolveu 65 pacientes. Beauclair e Durso (1996) em revisão sobre Síndrome de Ardência Bucal (SAB) relataram o diabetes *mellitus* como um dos fatores etiológicos desta condição. Outro achado que pode caracterizar diabetes *mellitus* é hálito cetônico. Carvalho *et al.* (2003) observou um índice de 7% da população, em nosso trabalho esse índice foi maior, tendo sido apresentado em 20% da população. Esse problema foi percebido durante o exame clínico.

O presente trabalho encontrou diferença estatisticamente significativa entre o fluxo salivar de pacientes portadores de DM1 (0,29 mL/ min) em relação ao grupo controle (0,70 mL/ min). De acordo com os critérios estabelecidos por Dawes (2004), o grupo DM1 apresentou baixo fluxo salivar (hipossalivação) enquanto que o grupo controle apresentou um fluxo considerado normal. Esses achados justificam a razão pelo qual a maioria dos pacientes relatou a sensação de boca seca. Estas observações são semelhantes às descritas por Siudikiene *et al.* (2006) e Lopez *et al.* (2003). Uma redução na taxa do fluxo salivar pode ser reflexo da presença de neuropatia periférica em pacientes com DM1 (TENOVUO, 1986; SREEBNY; VALDINI, 1988; ALEMZADEH; WYATT, 2003; REZNICK *et al.*, 2006). A

desidratação pode causar mudanças estruturais nas glândulas salivares dos pacientes com DM1 (KARJALAINEN; KNUUTTILA; KAAR, 1996). No entanto, no presente estudo a neuropatia periférica e desidratação não foram observadas. O reduzido fluxo salivar não estimulado em crianças com diabetes *mellitus* tipo 1 é particularmente relevante, uma vez que esta característica é mais frequentemente observada entre adultos (SIUDIKIENE, 2003; MOORE, 2001; BARDOW, 2003). Apesar da hipossalivação, nossos pacientes não apresentaram um alto índice de cáries, resultados diferentes dos encontrados por Moore *et al.*, (2001) que correlacionaram a hipossalivação do diabetes *mellitus* com cárie. Observamos que à medida que o fluxo diminuía, aumentava o nível de placa dental e conseqüentemente o sangramento gengival. Segundo estudos de Syrjala *et al.* (2011) cujo objetivo foi de identificar a associação entre doença periodontal e o fluxo salivar em criança com idades variando entre 10 e 15 anos observou-se que aqueles que tiveram redução do fluxo salivar tiveram um aumento no acúmulo de placa bacteriana, mas não apresentaram muitos cálculos. Acredita-se que esse nosso achado aconteça pela própria função do fluxo salivar de remover placa acumulada na superfície dental, pois fluxo salivar baixo prejudica a remoção fisiológica dessa placa.

A análise do pH salivar das crianças com DM1 mostrou em geral a saliva das crianças diabéticas um pouco mais ácida do que a saliva dos pacientes saudáveis. Esse pH baixo na saliva dos pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 evidência a redução da capacidade tampão, aumentando assim o risco à cárie. Certamente a fluxo salivar não estimulado contribuiu para uma redução no pH (BARDOW *et al.*, 2001), mas neste trabalho, pH e fluxo não se correlacionaram. Resultados semelhantes foram obtidos por Moreira *et al.* (2009) em um estudo com saliva de 30 indivíduos portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 e 30 indivíduos saudáveis, de ambos os sexos e de idade variando de 7 a 18 anos. O aumento do acúmulo de placa e mudança na microbiota cariogênica da placa foram previamente relatadas (SIUDIKIENE, 2003).

Nos pacientes diabéticos a glicose encontrada na saliva teve concentração média de $347,1 \pm 46,78 \mu\text{g}/\text{mL}$, enquanto os pacientes saudáveis apresentaram na saliva em média $340,04 \pm 47,95 \mu\text{g}/\text{mL}$. O resultado do presente estudo está de acordo com muitos estudos prévios (LOPEZ *et al.*, 2003; MANFRED, 2004; HOLMES; ALEXANDER, 2004). Sharon *et al.* (1985) observaram elevados níveis de glicose somente na saliva da parótida, enquanto Marchetti *et al.* (1989) estudaram as mudanças nos níveis da glicose salivar nos diabéticos. Os níveis normais de glicose na saliva são de 0,5 - 1 $\mu\text{mol}/100\text{mL}$, esta concentração ideal não

gera efeitos na saúde oral ou colabora com o crescimento de micro-organismo (PANCHBHAI; DEGWEKAR; BHOWTE, 2010). Entretanto, alto nível de glicose salivar favorece a proliferação de microorganismos e potencializa a colonização dos dentes e da mucosa oral. Em nosso estudo encontramos níveis elevados de glicose, tanto no grupo diabético como no grupo saudável. Esses níveis podem influenciar no aparecimento de doenças orais como, candidíase, cárie dental, gengivite e periodontite, aumentam o risco à infecção, queimação bucal, infecções fúngicas, alterações do paladar e retardo na cicatrização (PANCHBHAI; DEGWEKAR; BHOWTE, 2010). Todas essas doenças orais foram encontradas em nossa população. Foi relatado também que prolongada boca seca pode contribuir para essa condição (SREEBNY *et al.*, 1992) e no nosso estudo a boca seca foi a doença oral mais prevalente dentre os pacientes diabéticos. O alto nível de glicose na saliva em diabéticos pode ser efeito da membranopatia nas glândulas salivares, que leva a percolação da glicose para saliva (MAGOS, 1979; EDGAR, 1992; MEALEY, 2003), essa membranopatia nos pacientes com diabetes mellitus tipo 1 diminui a expressão dos transportadores de glicose, aumentando os níveis de glicose extracelular, alterando a composição salivar no diabetes *mellitus* tipo 1.

No presente estudo não se observou correlação entre o nível salivar da glicose com seu nível no sangue de crianças com diabetes. Nossos resultados contrariam os achados na literatura. Belazi *et al.* (1988) relataram que os níveis de glicose estavam maiores na saliva que no sangue de crianças insulino-dependentes. Darwazeh *et al.* (1991) demonstraram que a concentração da glicose salivar relacionava-se com a glicemia no sangue, embora não tenha sido observada associação com HbA1c. Entretanto, Reutervin *et al.* (1987) demonstraram uma menor concentração de glicose na saliva durante período de controle glicêmico. Divergências entre os métodos de coleta de saliva, controle metabólico dos pacientes, rigor metodológico de cada estudo, métodos de análise nas comparações dos níveis de glicose na saliva e sangue impõe limitações à comparação dos nossos resultados com outros anteriormente descritos. Ademais sugerimos investigações específicas relacionando as concentrações do plasma, urina desses derivados dos insetos em comparação com as concentrações salivares, para que análise da saliva com finalidades diagnóstica se fundamente na possível correlação entre os constituintes salivares e os parâmetros bioquímicos tradicionais, encontrados no plasma e urina.

7 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que:

1. Foi possível identificar a presença de mioinositol e quiroinositol na saliva de crianças com DM1.
2. Ocorreu uma menor concentração do quiroinositol e um aumento da concentração do mioinositol nas crianças afetadas em comparação com as crianças saudáveis.
3. Os pacientes com diabetes têm a razão mio/quiroinositol maior que do grupo controle e existe uma correlação entre sua proporção com a incidência do DM1.
4. Não existe nenhuma relação entre DM1 com cárie, mas nas criança portadores de DM1 teve um aumento no índice de placa e sangramento gengival (gengivite).

REFERÊNCIAS

ABE, M.; MATSUMOTO, K. Glycated Hemoglobin or Glycated Albumin for Assessment of Glycemic Control in Hemodialysis Patients With Diabetes? **Nat. Clin. Pract. Nephrol.**, v. 4, p. 482-483, 2008.

ABE, S.; HUANG, L. C.; LARNER, J. Dephosphorylation of PDH by phosphoprotein phosphatases and its allosteric regulation by inositol glycan.. In: PATEL, M. S.; ROCHE, T. E.; HARRIS, R. A. (Ed.). **Alpha-keto Acid Dehydrogenase Complex**. Basel: Birkhauser, 1996. p. 187–195.

ABIKO, Y.; SELIMOVIC, D. The mechanism of protracted wound healing on oral mucosa in diabetes: Review. **Bosn J. Basic Med. Sci.**, v. 10, p. 186–191, 2010.

AFFONSO, F. S.; CAILLEAUX, S.; PINTO L.F. C.; GOMES, M.B.; TIBIRIÇÁ, E. Efeitos de Altas Concentrações de Glicose na Função Endotelial da Microcirculação Renal de Coelhos. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 81, n. 1, p. 156-160, 2003.

AKPAN, A.; MORGAN, R. Oral candidiasis. **Postgrad. Med. J.**, v. 78, p. 455–459, 2002

ALBERTI, K.G.M.M. Diabetes secondary to pancreatopathy: an example of brittle diabetes. In: TIENGO, A.; ALBERTI, K. G. M. M.; DELPRATO, S.; VRANIC, M. (Ed.). **Diabetes secondary to pancreatopathy**. Amsterdam: Excerpta Medica, 1988. p. 7–20. (International Congress Series, n. 762).

ALEMZADEH, R.; WYATT, D. T. Diabetes mellitus. In: KLIEGMAN, R. M.; BEHRMAN, R. E.; JENSEN, H. B.; STANTON, B. F. (Ed.). **Nelson textbook of pediatrics**. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2003. cap. 583, p. 1947-1972.

ALESSI, D.R.; JAMES, S.R.; DOWNES, C.P.; HOLMES, A.B.; GAFFNEY, P.R.; REESE, C.B.; COHEN, P. Characterization of a 3-phosphoinositide-dependent protein kinase which phosphorylates and activates protein kinase Balpha. **Curr. Biol.**, v. 7, p. 261-269, 1997.

ALVES, C.; ANDION, J.; BRANDÃO, M.; MENEZES, R. Mecanismos patogênicos da doença periodontal associada ao diabetes melito. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 7, p. 1050-1057, 2007.

AMARAL, F. M. F.; RAMOS, P. G. A.; FERREIRA, S. R. G. Estudo da frequência de cáries e fatores associados no diabetes mellitus tipo 1. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 50, n. 3, p. 515-522, 2006.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). **Fructosamine Test**. Disponível em: <http://professional.diabetes.org/Disease_Backgrounder.spx?TYP=6&MID=262>. Acesso em: 10 June 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes-2010. **Diabetes Care**, v. 33, Suppl. 1, p. S11-61, 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes - 2009. **Diabetes Care**, v. 32, Suppl. 1, p. S13-S61, 2009.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 32, p. S62-S67, 2009.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES; INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY; LABORATORY MEDICINE AND THE INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Consensus Committee. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1C Measurement. **Diabetes Care**, v. 30, p. 2399-2400, 2007.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 23, Suppl. 1, p. S42-46, 2000.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diabetes mellitus and exercise. **Diabetes Care**, v. 23, Suppl. 1, p. S50-54, 2000.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 19, p.1, 1996.

AMERIKANOU, C. P.; MARKOPOULOS, A. K.; BELAZI, M.; KARAMITSOS, D.; PAPANAYOTOU, P. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. **Oral Dis.**, v. 4, p. 37-40, 1998.

AMERONGEN, A. V. N.; BOLSCHER, J. G. M.; VEERMAN, E. C. I. Salivary proteins: protective and Diagnóctic value in cariology? **Caries Res.**, v. 38, p. 247-253, 2004.

ANDREWS, N.; GRIFFITHS, C. Dental complications of head and neck radiotherapy. **Aus. Dent. J.**, v. 46, pt. 2, p. 174-182, 2001.

AMERICAN ACADEMY OF PERIODONTOLOGY. Parameters of care. **J. Periodontol.**, v. 71, p. 847-883, 2000.

ASFOUR, M. G.; LAMBOURNE, A.; SOLIMAN, A.; AL-BEHLANI, S. High prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the Sultanate of Oman: Result of the 1991 national survey. **Diabetes Med.**, v. 12, p. 1122–1125, 1995.

ASPLIN, I.; GALASKO, G.; LARNER, J. chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol- and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of control and type II diabetic subjects. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 90, p. 5924–5928, 1993.

BARDOW, A.; NYVAD, B.; NAUNTOFTE, B. Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ. **Arch. Oral Biol.**, v. 46, p. 413–423, 2001.

BARCELLOS, I. F.; HALFON, V. L. C.; OLIVEIRA, L. F.; BARCELLOS FILHO, I. Conduta odontológica em paciente diabético. **Rev. Bras. Odontol.**, v. 57, n. 6, p. 407-410, 2000.

BARDOW, A.; TEN CATE, J. M.; NAUNTOFTE, B.; NYVAD, B. Effect of unstimulated saliva flow rate on experimental root caries. **Caries Res.**, v. 37, p. 232-236, 2003

BARKER, J. M.; GOEHRIG, S. H.; BARRIGA, K.; HOFFMAN, M.; SLOVER, R.; EISENBARTH, G. S. *et al.* Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. **Diabetes Care**, v. 27, n. 6, p. 1399-1404, 2004.

BARTUAL, J. Fisiología y fisiopatología parotídeo. In: CLEMENTE, M. (Ed.). **Patología de la parótida**. Balencia: Fundacioón García Muñoz, 1980. p. 27-40.

BAUM, B. J. Neurotransmitter control of secretion. **J. Dent. Res.**, v. 66, p. 628-632, Feb.1987.

BAUMANN, C. A.; RIBON, V.; KANZAKI, M.; THURMOND, D. C.; MORA, S.; SHIGEMATSU, S. *et al.* CAP defines a second signaling pathway required for insulin-stimulated glucose transport. **Nature**, v. 407, p. 202-207, 2000.

BELAZI, M. A.; GALLI-TSINOPOULOU, A.; DRAKOULAKOS, D.; FLEVA, A.;

PAPANAYIOTOU, P. H. Salivary alterations in insulin-dependent diabetes mellitus. **Int. Pediatr. Dent.**, v. 8, n. 1, p. 29-33, 1998.

BELL, G.; LARGE, D.; BARCLAY, S. Oral health care in diabetes mellitus. **Dent. Update**, v. 26, p. 322–330, 1999.

BELLE, T. L.V.; COPPIETERS, K. T.; VON HERRATH, M. G. Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies. **Physiol. Rev.**, v. 91, p. 79–118, 2011.

BEN-ARYEH, H.; FISHER, M.; SZARGEL, R.; LAVFER, D. Composition of whole unstimulated saliva of healthy children: changes with age. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v. 35, n.11, p. 929-931, 1990.

BENSCH, L.; BRAEM, M.; ACKER, K. V.; WILLEMS, G. Orthodontic treatment considerations in patients with diabetes mellitus. **Am. J. Orthod. Dentofac. Orthoped.**, v. 123(1):74-8, 2003.

BERGER, M.; JÖRGEN, V.; MÜHLHAUSER, I. Rationale for use of insulin therapy alone as the pharmacological treatment of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 22, Suppl.3, p. C71-75, 1999.

BERNE, R.M.; LEVY, M. N. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.

BEAUCLAIR, B. S.; DURSO, B. C. Síndrome da ardência bucal: revisão da literatura. **Revista do CROMG**, v. 2, n. 2, p. 75-77, 1996.

BLISS, M. A descoberta da insulina: cronologia da genética. Aventis Pharma; 13/02/2001. **Ciência e Tecnologia**: Informativo Semanal da Radiobrás, 2001. Disponível em: < biotecnologia.com.br>. Acesso em: 2 Mar. 2012.

BOULTON, T. G.; NYE, S. H.; ROBBINS, D. J.; IP, N. Y.; RADZIEJEWSKA, E.; MORGENBESSER, S. D. *et al.* ERKs: a family of protein-serine/threonine kinases that are activated and tyrosine phosphorylated in response to insulin and NGF. **Cell**, v. 65, p. 663-675, 1991.

BRADWAY, S. D.; LEVINE, M. J. Salivary Glands and Saliva. In: Encyclopedia of Human Biology. Nova York: Academic Press, 1991. v. 6, p. 689-700.

BROWN, M.; AHMED, M. L.; CLAYTON, K. L.; DUNGER, D. B. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. **Diabet Med.**, v. 11, p.182-187, 1994.

BRÜNING, J.C.; MICHAEL, M.D.; WINNAY, J.N.; HAYASHI, T.; HÖRSCH, D; ACCILI, D.; GOODYEAR, L.J.; KAHN, C.R. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. **Mol. Cell**, v. 2, p. 559–569, 1998.

BRY, L.; CHEN, P.C.; SACKS, D.B. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assay for glycohemoglobin. **Clin. Chem.**, v. 47, p. 153-163, 2001.

BULLÓN, P.; MACHUCA, G. **Tratamiento odontológico en pacientes especiales**. 2. ed. Madrid: Normon, 2004.

BURGER, A. S. V.; EMMELIN, V. G. (Ed.). **Physiology of salivary glands**. London: Edward Arnold — Publ., 1961.

CAMPAGNOLO, N.; DALLAPICOLA, P. F.; MURUSSI, N.; CANANI, L. H.; GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P. Aspectos clínicos e moleculares do Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, v. 24, p. 51-59, 2005.

CARPENTER, C. L.; CANTLEY, L. C. Phosphoinositide kinases. **Biochemistry**, v. 29, p. 11147-11156, 1990.

CARVALHO, L. A. C.; CARBONI, A. M. G.; MELO, W. R.; MAGALHÃES, M. H. C. G.; ANTUNES, J. L.. Pacientes portadores de diabetes tipo 2: manifestações sistêmicas e orais de interesse para o atendimento odontológico. **RPG Rev. Pós Grad.**, v. 10, n. 1, p.53-58, 2003.

CERDA, J.; VÁZQUEZ DE LA TORRE, C.; MALACARA, J. M.; NAVA, L. E. Periodontal disease in noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). The effect of age and time since diagnosis. **J. Periodontol.**, v. 65, p. 991–995, 1994.

CHANG, L.; CHIANG, S.; SALTIEL, A.R. Insulin signaling and the regulation of glucose transport. **Mol. Med.**, v.10, p. 7-12, 2004.

CHAUNCEY, H. H.. Comparative electrolyte composition of parotid, submandibular and sublingual secretions. **J. Dent. Res.**, v. 45, p. 1230, 1966.

CHAVEZ, E. M.; TAYLOR, G. W.; BORRELL, L. N.; SHIP, J. A. Salivary function and glycemic control in older persons with diabetes. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 89, p. 305–311, 2001.

CHEATHAM, B.; KAHN, C. R. Insulin action and the insulin signaling network. **Endocr. Rev.**, v. 16, p. 117-138, 1995.

CHIANG, S. H.; BAUMANN, C. A.; KANZAKI, M.; THURMOND, D. C.; WATSON, R. T.; NEUDAUER, C. L. *et al.* Insulin-stimulated GLUT4 translocation requires the CAP-dependent activation of TC10. **Nature**, v. 410, p. 944-948, 2001.

CHICHARRO, J. L.; LUCIA, A.; PÉREZ, M.; VAQUERO, A.F.; URENA, R. Saliva composition and exercise. **Spets Méd.**, v. 26, p. 17-27, 1998.

CHOMKHAKHAI, U.; THANAKUN, S.; KHOVIDHUNKIT, S.-P.; KHOVIDHUNKIT, W.; THAWEBON, S. Oral health in Thai patients with metabolic syndrome. **Diabetes Metab. Syndr.**, v. 3, p. 192-197, 2009.

CIGLAR, L.; SKALJAC, G.; SUTALO, J.; KEROS, J.; JANKOVIC, B.; KNEZEVIC, A. Influence of diet on dental caries in diabetics. **Coll. Antropol.**, v. 26, p. 311-317, 2002

COLLIN, H.-L.; UUSITUPA, M.; NISKANEN, L.; KOIVISTO, A.-M.; MARKKANEN, H.; MEURMAN, J. H. Caries in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 85, p. 680-685, 1998.

CONNER, S.; IRANFOUR, B.; MILLS, J. Alteration in parotid salivary flow in diabetes mellitus. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 30, p. 55-59, 1970.

COSTA, C. C.; RESENDE, G. B.; SOUZA, J. M.; TAVARES, S. S.; ALMEIDA, I. C. S. S.; FILHO, L. C. C. Estudo das manifestações bucais em crianças com diabetes e suas variáveis de correlação. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 48, n. 3, p. 374-378, 2004

CRAIG, J. W.; LARNER, J.; ASPLIN, C. M. *Chiro*-inositol deficiency and insulin resistance, In: CONN, P. M. (Ed.). **Molecular biology of diabetes**. 1st ed. Totowa: Humana Press, 1994. pt. 2, p. 343-362.

CURY, R.; PROCOPIO, J. A. F. **Fisiologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

DANNE, T.; KORDONOURI, O.; ENDERS, I.; WEBER, B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. **Diabetes Care**, v. 20, p. 281-286, 1997.

DARWAZEH, A. M. G. Diabetes mellitus, dental caries and periodontal disease: evidence for a relationship. **Dent. Health**, v. 29, n. 1, p. 3-7, 1990.

DARWAZEH, A. M.; MACFARLANE, T. W.; MCCUIISH, A.; LAMEY, P. J. Mixed salivary glucose levels and candidal carriage in patients with diabetes mellitus. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 20, n. 6, p. 280-283, 1991.

DAWES, C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 139, Suppl., p. 18S-24S, 2008.

DAUGHDAY, W.H.; LARNER, J. The renal excretion of inositol in normal and diabetic human beings. **J. Clin. Invest.**, v. 33, p. 326-332, 1954

DAUGHDAY, W.H.; LARNER, J.; HARTNETT, C. The synthesis of inositol in the immature rat and chick embryo. **J. Biol. Chem.**, v. 212, p. 869-875, 1955.

DEMIR, K.; AYHAN, A.; BUYUKGEBIZ, A.; BOBE, E. Growth of Children with Type 1 Diabetes Mellitus. **J. Clin. Res. Ped. Endo.**, v. 2, n. 2, p. 72-77, 2010.

DOBSON, M. Nature of the urine in diabetes. **Med. Observ. Inquiries**, v. 5, p. 298–310, 1776.

DOUGLAS, C.R. Fisiologia da secreção salivar. In: _____. **Tratado de fisiologia aplicada à nutrição**. São Paulo: Robe editora, 2002. cap.30, p. 489-502.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL (DCCT). The effect of intensive treatment of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v. 329, p. 977-986, 1993.

DILIBERTI, J. H.; CARVER, K.; PARTON, E.; TOTKA, J.; MICK, G.; MCCORMICK, K. Stature at time of diagnosis of type 1 diabetes mellitus. **Pediatrics**, v. 109, p. 479-483, 2002.

DOWD, F. J. Saliva and dental caries. **Dent. Clin. North Am.**, v. 43, n. 4, p. 579-597, 1999.

DROBITCH, R. K.; SVENSSON, C. K. Therapeutic drug monitoring in saliva. An update. **Clin. Pharmacokinet**, v. 23, p. 365–379, 1992.

DRUMMER, O. H. Drug testing in oral fluid. **Clin. Biochem. Rev.**, v. 27, n. 3, p. 147-159, 2006.

DU CAJU, M. V. L.; ROOMAN, R. P.; BEECK, L. O. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children. **Pediatr. Res.**, v. 38, p. 607-611, 1995.

EDBLAD, E.; LUNDIN, S. A.; SJODIN, B.; MAN, J. A. Caries and salivary status in young adults with type 1 diabetes. **Swed Dent. J.**, v. 25, p. 53–60, 2001.

EDGAR, W. M. Saliva: its secretion, composition and functions. **Dent. J.**, v. 172, n. 8, p. 305-312, 1992.

EDWARDS, J. L.; VINCENT, A. M.; CHENG, H. T.; FELDMAN, E. L. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. **Pharmacol. Therap.**, v. 120, p. 1–34, 2008.

EMRICH, L. J.; SHLOSSMAN, M.; GENCO, R. J. Periodontal disease in noninsulin-dependent diabetes mellitus. **J. Periodontol.**, v. 62, p. 123–131, 1991.

EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 20, p. 1183–1197, 1997.

FARIAS, V. X.; MACÊDO, F. H.; OQUENDO, M. B.; TOMÉ, A. R.; BÁO, S. N.; CINTRA, D. O.; SANTOS, C. F.; ALBUQUERQUE, A. A.; HEIMARK, D. B.; LARNER, J.; FONTELES, M. C.; LEAL-CARDOSO, J. H.; NASCIMENTO, N. R. Chronic treatment with D-chiro-inositol prevents autonomic and somatic neuropathy in STZ-induced diabetic mice. **Diabetes Obes. Metab.**, v. 13, n. 3, p. 243-250, 2011.

FAULCONBRIDGE, A. R.; BRADSHAW, W. C. L.; JENKINS, P. A.; BAUM, J. D. The dental status of a group of diabetic children. **Br. Dent. J.**, v. 151, p. 253-255, 1981

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES (FID). **Global diabetes plan at a glance?**: IDF global diabetes plan 2011-2021. Nova Iorque, 2011. www.idf.org/global-diabetes-plan-2011-2021

FERGUSON, M. A. The structure, biosynthesis and functions of glycosylphosphatidylinositol anchors, and the contributions of trypanosome research. **J. Cell Sci.**, v. 112, p. 2799-2809, 1999.

FLINK, H.; BERGDAHL, M.; TEGELBERG, A.; ROSENBLAD, A.; LAGERLÖF, F. Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different age groups of adults. **Community Dent. Oral Epidemiol.**, v. 36, n. 6, p.

523-531, 2008.

FOLLI, F.; SAAD, M. J. A.; BACKER, J. M.; KAHN, C. R. Insulin stimulation of phosphatidylinositol 3-kinase and association with insulin receptor substrate 1 in liver and muscle of the intact rat. **J. Biol. Chem.**, v. 267, p. 22171-22177, 1992.

FONTELES, M. C.; HUANG, L. C.; LARNER, J. Infusion of pH 2.0 D-*chiro*-inositol glycan insulin putative mediator normalizes plasma glucose in streptozotocin diabetic rats at a dose equivalent to insulin without inducing hypoglycemia. **Diabetologia**, v. 39, p. 731-734, 1996.

FORNARI, T. A.; DONATE, P. B.; MACEDO, C.; SAKAMOTO-HOJO, E. T.; DONADI, E. A.; PASSOS, G. A. Development of Type 1 Diabetes Mellitus in Nonobese Diabetic Mice Follows Changes in Thymocyte and Peripheral T Lymphocyte Transcriptional Activity. **Clin. Develop. Immunol.**, v. 2011, p. 12, 2011.

FOSTER, D. W.; MCGARRY, J. D. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. **N. Engl. J. Med.**, v. 309, n. 3, p. 159–169, 1983.

FREYCHET, P.; ROTH, J.; NEVILLE JUNIOR, D. M. Insulin receptors in the liver: specific binding of [¹²⁵I] insulin to the plasma membrane and its relation to insulin bioactivity. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 68, p. 1833–1837, 1971.

FRIELER, R.A.; MITTENESS, D. J.; GOLOVKO, M. Y.; GIENGER, H. M.; ROSENBERGER, T.A. Quantitative determination of free glycerol and myo-inositol from plasma and tissue by high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr. B**, v. 877, p. 3667–3672, 2009.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S.; CAMARGO, J. L.; REICHELT, A. J.; AZEVEDO, M. J. Diabetes Mellito: Diagnostico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 46, n. 1, 2002.

GUYTON, A.C.; HALL, J. E. **Fisiologia humana**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

HAECKEL, R.; HANECKE, P. The application of saliva, sweat and tear fluid for diagnostic purposes. **Ann. Biol. Clin.**, v. 51, p. 903–910, 1993.

HAECKEL, R.; HANECKE, P. Application of saliva for drug monitoring. An in vivo model for transmembrane transport. **Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.**, v. 34, p. 171–191, 1996.

HAGEWALD, S. J.; FISHEL, D. L.W.; CHRISTAN, C. E.B.; BERNIMOULIN, J. P.; KAGE, A. Salivary IgA in response to periodontal treatment. **Eur. J. Oral Sci.**, v. 111, p. 203-208, 2003.

HANAS, R.; LINDGREN, F.; LINDBLAD, B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. **Pediatr. Diabetes**, v. 10, n. 1, p. 33–37, 2009.

HAMMAN, R. F. Diabetes in affluent societies. In: MANN, J. I.; PYORALA, K.; TEUSCHER, A. **Diabetes in epidemiological perspective**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1983.

HARBER, E.P.; CURI, R.; CARVALHO, C.R.O.; CARPINELLI, A.R. Secreção da Insulina: Efeito Autócrino da Insulina e Modulação por Ácidos Graxos. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 45, n. 3 , p. 219-227, 2001.

HARBUWONO, D. S. Redefining Diabetes: Is It Really Necessary? **Acta Med. Indones-Indones.**, v. 43, n. 2, Apr. 2011.

HARDT, P. D.; BRENDEL, M. D.; KLOER, H.U.; BRETZEL, R.G. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? **Diabetes Care**, v. 31, p. S165–S169, 2008.

HARRIS, M. I.; HADDEN, W. C.; BENNET, P. H. Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance and Plasma Glucose Level in Population Aged 20-74 yr. **Diabetes**, v. 36, p. 523-534, 1987.

HILL, L. V.; TAN, M. H.; PEREIRA, L. H.; EMBIL, J. A. Association of oral candidiasis with diabetic control. **J. Clin. Pathol.**, v. 42, p. 502–505, 1989.

HIPPS, P.; SEHGAL, R.; HOLLAND, W.; SHERMAN, W. Identification and partial characterization of inositol: NAD epimerase and inositol:NAD(P)H reductase from the body of the American cockroach, *periplaneta americana* L. **Biochemistry**, v. 12, p. 4507-4512, 1973.

HIROTOMI, T.; YOSHIHARA, A.; OGAWA, H.; ITO, K.; IGARASHI, A.; MIYAZAKI, H. A preliminary study on the relationship between stimulated saliva and periodontal conditions in community-dwelling elderly people. **J. Dent.**, v. 34, n. 9, p. 692-698, 2006.

HIROTOMI, T.; YOSHIHARA, A.; OGAWA, H.; ITO, K.; IGARASHI, A.; MIYAZAKI, H. Salivary spinability and periodontal disease progression in an elderly population. **Arch. Oral Biol.**, v. 53, n. 11, p. 1071-1076, 2008.

HODGSON, B. M. I.; OSSA, A. J. C.; VELASCO, F. N.; URREJOLA, N. P.; ARTEAGA, L. I. A. Clinical picture at the onset of type 1 diabetes mellitus in children. **Rev. Med. Chil.**, v. 134, n. 12, p. 1535-1540, 2006.

HOEK, G. H.; BRAND, S. H.; VEERMAN, E. C. I.; AMERONGEN, A. V. Tooth brushing affects the protein composition of whole saliva. **Eur. J Oral Sci.**, v. 110, p. 480-481. 2002.

HOLL, R. W.; HEINZE, E.; SEIFERT, M.; GRABERT, M.; TELLER, W. M. Longitudinal analysis of somatic development in paediatric patients with IDDM: genetics influences on height and weight. **Diabetologia**, v. 37, p. 925-929, 1994.

HOLMAN, G. D.; KASUGA, M. From receptor to transporter: insulin signalling to glucose transport. From receptor to transporter: insulin signalling to glucose transport. **Diabetologia**, v. 40, p.991-1003, 1997.

HOLMES, S.; ALEXANDER, W. Diabetes and dentistry. **Dent. Pract.**, v. 5, p. 16-19, 2004.

HORRI, N.; FARMANI, M.; GHASSAMI, M.; HAGHIGHI, S.; AMINI, M. Visual acuity in an Iranian cohort of patients with type 2 diabetes: the role of nephropathy and ischemic heart disease. **J. Res. Med. Sci.**, v. 16, Suppl. 1, p. S419-426, 2011.

HUANG-DORAN, I.; BICKNELL, L.S.; FINUCANE, F.M.; ROCHA, N.; PORTER, K.M.; TUNG, Y.C.; SZEKERES, F.; KROOK, A.; NOLAN, J.J.; O'DRISCOLL, M.; BOBER, M.; O'RAHILLY, S.; JACKSON, A.P.; SEMPLE, R.K. Genetic defects in human pericentrin are associated with severe insulin resistance and diabetes. **Diabetes**, v. 60, n. 3, p. 925-935, 2011.

HUANG, L. C.; FONTELES, M. C.; HOUSTON, D. B.; LARNER, J. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. III. Acute and hypoglycemic effects of two inositol phosphoglycan insulin mediators in normal and streptozotocin-diabetic rats in vivo. **Endocrinology**, v. 132, n.2, p.652-657, 1993.

HUANG, L.; HEIMARK, D.; LINKO, J.; NOLAN, R.; LARNER, L. A model phosphatase 2C ---- phosphatase 1 activation cascade via dual control of inhibitor-1 (INH-1) and DARPP-32 dephosphorylation by two inositol glycan putative insulin mediators from beef liver. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 255, p.150-156, 1999.

HUANG, R.; LI, M.; GREGORY, R.L. Bacterial interactions in dental biofilm. **Virulence**, v. 2, n. 5, p. 435-444, 2011.

HUANG, T. T.; TSENG, F. Y.; LIU, T. C.; HSU, C. J.; CHEN, Y. S. Deep neck infection in

diabetic patients: Comparison of clinical picture and outcomes with nondiabetic patients. **Otolaryngol. Head Neck Surg.**, v. 132, p. 943–947, 2005.

HUMPHREY, S.P.; WILLIAMSON, R.T. A review of saliva: normal composition, flow, and function. **J. Prosthet. Dent.**, v. 85, n. 2, p. 162-169, 2001.

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. **Diabetes Care**, v. 33, n. 3, p. 676-682, 2010.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Activity Report 2006.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Activity Report 2009.

JENKINS, G. N. Current concepts concerning the development of dental caries. **Int. Dent. J.**, v. 22, n. 3, p. 350-361, 1972.

JIVANI, S. K.M.; RAYNER, P. H.W. Does control influence the growth of diabetic children? **Arch. Dis. Child**, v. 48, p. 109-115, 1973.

JONES, D. R.; VARELA-NIETO, I. Insulin-Signaling in Diabetes. **Mol. Med.**, v. 5, n. 8, Aug. 1999.

JUNG, T. S. HAHM, J. R.; KIM, J. J.; JUNG, J. H.; KANG, M. Y.; MOON, S. W.; LEE, K. W.; KIM, H.C.; LEE, J. D.; KIM, J. H.; KIM, D.R.; CHUNG, S. I. Determination of Urinary Myo-/Chiro-Inositol Ratios from Korean Diabetes Patients. **Yonsei Med. J.**, v. 46, n. 4, 2005.

JUSKO, W. J.; MILSAP, R. L. Pharmacokinetic principles of drug distribution in saliva. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 694, p. 36–47, 1993.

KAHN, C. R. Current concepts of the molecular mechanism of insulin action. **Ann. Rev. Med.**, v. 36, p. 429-451, 1985.

KALLIO, H.; LASSILA, M.; JÄRVENPÄÄ, E.; HARALDSSON, G. G.; JONSDOTTIR, S. YANG, B. Inositols and methylinositols in sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides*) berries. **J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.**, v. 877, n. 14/15, p. 1426–1432, 2009.

KARGÜL, B.; YARAT, A.; TANBOĞA, I.; EMEKLI, N. Salivary protein and some inorganic element levels in healthy children and their relationship to caries. **J. Marmara Univ. Dent.**

Fac., v. 2, n. 1, p. 434-440, 1994.

KARJALAINEN, K. M.; KNUUTTILA, M. L.; KÄÄR, M. L. Salivary factors in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. **Pediatr. Dent.**, v. 18, n. 4, p. 306-311, 1996.

KASUGA, M.; KARLSSON, F. A.; KAHN, C. R. Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. **Science**, v. 215, p. 185-187, 1982.

KENNINGTON, A. S.; HILL, C. R.; CRAIG, J.; BOGARDUS, C.; RAZ, I.; ORTMEYER, H. K. *et al.* Low urinary *chiro*-inositol excretion in non-insulin dependent diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v. 323, p. 373-378, 1990.

KHOVIDHUNKIT, S. O.; SUWANTUNTULA, T.; THAWEBON, S.; MITRIRATTANAKUL, S.; CHOMKHAKHAI, U.; KHOVIDHUNKIT, W. Xerostomia, hyposalivation, and oral microbiota in type 2 diabetic patients: a preliminary study. **J. Med. Assoc. Thai.**, v. 92, p. 1220-1228, 2009.

KHUU, H.M.; ROBINSON, C.A.; GOOLSBY, K.; HARDY, R.W.; KONRAD, R.J. Evaluation of a fully automated high-performance liquid chromatography assay for hemoglobin A1C. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, v. 123, p. 763-767, 1999.

KIDD, E. A.; FEJERSKOV, O. What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms. **J. Dent. Res.**, v. 83, p. 35-38, 2004.

KITABCHI, A. E.; UMPIERREZ, G. E.; MURPHY, M. B.; KREISBERG, R. A. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. **Diabetes Care**, v. 29, n. 12, p. 2739-2748, 2006.

KJOS, S. L.; SCHAEFER-GRAF, U.; SARDESI, S.; PETERS, R. K.; BULEY, A.; XIANG, A. H. *et al.* A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. **Diabetes Care**, v. 24, n. 11, p. 1904-1910, 2001.

KULKARNI, R.N.; BRÜNING, J.C.; WINNAY, J.N.; POSTIC, C.; MAGNUSON, M.A.; KAHN, C.R. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. **Cell**, v. 96, p.329-339, 1999.

KUO, L.; POLSON, A. M.; KANG, T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: A review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. **Public Health**, v. 122, p. 417-

433, 2008.

LAGERLÖF, F.; DAWES, C. The volume of saliva in the mouth before and after swallowing. **J. Dent. Res.**, v. 63, n. 5, p. 618-621, 1984.

LAGERLÖF, F.; OLIVEBY, A. Caries-protective factors in saliva. **Adv. Dent. Res.**, v. 8, n. 2, p. 229-238, 1994.

LAÍN ENTRALGO, P. **Historia de la medicina**. Barcelona: Masson, 1978.

LALLA, E.; CHENG, B.; LAL, S.; TUCKER, S.; GREENBERG, E.; GOLAND, R. S. *et al.* Periodontal changes in children and adolescents with diabetes. A case-control study. **Diabetes Care**, v. 29, n. 2, p. 295-299, 2006.

LALLA, R. V.; D'AMBROSSIO, J. A. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 132, p. 1425–1432, 2000.

LAMEY, P. J.; DARWAZA, A.; FISHER, B. M.; SAMARANAYAKE, L. P.; MACFARLANE, T. W.; FRIER, B. M. Secretor status, candidal carriage and candidal infection in patients with diabetes mellitus. **J. Oral Pathol.**, v. 17, p. 354, 1988.

LAMSTER, I. B.; LALLA, E.; BORGNAKKE, W. S.; TAYLOR, G. W. The relationship between oral health and diabetes mellitus. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 139, p. 19–24, 2008.

LANGER, O.; YOGEV, Y.; MOST, O.; XENAKIS, E. M. Gestational diabetes: the consequences of not treating. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 192, n. 4, p. 989-997, 2005.

LARNER, J. D-chiro-inositol in insulin action and insulin resistance-old-fashioned biochemistry still at work. **Int. Union Biochem. Mol. Biol. Life**, v. 51, p. 139–148, 2001.

LARNER, J. D-Chiro-Inositol – Its Functional Role in Insulin Action and Its Deficit in Insulin Resistance. **Int. Jnl. Exp. Diab. Res.**, v. 3, p. 47-60, 2002.

LARNER, J.; HUANG, L. C.; SCHWARTZ, C. F.; OSWALD, A. S.; SHEN, T. Y.; KINTER, M. *et al.* Rat liver insulin mediator which stimulates pyruvate dehydrogenase phosphate contains galactosamine and D-chiroinositol. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 151, p. 1416-1426, 1988.

LARNER, L.; HUANG, L.C.; SUZUKI, S.; TANG, G.; ZHANG, C.; SCHWARTZ, C.F.W.; ROMERO, G.; LUTTRELL, L.; KENNINGTON, A.S. Alpha keto acid dehydrogenase

complexes. Insuline mediators and control of pyruvate dehydrogenase. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 573, p. 297-305, 1989.

LARNER, J.; ROMERO, G.; KENNINGTON, A.S.; LILLEY, K.; KILGOUR, E.; HEIMARK, D.; GAMEZ, G.; HOUSTON, D. B.; HUANG, L.C. Duality in the mechanism of action of insulin. In: NISHIZUKA, Y. (Ed.). **The biology of signal transduction**. New York: Raven Press, 1990. p. 290-294.

LARNER, J.; PRICE, J. D.; HEIMARK, D.; SMITH, L.; RULE, G.; PICCARIELLO, T.; FONTELES, M. C.; PONTES, C.; VALE, D.; HUANG, L. Isolation, structure, synthesis, and bioactivity of a novel putative insulin mediator. A galactosamine chiro-inositol pseudo-disaccharide Mn²⁺ chelate with insulin-like activity. **J. Med. Chem.**, v. 46, n. 15, p. 3283-3291, 2003.

LARSEN, M. J. Desmineralization of human enamel. **Scand. J. Dent. Res.**, v.82, p 491-495, 1974.

LASKARIS, G. **Atlas colorido de doenças bucais da infância e da adolescência**. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000.

LAUDA, P. A.; SILVEIRA, B. L.; GUIMARÃES, M. B. Manejo odontológico do paciente diabético. **J. Bras. Odontol. Clin.**, v. 2, n. 9, p. 81-87, 1998.

LECHLEITNER, M.; HOCHZIRL, L.; DENGEL-HAUS, A.; ÖSTERREICH, Z. Oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes mellitus – focus on elderly patients. **Wien Med. Wochenschr.**, v. 161, n. 11/12, p. 297–299, 2011.

LEE, H.; JANG, H. C.; PARK, H. K.; METZGER, B. E.; CHO, N. H. Prevalence of type 2 diabetes among women with a previous history of gestational diabetes mellitus. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 81, n. 1, p. 124-129, 2008.

LEFEBVRE, P. Use of glucagon in diagnosis and therapy. **J. Annu. Diabetol. Hotel Dieu**, v. 47, p. 107-118, 1963.

LIÉBANA, J.; GONZÁLEZ, M. P.; LIÉBANA, M. J.; PARRA, L. Composición y ecología de la microbiota oral. In: LIÉBANA J. (Ed.). **Microbiología oral**. 2. ed. Madrid: MacGraw-Hill-Interamerican, 2002. p. 515-525.

LILLEY, K.; ZHANG, C.; VILLAR-PILLASI, C.; LARNER, J.; HUANG, L. Insulin mediator stimulation of pyruvate dehydrogenase phosphatase. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 296, p. 170-174, 1992.

- LIMA-COSTA, M. F.; LOYOLA FILHO, A. I.; MATOS, D. L. Tendências nas condições de saúde e uso de serviços de saúde entre idosos brasileiros: um estudo baseado na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (1998, 2003). **Cad. Saúde Pública**, v. 23, n.10, p. 2467-2478, 2007.
- LIN, C. C.; SUN, S. S.; KAO, A.; LEE, C. C. Impaired salivary function in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus with xerostomia. **J. Diabetes Complications**, v. 16, p. 176–179, 2002.
- LLENA-PUY, C. The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, v. 11, n. 5, p. E449-455, 2006.
- LÖE, H. Periodontal disease: The sixth complication of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 16, p. 329–334, 1993.
- LOESCHE, W. **Cárie dental: uma infecção tratável**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1993.
- LÓPEZ, J. P.; BERMEJO, F. A. Desórdenes Del flujo salival: hiposecreción e hipersecreción salival. **Med. Oral**, v. 1, p. 96 – 106, 1996.
- LÓPEZ, M. E.; COLLOCA, M. E.; PÁEZ, R. G.; SCHALLMACH, J. N.; KOSS, M. A.; CHERVONAGURA, A. Salivary characteristics of diabetic children. **Braz. Dent. J.**, v. 14, p. 26-31, 2003.
- McINTYRE, G. Oral candidosis. **Dent. Update**, v. 28, p. 132–139, 2001.
- MAJUMDER, A., CHATTERJEE, A., DASTIDAR, K.G. & MAJEE, M. Diversification and evolution of L-myo-inositol-1-phosphate syntase. **FEBS Lett.** v. 553, p. 3-10, 2003.
- MALCHOFF, C.D.; HUANG, L.; GILLESPIE, N.; VILAR-PILASI, C.; SCHWARTZ, C.F.W.; CHENG, K.; HEWLETT, E.L.; LARNER, J. A Putative mediator of insuline action which inhibits adenylate cyclase and adenosine 3',5'-monophosphate-dependent protein kinase: Partial purification from rat liver: site and kinetic mechanism of action. **Endocrinology.**, v. 120, p.1327-1337, 1987.
- MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. m nome do Comitê Assessor para o Estudo da Prevalência de Diabetes no Brasil. Multicenter Study of the Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the Urban Brazilian Population Aged 30-69 Yr. **Diabetes Care**, v. 15, n. 11, p. 1509-1516, 1992.
- MANDEL, I.D. The diagnostic uses of saliva. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 19, n. 3, p. 119-125,

1990.

MANDEL, I.D. The Role of Saliva in Maintaining Oral Homeostasis. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 119, p. 298-304, 1989.

MANFREDI, M.; MCCULLOUGH, M. J.; VESCOVI, P.; AL-KAARAWI, Z. M.; PORTER, S. R. Update on diabetes mellitus and related oral diseases. **Oral Dis.**, v. 10, p. 187-200, 2004.

MANGOS, J. A. The uptake of sugars by isolated rat parotid acinar cells. **J. Dent. Res.**, v. 58, p. 1465-1470, 1979.

MARCHETTI, P.; TOGNARELLI, M.; GIANNARELLI, R.; GROSSI, C.; PICARO, L.; DI CARLO, A.; BENZI, L.; CICCARONE, A.; NAVALESI, R. Decreased salivary glucose secretory rate: usefulness for detection of diabetic patients with autonomic neuropathy. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 7, p. 181-186, 1989.

MARIETTE, X. Treatment of oral dryness in Sjogren's syndrome. **Rev. Med. Int.**, v. 25, p. 287-293, 2004.

MATTSON, J.S.; CERUTIS, D.R. Diabetes mellitus: a review of the literature and dental implications. **Compend. Contin. Educ. Dent.**, v. 22, p. 757-760, 2001.

MEALEY, B. L. Diabetes Mellitus. In: ROSE, L. F.; GENCO, R. J.; COHEN, W.; MEALEY, B. L. (Ed.). **Periodontal medicine**. Hamilton: Decker, 2000. p. 120-150.

MEALEY, B. Diabetes mellitus. In: GREENBERG, M. S.; GILCK, M. (Ed.). **Burket's oral medicine: diagnosis and treatment**. 10th ed. Hamilton: BC Decker, 2003. p. 563-577.

MEALEY, B. L.; OATES, T. W. Diabetes mellitus and periodontal diseases. **J. Periodontol.**, v. 77, p. 1289-1303, 2006.

METZGER, B. E.; LOWE, L. P.; DYER, A. R.; TRIMBLE, E. R.; CHAOVARINDR, U.; COUSTAN, D. R. *et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. **N. Engl. J. Med.**, v. 358, n. 19, p. 1991-2002, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de Reorganização da Atenção à Hipertensão arterial e ao Diabetes Mellitus no Brasil**: hipertensão arterial e diabetes *mellitus*. Brasília, 2001. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/2884>>. Acesso em: 10 nov. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Diabetes**. 2. ed. Brasília, DF, 1993.

MICHELL, R. H. Inositol derivatives: evolution and functions. **Mol. Cell Biol.**, v. 9, p. 151-161, 2008.

MILLER, S.M. Saliva testing--a non-traditional diagnostic tool. **Clin. Lab. Sci.**, v. 7, n. 1, p. 39-44, 1994.

MOKDAD, A. H.; FORD, E. S.; BOWMAN, B. A.; NELSON, D. E.; ENGELGAU, M. M.; VINICOR, F. *et al.* Diabetes trends in the US: 1990 to 1998. **Diabetes Care**, v. 23, p. 1278-1283, 2000.

MOORE, P. A.; GUGGENHEIMER, J.; ETZEL, K. R.; WEYANT, R. J.; ORCHARD, T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 92, p. 281-291, 2001a.

MOORE, P. A.; GUGGENHEIMER, J.; ORCHARD, T. Burning mouth syndrome and peripheral neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. **J. Diabetes Complications**, v. 21, p. 397-402, 2007.

MOORE, P. A.; WEYANT, R. J.; ETZEL, K. R.; GUGGENHEIMER, J.; MONGELLUZZO, M. B.; MYERS, D. E. *et al.* Type 1 diabetes mellitus and oral health: assesment of coronal and root caries. **Community Dent. Oral Epidemiol.**, v. 29, p. 183-194, 2001.

MOORE, P.A.; ZGIBOR, J. J.; DASANAYAKE, A. P. Diabets: a growing epidemic for all ages. **JADA**, v. 134, p. 11S-15S, 2003.

MOREIRA, A.R.; PASSOS, I.A.; SAMPAIO, F.C.; SOARES, M.S.M.; OLIVEIRA, R.J. Flow rate, pH and calcium concentration of saliva of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 42, n. 8, p. 707-711, 2009.

NABIPOUR, I. Clinical Endocrinology in the Islamic Civilization in Iran. **International J. Endocrinol. Metab.**, v. 1, p. 43-45, 2003.

NASCIMENTO, N. R. F. LESSA, L. M. A.; KERNTOPF, M. R.; SOUSA, C. M.; ALVES, R. S.; QUEIROZ, M. G. R.; PRICE, J.; HEIMARK, D. B.; LARNER, J.; DU, X.; BROWNLEE, M.; GOW, A.; DAVIS, C.; FONTELES, M. C. Inositols prevent and reverse endothelial dysfunction in diabetic rat and rabbit vasculature metabolically and by scavenging superoxide. **PNAS**, v. 103, n. 1, 2006.

NAUNTOFTE, B.; TENEVUO, J. O.; LAGERLÖF, F. Secretion and composition of saliva. In: FEJERSKOV, O.; KIDD, E. (Ed.). **Dental caries: the disease and its clinical management**. Oxford: Blackwell Munksgard, 2003. p. 7-29.

NEGRATO, C. A.; TARZIA, O. Buccal alterations in diabetes mellitus. **Diabetes Metab. Syndr.**, v. 2, p. 3, 2010.

NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; KLOKKEVOLD, P. R.; CARRANZA, F. A. The tooth supporting structure. In: FIORELLINI, J. P.; KIM, D. M.; ISHIKAWA, S. O. (Ed.). **Carranza's clinical periodontology**. 10th ed. Singapore: Saunders Elsevier, 2007. p. 75-86.

NEVILLE, B.W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C.M.; BOUQUOT, J. E. **Patologia oral e maxillofacial**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2004.

NOTKINS, A. L.; LERNMARK, Å. Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues. **J. Clin. Invest.**, v. 108, n. 9, p. 1247–1252, 2001.

NOVAES JUNIOR, A. B.; PEREIRA, A. L. A.; MORAES, N.; NOVAES, A. B. Manifestations of insulin-dependent diabetes mellitus in the periodontium of young brazilian patients. **J. Periodontol.**, v. 62, n. 2, p. 116-122, 1991.

OLIVEIRA, R. F. **Diabetes dia-a-dia: guia para o diabético, seus familiares, amigos e membros das equipes de saúde**. São Paulo: Ciência moderna, 2006.

OLIVER, R. C.; TERVONEN, T. Diabetes: a risk factor for periodontitis in adults? **J. Periodontol.**, v. 65, p. 530-538, 1994.

OMS. **Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation**. Geneva, 2006.

OMS. **Levantamento epidemiológico básico de saúde bucal: manual de instruções**. 3. ed. Genebra, 1991.

ORTMEYER, H. K.; BODKIN, N. L.; LILLY, L.; LARNER, J.; HANSEN, B. C. *Chiro*-inositol deficiency and insulin resistance. I. Urinary excretion rate of *chiro*-inositol is directly associated with insulin-resistant in spontaneously diabetic rhesus monkeys. **Endocrinology**, v. 132, p. 640-645, 1993.

ORTMEYER, H. K.; HUANG, L. C.; ZHANG, L.; HANSEN, B.C.; LARNER, J. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. II. Acute effects of D-chiroinositol administration in streptozotocin-diabetic rats, normal rats given a glucose load, and spontaneously insulin-resistant rhesus monkeys. **Endocrinology**, v. 132, p. 646-651, 1993b.

OSTLUND, R. E. MCGILL, J. B.; HERSKOWITZ, I.; KIPNIS, D.M.; SANTIAGO, J.V.; SHERMAN, W. R. D-chiro-Inositol metabolism in diabetes mellitus. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 90, p. 9988-9992, 1993.

PAK, Y.; HONG, Y.; KIM, S.; PICCARIELLO, T.; FARESE, R.V.; LARNER, J.; In vivo chiro-inositol metabolism in the rat A defect in chiro-inositol synthesis from myo-inositol and an increased incorporation of chiro [3H]inositol into phospholipid in the Goto–Kakizaki (G/K) rat. **Mol. Cells**, p. 301–309, 1998.

PAK, Y.; HUANG, L. C.; LILLEY, K. J.; LARNER, J. In vivo conversion of myoinositol to chiroinositol in rat tissues. **J. Biochem.**, v. 267, p. 16904-16910, 1992.

PAN, X. R.; LI, G. W.; HU, Y. H.; WANG, J. X.; YANG, W.Y.; AN, Z. X.; HU, Z.X.; LIN, J.; XIAO, J. Z.; CAO, H. B.; LIU, P. A.; JIANG, X.G.; JIANG, Y.Y.; WANG, J.P.; ZHENG H, ZHANG H, BENNETT, P.H.; HOWARD, B.V. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Quing IGT and Diabetes Study. **Diabetes Care**, v. 20, p. 537-554, 1997.

PANCHBHAI , A.S.; SHIRISH, S.; DEGWEKAR, S.S.; BHOWTE, R.R. Estimation of salivary glucose, salivary amylase, salivary total protein and salivary flow rate in diabetics in India. **J. Oral Sci.**, v.52, n. 3, p. 359-368, 2010.

PAPAPANOU, P. N.; LINDHE, J. Epidemiologia da doença periodontal. In: LINDHE, J. **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999. p. 43-46.

PASSOS, V. M. A. *et al* . Type 2 diabetes: prevalence and associated factors in a Brazilian community - the Bambuí health and aging study. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 123, n. 2, p. 66 – 71, 2005 .

PATTERSON, C.C.; DAHLQUIST, G. G.; GYU RUS, E.; GREEN, A.; SOLTESZ, G. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: A multicentre prospective registration study. **Lancet**, v. 373, p. 2027–2033, 2009.

PATTI, M. E.; KAHN, C. R. The insulin receptor — a critical link in glucose homeostasis and insulin action. **J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.**, v. 9, p. 89-109,1998.

PENFOLD, J.; CHASE, H. P.; MARSHALL, G.; WALRAVENS, C. F.; WALRAVENS, P. A.; GARG, S. K. Final Adult Height and its relationship to blood glucose control and microvascular complications in IDDM. **Diabet. Med.**, v. 38, p. 607-611, 1995.

PERELLÓ, J.; ISERN, B.; COSTA-BAUZÁ, A.; GRASES, F. Determination of myo-inositol in biological samples by liquid chromatography–mass spectrometry. **J. Chromatography B**, v. 802, p. 367–370, 2004.

PESSIN, J. E.; SALTIEL, A. R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **J. Clin. Invest.**, v. 106, p. 165-169, 2000.

PICCINI, R. X. FACCHINI, L. A.; TOMASI, E.; THUMÉ, E.; SILVEIRA, D.S.; SIQUEIRA, F. V.; RODRIGUES, M. A. Necessidades de saúde comuns aos idosos: efetividade na oferta e utilização em atenção básica à saúde. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 3, p. 657 – 677, 2006.

PINTO-COELHO, C. M.; SOUSA, T. C. S.; DARE, A. M. Z.; PEREIRA, C. C. Y.; CARDOSO, C. M. Implicações clínicas da xerostomia. **Rev. APCD**, v. 56, n. 4, p. 84-86, 2002.

POUL, E. P. Priorities for research for oral health in the 21st Century - the approach of the WHO Global Oral health program. **Community Dent. Health**, v. 22, p. 71–74, 2005.

PRESHAW, P. M. Periodontal disease and diabetes. **J. Dent.**, v. 37, p. 575–577, 2009.

PRICE, D. E.; BURDEN, A.C. Growth of children before onset of diabetes. **Diabetes Care**, v. 15, p. 1393-1395, 1992.

PUSINO, A.; DROMA, D.; DECOCK, P.; DUBOIS, B.; KOZLOWSKI, H. Potentiometric and spectroscopic study of copper(II), nickel(II), and cobalt(II) complexation by methoxy-D-glucosamine. **Inorg. Chim. Acta**, v. 138, p. 5-8, 1987.

QUIRINO, M. R. S.; BIRMAN, E. G.; PAULA, C. R. Oral manifestations of diabetes Mellitus in Controlled and Uncontrolled Patients. **Braz. Dent. J.**, v. 6, n. 2, p. 131-136, 2001.

RADEMACHER, T.W.; CARO, H. KUNJARA, S. ; WANG, D.Y.; GRENBAUM, A.L.; McLEAN, P. Inositolphosphoglycan second messengers. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.27, p.327-341, 1994.

RAO, D. D.; DESAI, A.; KULKARNI, R. D.; GOPALKRISHNAN, K.; RAO, C. B. Comparison of maxillofacial space infection in diabetic and nondiabetic patients. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 110, p. 7–12, 2010.

REGNAULT, B.; OSORIO, J.; FORTEA, Y.; MIAO, D.; EISENBARTH, G; MELANITOU, E. Early over expression of messenger RNA for multiple genes, including

insulin, in the Pancreatic Lymph Nodes of NOD mice is associated with Islet Autoimmunity. **BMC Medical Genomics**, v. 2, n. 63, 2009.

REUTERVING, C.O.; REUTERVING, G.; HÄGG, E.; ERICSON, T. Salivary flow rate and salivary glucose concentration in patients with diabetes mellitus influence of severity of diabetes. **Diabete Metab.**, v. 13, n. 4, p. 457-462, 1987.

REZNICK, A. Z.; SHEHADEH, N.; SHAFIR, Y.; NAGLER, R. M. Free radicals related effects and antioxidants in saliva and serum of adolescents with type 1 diabetes mellitus. **Arch. Oral Biol.**, v. 51, p. 640-648, 2006.

RIBON, V.; SALTIEL, A.R. Insulin stimulates tyrosine phosphorylates of the proto-oncogene product of c-Cbl in 3T3-L-1 adipocytes. **Biochem. J.**, v. 324, p. 839-845, 1997.

RIBON, V.; HERRERA, R.; KAY, B. Y.; SALTIEL, A. R. A role for CAP, a novel, multifunctional Src homology 3- domain- containing protein in formation of actin stress fibers and focal adhesions. **J. Biol. Chem.**, v. 273, p. 4073-4080, 1998.

ROBERTS, W.L.; CHIASERA, J.M.; WARD-COOK, K.M. Glycohemoglobin results in samples with hemoglobin C or S Trait: a comparison of four test systems. **Clin. Chem.**, v. 45, p. 906-909, 1999.

ROMERO-AROCA, P.; MURDEZ-MORIN, I.; BARGET-BERNALDIZ, M.; FERNADEZ-BALLART, J.; SANTO-BLORCO, E. Review of the relationship between renal and retinal microangiopathy. **Diabets Rev.**, v. 6, n. 2, p. 88-101, 2010

ROMERO G.; LUTTRELL L.; ROGOL A.; ZELLER K.; HEWLETT E.; LARNER J. Phosphatidylinositol-glycan anchors of membrane proteins: potential precursors of insulin mediators. **Science**, v. 240, n. 4851, p. 509-511, 1988.

ROSENBAUER, K. A.; ENGERHARDT, J. P.; KOCH, H.; STUTTGEN, U. Vísceras da cabeça e pescoço. In: _____. **Anatomia clínica de cabeça e pescoço aplicada à odontologia**. Porto Alegre: Artmed, 2001. cap.3, p. 138-227.

RUDERMAN, N.; KAPPELLER, R.; WHITE, M. F.; CANTLEY, L. C. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase by insulin. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 87, p. 1411-1415, 1990.

RYAN, M.E.; CARNU, A.; KAMER, A. The influence of diabetes on the periodontal tissues. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 134, p. 345-405, 2003.

SAINI, R.; AL-MAWERI, S. A.; SAINI, D.; ISMAIL, N. M.; ISMAIL, A. R. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 89, p. 320–326, 2010.

SALARDI, S.; TONIOLI, S.; TASSONI, P.; TELLARINI, M.; MAZZANI, L.; CACCIARI, E. Growth and growth factors in diabetes mellitus. **Arch. Dis. Child**, v. 62, p. 57-62, 1987.

SALGADO, P. P.; SILVA, I.N.; VIEIRA, E.C.; SIMÕES E SILVA, A.C., Risk factors for early onset of diabetic nephropathy in pediatric type 1 diabetes. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, v. 23, n. 12, p. 1311-1320, 2010.

SALERNO, M. C.; ARGENZIANO, A.; MAIO, S.; GASPARINI, N.; FORMICOLA, S.; FILIPPO, G. *et al.* Pubertal growth, sexual maturation, and final height in children with IDDM. **Diabetes Care**, v. 20, p. 721-724, 1997.

SALTIEL, A. R. The role of glycosyl-phosphoinositides in hormone action. **J. Bioenerg. Biomembr.**, v. 23, p. 29-41, 1991.

SALTIEL, A. R.; CUATRECASAS, P. Insulin stimulates the generation from hepatic plasma membranes of modulators derived from an inositol glycolipid. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 83, p.5793-5797, 1986.

SALTIEL, A. R.; FOX, J. A.; SHERLINE, P.; CUATRECASAS, P. Insulin-stimulated hydrolysis of a novel glycolipid generates modulators of cAMP phosphodiesterase. **Science**, v. 233, n. 4767, p. 967-972, 1986.

SALTIEL, A.R.; KAHN, C.R. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, p.799-806, 2001.

SALTIEL, A. R.; PESSIN, J. E. Insulin signaling pathways in time and space. **Trends Cell Biol.**, v.2, p.65-71, 2000.

SAMARANAYAKE, L. P. Host Factors and Oral Candidiasis. In: SAMARANAYAKE, L. P.; MACFARLANE, T. W. (Ed.). **Oral candidosis**. 2nd ed. London: Butterworth & Co., 1990. p. 145–147.

SANDBERG, G. E.; SUNDBERG, H. E.; FJELLSTROM, C. A.; WIKBLAD, K. F. Type 2 diabetes and oral health: A comparison between diabetic and non-diabetic subjects. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 50, p. 27–34, 2000.

SANDBERG, G. E.; WIKBLAD, K. F. Oral dryness and peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes. **J. Diabetes Complications**, v. 17, p. 192–198, 2003.

SCALA, A.; CHECCHI, L.; MONTEVECCHI, M.; MARINI, I.; GIAMBERARDINO, M. A. Update on burning mouth syndrome: Overview and patient management. **Crit. Rev. Oral Biol. Med.**, v. 14, p. 275–291, 2003.

SCHROEDER, H.E.; LISTAGARTEN, M.A. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. **Periodontol.** 2000, v. 13, p. 91-120, 1997.

SCULLY, C.; BAGÁN, J. V.; EVESON, J. W.; BARNARD, N.; TURNER, F. M. Sialosis: 35 cases of persistent parotid swelling from two countries. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 46, p. 468–472, 2008.

SELWITZ, R.M.; PIHLSTROM, B.L. How to lower risk of developing diabetes and its complications. Recommendation for patient. **JADA**, v. 134, p. 54S-58S, 2003.

SHARON, A.; BEN-ARYEH, H.; ITZHAK, B.; YORAM, K.; SZARGEL, R.; GUTMAN, D. Salivary composition in diabetic patients. **J. Oral Med.**, v. 40, p. 23-26, 1985.

SHELESH, J.; SWARNLATA, S. Type 2 diabetes mellitus – Its global prevalence and therapeutic strategies. **Diabetes Metab. Syndr.**, v. 4, p. 48–56, 2010.

SHEPHERD, P. R.; NAVE, B. T.; SIDDLE, K. Insulin stimulation of glycogen synthesis and glycogen synthase activity is blocked by wortmannin and rapamycin in 3T3-L1 adipocytes: evidence for the involvement of phosphoinositide 3-kinase and p70 ribosomal protein-S6 kinase. **Biochem. J.**, v. 305, p. 25-28, 1995.

SHIP, J. A. Diabetes and oral health: An overview. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 134, p. 4–10s, 2003.

SHIP, J. A.; CHAVEZ, E. M. Special Senses: Disorders of Taste and Smell. In: SILVERMAN, S.; EVERSOLE, L. R.; TRUELOVE, E. L. (Ed.). **Essentials of oral medicine**. London: BC Decker, 2001. p. 279–280.

SICREE, R.; SHAW, J.E.; ZIMMET, P. Z. The global burden of diabetes. In: GAN, D. (Ed.). **Diabetes atlas**. 2nd ed. Brussel: International Diabetes Federation, 2003. p. 15-71.

SILVA, R.C. Saliva: muitos cirurgiões dentistas não lhe dão devida atenção. **Odont. Mod.**, v.

23, n.1, p.1013, jan./mar. 1996.

SIUDIKIENE, J.; MACHIULSKIENE, V.; NYVAD, B.; TENOVUO, J.; NEDZELSKIENE, I. Dental caries and salivary status in children with type 1 diabetes mellitus, related to the metabolic control of the disease. **Eur. J. Bucal Sci.**, v. 114, n. 1, p. 8-14, 2006.

SKYLER, J. S.; BERGENSTAL, R.; BONOW, R. O.; BUSE, J.; DEEDWANIA, P.; GALE, E. A. *et al.* Position Statement. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific statement of the American College of Cardiology; Foundation and the American Heart Association. **Diabetes Care**, v. 32, p. 187-192, 2009.

SOYSA, N. S.; SAMARANAYAKE, L. P.; ELLEPOLA, N. B. Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. **Diabet. Med.**, v. 23, p. 455-459, 2006.

SPIELMAN, A.; BEN-ARYEH, H.; GUTMAN, D.; SZARGEL, R.; DEUTSCH, E. Xerostomia-diagnosis and treatment. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 51, n. 2, p. 144-147, 1981.

SREEBNY, L.; BAUM, B.; EDGAR, W.; EPSTEIN, J.; FOX, P.; LARMAS, M. Saliva: Its role in health and diseases. **Int. Dent. J.**, v. 42, p. 291-304, 1992.

SREEBNY, L. M.; VALDINI, A. Xerostomia. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 66, p. 451-458, 1988.

SREEBNY, L.M.; YU, A.; GREEN, A.; VALDINI, A. Xerostomia in diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 15, p. 900-904, 1992.

SRIDHAR, G. R. Containing the diabetes epidemic. **Natl. Med. J. India**, v. 16, p. 57-60, 2003.

STERKY, G. Growth pattern in juvenile diabetes. **Acta Paediatr. Scand.**, v. 56, Suppl. 177, p. 80-82, 1967.

STEWRT, C.M. Doenças Endócrinas. In: SIVERMAN, S. J.; EVERSOLE, L.R.; TRUELOVE, E.L. **Fundamentos de medicina oral**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 84-85.

STIEGLITZ, K.A.; ROBERTS, M.F.; LI, W.; STEC, B. Crystal structure of the tetrameric inositol-1-phosphate phosphatase (TM1415) from hyperthermophile. *Thermotoga maritima*. **FEBS J.**, v. 274, p. 2461-2469, 2007.

STIEGLITZ, K.A.; YANG, H.; ROBERTS, M.F.; STEC, B. Reaching for mechanistic consensus across life kingdoms: structure and insights into catalysis of the myo-inositol-1-phosphate synthase (Mips) from *Archaeoglobus fulgidus*. **Biochemistry**, v. 44, p. 213-224, 2005.

STOOKEY, G. K. The effect of saliva on dental caries. **JADA**, v. 139, p. 11S–17S, 2008.

SUN, T.; HEIMARK, D. B.; NGUYEN, T.; NADLER, J. L.; LARNER, J. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 293, p. 1092–1098, 2002.

SUN, X. J.; ROTHENBERG, P.; KAHN, C. R.; BACKER, J. M.; ARAKI, E.; WILDEN, P. A. *et al.* Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. **Nature**, v. 352, p. 73-77, 1991.

SUZUKI, K.I.; GOTO, Y.; TOYOTA, T. Spontaneously GK (Goto–Kakizaki) rats. In: SHAFRIR, E. (Ed.). **Lessons From Animal Diabetes IV. London:** Smith-Gordon, 1993. p. 107–116.

SUZUKI, S.; KAWASAKI, H.; SATOH, Y.; OHTOMO, M.; HIRAI, M.; HIRAI, A.; HIRAI, S.; ONEDA, M.; MATSUMOTO, M.; HINOKIO, Y., *et al.* Urinary chiro-inositol excretion is an index marker of insulin sensitivity in Japanese type II diabetes. **Diabetes care**, v. 17, p. 1465–1468, 1994.

SUZUKI, S.; TANEDA, Y.; HIRAI, S.; ABE, S.; SASAKI, A.; AUZUKI, K.; TOYOTA, T. Molecular mechanism of insulin resistance in spontaneous diabetic G/K (Goto–Kakizaki) rats. In: ANGEL, A.; HOTTA, N. (Ed.). **New directions in research and clinical works for obesity and diabetes mellitus.** Amsterdam: Elsevier, 1991. p. 197–203.

SYRJALA, A.M.; RAATIKAINEN, H.; KOMULAINEN, K.; KNUUTTILA, M.; RUOPPI, P.; HARTIKAINEN, S.; SULKAVA, R.; YLOSTALO, P. Salivary flow rate and periodontal infection – a study among subjects aged 75 years or older. **Oral Dis.**, v. 17, p. 387–392, 2011.

TANNER, M. E. Understanding nature's strategies for enzyme-catalyzed racemization and epimerization. **Acc. Chem. Res.**, v. 35, n. 4, p. 237–246, 2002.

TATERSALL, R. B.; PYKE, D. A. Growth in diabetic children. **Lancet**, v. 17, p. 1105-1109, 1973.

TAVAKOLI, M.; BOULTON, A. J.; EFRON, N.; MALIK, R. A. Increased Langerhans cell density and corneal nerve damage in diabetic patients: Role of immune mechanisms in human diabetic neuropathy. **Cont. Lens Anterior Eye**, v. 34, n. 1, p. 7-11, 2010.

TAVARES, M.; DEPAOLA, P.; SOPARKAR, P.; JOSHIPURA, K. The prevalence of root caries in a diabetic population. **J. Dent. Res.**, v. 70, p. 979-983, 1991.

TAYLOR, J. W. Periodontal treatment and its effects on glycemic control a review of the evidence. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v. 87, p. 311–316, 1999.

TAYLOR, G. W.; BORGNAKKE, W. S. Periodontal disease: Associations with diabetes, glycemic control and complications. **Oral Dis.**, v. 14, p. 191–203, 2008.

TAYLOR, G. W.; BURT, B. A.; BECKER, M. P.; GENCO, R. J.; SHLOSSMAN, M.; KNOWLER, W. C.; PETTITT, D. J. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. **J. Periodontol.**, v. 67, p. 1085–1093, 1996.

TEEUW, W. J.; GERDES, V. E. A.; LOOS, B. G. Effect of periodontal treatment on glycemic control of diabetic patients: A systemic review and meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 33, p. 421–427, 2008.

TENOVUO, J. Antimicrobial function of human saliva – how important is it for oral health? **Acta Odontol. Scand.**, v. 56, n. 5, p. 250-256, 1998.

TENOVUO, J. Salivary parameters of relevance for assessing caries activity in individuals and populations. **Comm. Dent. Oral Epidemiol.**, v. 25, p. 82-86, 1997.

TENOVUO, J.; ALANEN, P.; LARJAVA, H.; VIKARI, J.; LEHTONEN, O. P. Oral health of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **Scand. J. Dent. Res.**, v. 94, p. 338-346, 1986.

TENUOVO, J.; LANGERLOF, F. Saliva In: THYLSTRUP, A.; FEJERSKOV, O. **Cariologia clínica**. 2. ed. São Paulo: Santos, 1995. P. 17-42.

THOMPSON, M.P.; LARNER, J.; KILPATRICK, D. Purification and partial characterization of a putative mediator of insulin action on cyclic AMP-dependent protein kinase. **Mol. Cell. Biochem.**, v. 62, p.67-675, 1984.

THORSTENSSON, H.; KUYLENSTIERNA, J.; HUGOSON, A. Medical status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent diabetics. **J.**

Clin. Periodontol., v. 23, p. 194–202, 1996.

THYLSTRUP, A.; FEJERSKOV, O. **Cariologia clínica**. 2. ed. São Paulo: Santos, 1995.

TOMLINSON, J. W.; STEWART, P. M. Modulation of glucocorticoid action and the treatment of type-2 diabetes. **Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 21, n. 4, p. 607-19, 2007.

TORRENTE-CASTELLS, E.; FIGUEIREDO, R.; BERINI-AYTÉS, L.; GAY-ESCODA, C. Clinical features of oral lichen planus - A retrospective study of 65 cases. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, v. 15, p. 685–690, 2010.

TWETMAN, S.; JOHANSSON, I.; BIRKHED, D.; NEDERFORS, T. Caries incidence in young type 1 diabetes mellitus patients in relation to metabolic control and caries-associated risk factors. **Caries Res.**, v. 36, n. 1, p. 31-35, 2002.

TURNES, A.L. **Introducción a La historia de la diabetes mellitus em La era pré-insulinica**. Montevideú, 2007

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. **Lancet**, v. 352, p. 837-853, 1998.

UTHKARSH, L.; SHRINATH, N. Diabetic challenge in maxillofacial infection. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 36, p. 1040, 2007.

VAN BELLE, T. L.; COPPIETERS, K. T.; VON HERRATH, M. G. Type 1 Diabetes: Etiology, Immunology, and Therapeutic Strategies. **Physiol. Rev.**, v. 91, p. 79–118, 2011.

VAN NIEUW AMERONGEN, A.; BOLSCHER, J. G.; VEERMAN, E. C. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? **Caries Res.**, v. 38, n. 3, p. 247-253, 2004.

VERNILLO, AT. Diabetes mellitus: relevance to dental treatment. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 91, p. 263-270, 2001.

VERNILLO, A. T. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. **J. Am. Dent. Assoc.**, 134:24–33, 2003.

WATERMAN, H. A.; BLOM, C.; HOLTERMAN, H. J.; 's- GRAVENMADE, E. J.; MELLEMA, J. Rheological properties of human saliva. **Arch. Oral Biol.**, Oxford, v. 33, n. 8,

p. 589-596, 1988.

WHITE, M. F.; KAHN, C. R. The insulin signaling system. **J. Biol. Chem.**, v. 261, p. 1-4, 1994.

WHITE, M. F. The insulin signaling system and the IRS proteins. **Diabetologia**, v. 40, p. S2-S17, 1997.

WHITE, M. F. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. **Mol. Cell Biochem.**, v. 182, p. 3-11, 1998.

WILLIAMS, R. Periodontal disease. **N. Engl. Med. J.**, v. 322, p. 373-382, 1990.

WILLIS, A. M.; COULTER, W. A.; FULTON, C. R.; HAYES, R. J.; BELL, P. M.; LAMEY, P. J. Oral candidal carriage and infection in insulin treated diabetic patients. **Diabet. Med.**, v. 16, p. 675-679, 1999.

WISE, J. E.; KOLB, E. L.; SAUDER, S. E. Effect of glycemic control on growth velocity in children with IDDM. **Diabetes Care**, v. 15, p. 826-830, 1992.

WOLFSDORF, J.; CRAIG, M. E.; DANEMAN, D.; DUNGER, D.; EDGE, J.; LEE, W.; ROSENBLOOM, A.; SPERLING, M.; HANAS, R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. **Pediatr. Diabetes**, v. 10, Suppl. 12, p. 118-133, 2009.

WONG, D. T. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 137, n. 3, p. 313-321, 2006.

WOO, J. T.; PARK, K. S.; BYUN, D.W.; KO, K.S.; CHUNG, Y.S.; KIM, D.M.; PARK, T.S.; LEE, I.K.; PARK, J.Y.; SON, H.S.; LEE, M.K.; KIM, K.W.; SON, H.Y. Regulation of Glucose Control in People with Type 2 Diabetes: A Review and Consensus. **Korean Diabetes J.**, v. 34, p. 16-20, 2010.

XIE, H.; RHODUS, N. L.; GRIFFIN, R. J.; CARLIS, J. V.; GRIFFIN, T. J. A catalogue of human saliva proteins identified by free flow Electrophoresis-based peptide separation and tandem mass spectrometry. **Mol. Cell Proteomics**, v. 4, n. 11, p. 1826-1830, 2005.

YOO, S. H. Role of secretory granules in inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent Ca(2+) signaling: from phytoplankton to mammals. **Cell Calcium**, v. 50, n. 2, p. 175-183, 2011.

ZIEGLER, A.G.; NEPOM, G. T. Prediction and Pathogenesis in Type 1 Diabetes. **Immunity**

v. 32, p. 468-478, Apr. 2010.

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido “ESTUDO DOS NÍVEIS SALIVARES DE MIOINOSITOL E QUIROINOSITOL EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS E PORTADORAS DE DIABETES INFANTO-JUVENIL”

Seu filho ou filha está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, ele(a) não deve participar contra vontade própria ou contra a sua vontade. Leia com atenção as informações abaixo, sentindo-se livre para fazer qualquer pergunta que desejar, para que não haja dúvida alguma sobre os procedimentos a serem realizados.

Ao assinar este termo que consta de seu nome, nome de seu filho ou filha, idade, e número do prontuário, você estará declarando que por meio de livre e espontânea vontade sua e de seu filho ou filha, ele (a) estará participando como voluntário do projeto de pesquisa citado acima, de responsabilidade da Cirurgiã-Dentista Karla Shangela da Silva Alves da Faculdade de Odontologia, da Universidade Federal do Ceará. O abaixo-assinado estará ciente que:

α) O objetivo da pesquisa é verificar se existe alguma diferença entre a saliva de uma criança com diabetes e criança que não possui diabetes.

β) Durante o estudo você deverá fornecer informação sobre o estado geral de saúde do seu filho ou filha.

γ) A participação neste estudo consistirá de um exame dentário de seu filho ou filha para verificar os dentes presentes na boca e o tipo de cárie que ele(a) possa ter, e da coleta de saliva.

δ) Nem a coleta de saliva, nem o exame ocasionarão DOR no seu filho ou filha.

ε) A pesquisa NÃO TRARÁ PREJUÍZO a seu filho.

φ) Seu filho NÃO CORRE NENHUM TIPO DE RISCO ao participar desta pesquisa

γ) A amostra da saliva será colhida conforme segue:

- A amostra consistirá apenas da coleta da saliva já presente na boca do seu filho ou filha com o uso de uma pequena cânula (semelhante a um pequeno pedaço de borracha), enquanto se encontra em repouso no seu colo.

- Para que seja feita a coleta é preciso que seu filho ou filha, esteja em jejum por no mínimo 2 horas, e que tenha escovado os dentes uma hora antes da consulta.

η) Seu filho ou filha NÃO RECEBERÁ INJEÇÃO de anestésico local.

ι) Essa saliva depois de recolhida será analisada para que se possa verificar o tipo de proteína, anticorpo e bactéria presente.

φ) Você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação do seu filho ou filha neste estudo no momento que desejar, sem necessidade de qualquer explicação.

κ) A participação neste estudo lhe dá o direito de participar do PROJETO SEMENTE, em que seu filho ou filha será acompanhado(a) por um aluno estagiário para tratamento das cáries que ele ou ela tiver, e/ou prevenção para evitar novas cáries.

λ) A identidade de seu filho (a) será mantida em sigilo. O

responsável pela pesquisa não o identificará por ocasião da exposição e/ou publicação dos resultados obtidos.

μ) É condição indispensável para participação no estudo que seu filho ou filha não tenha nenhuma doença crônica e, portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso crônico de drogas ou medicações.

v) O surgimento de resfriados ou viroses, com consequente uso de medicações por período de tempo limitado, não exclui seu filho ou filha do estudo.

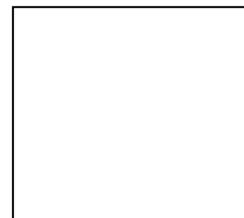
m) Caso venham a surgir dúvidas ou perguntas, sintam-se livres para contatar a Cirurgiã-Dentista Karla Shangela da Silva Alves (responsável pelo projeto) na Faculdade de Odontologia (sala 1), rua Monsenhor Furtado s/n, Rodolfo Teófilo ou no telefone 3366-8408/ 8864-9555, ou entrar em contato com o CEP pelo telefone: 33668338.

Fortaleza-CE., _____ de _____ de 201__

Assinatura do pai ou responsável

Assinatura da testemunha

Assinatura do pesquisador principal



APÊNDICE B

FICHA DE ANAMNESE

DADOS PESSOAIS

NOME _____

IDADE _____ DATA DE NASCIMENTO _____

NOME DO PAI _____

NOME DA MÃE _____

RESPONSÁVEL LEGAL _____

ENDEREÇO _____

TELEFONE PARA CONTATO _____

ESTADO DE SAÚDE GERAL DA CRIANÇA

FAVOR LER E RESPONDER COM ATENÇÃO

1.O seu filho ou filha se encontra sob tratamento médico? SIM NÃO

Para que? Caso a sua resposta tenha sido SIM. _____

2.O seu filho ou filha tem alguma doença crônica? SIM NÃO

Qual? Caso a sua resposta tenha sido SIM. _____

3.O seu filho ou filha está tomando algum remédio? SIM NÃO

Quais? Caso a sua resposta tenha sido SIM. _____

4.O seu filho ou filha tem algum tipo de alergia? SIM NÃO

A que? Caso a sua resposta tenha sido SIM. _____

5.Qual o peso e altura de seu filho?

Peso _____ kg

Altura _____ cm

6.(Para crianças com diabetes) Qual o valor da glicemia do seu filho hoje?

_____ mg/dL

ESTADO DE SAÚDE BUCAL DA CRIANÇA

8. Seu filho ou filha reclama de boca seca?

() SIM () NÃO

9. Seu filho ou filha reclama de queimação na boca?

() SIM () NÃO

10. Seu filho ou filha sente o gosto da comida?

() SIM () NÃO

10 O hálito do seu filho ou filha tem cheiro de fruta (doce)?

() SIM () NÃO

11. Quando seu filho ou filha se corta demora a cicatrizar?

() SIM () NÃO

12. A gengiva do seu filho ou filha sangra?

() SIM () NÃO

13. Existe ou existiu algum problema na boca do seu filho ou filha ?

Perdas de dentes

() sim () não

Alterações de forma, tamanho e textura da língua

() sim () não

Desenvolvimento dental acelerado

() sim () não

Sapinho

() sim () não

Canto da boca machucado

() sim () não

Tátaro dentários

() sim () não

Cárie dentária.

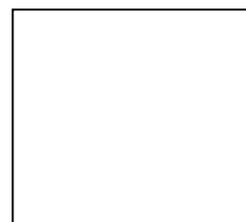
() sim () não

Outra alteração

Afirmo que as informações acima são verdadeiras.

Data _____

Assinatura _____



REGISTRO PERIODONTAL SIMPLIFICADO

I	II	III
VI	V	IV

0- Ausência de sangramento e fatores retentivos e faixa escura da sonda totalmente visível

1- Presença de sangramento a sondagem / ausência de fatores retentivos, faixa escura da sonda totalmente visível

2- Presença de fatores retentivos de placa (cálculo, restaurações com falhas marginais e cáries)/ faixa escura totalmente visível

3- Faixa escura parcialmente visível- 4 a 5 mm profundidade de sondagem

*- indica presença de recessão gengival maior que 3mm/ mobilidade dental/ envolvimento de furca/ problemas mucogengivais

X- sextante ausente