

**Escola de Ciências
da Saúde**



Raissa Oliveira Guedes de Lana

Victória Silva Gomes

**ESTADO PRÉ DIABÉTICO E DIABETES: PROTOCOLO DE ATENDIMENTO
ODONTOLÓGICO**

Rio de Janeiro, Rj.

2023

Raissa Oliveira Guedes de Lana

Victória Silva Gomes

**ESTADO PRÉ DIABÉTICO E DIABETES: PROTOCOLO DE ATENDIMENTO
ODONTOLÓGICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Professor José de Souza Herdy”, como parte dos requisitos parciais para obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientador(a): Rafael Ribeiro Inácio

Rio de Janeiro – RJ.

2023

Raissa Oliveira Guedes de Lana

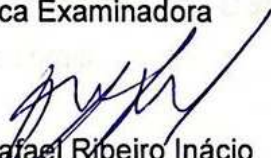
Victória Silva Gomes

**ESTADO PRÉ DIABÉTICO E DIABETES: PROTOCOLO DE ATENDIMENTO
ODONTOLÓGICO**

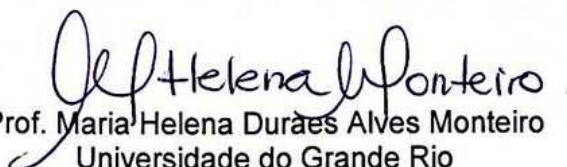
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade do
Grande Rio “Professor José de Souza
Herdy”, como parte dos requisitos
parciais para obtenção do grau de
bacharel em Odontologia

Aprovado em 03 de julho de 2023.

Banca Examinadora



Prof. Rafael Ribeiro Inácio
Universidade do Grande Rio



Prof. Maria Helena Duraes Alves Monteiro
Universidade do Grande Rio



Prof. Davi Nascimento do Amaral

Universidade do Grande Rio

RESUMO

O estado pré-diabético, também chamado de hiperglicemia subdiabética, é caracterizado por uma alteração onde os níveis glicêmicos se apresentam fora da normalidade, mas não compreendem uma Diabetes Mellitus (DM) de fato e, portanto, é definido como sendo um estágio intermediário entre a glicemia normal e a DM. Quando identificado de forma tardia e na ausência de tratamento, pode evoluir para Diabetes Mellitus do tipo 2. Indivíduos com níveis glicêmicos alterados e descompensados apresentam diversos problemas de metabolismo e complicações micro e macrovasculares que podem se manifestar na cavidade oral. Desse modo, o presente artigo de revisão tem como propósito a compreensão das principais manifestações orais da doença e, dessa forma, estabelecer um protocolo de atendimento odontológico para esses pacientes. A revisão bibliográfica foi realizada no banco de dados de: PubMed/Medline, LILACS, Scopus e Scielo com base em artigos publicados nos últimos 10 anos, a partir dos descritores: assistência odontológica; Diabetes Mellitus; estado pré-diabético; odontologia; manifestações orais. Os resultados foram estruturados em uma sequência que compreende a apresentação da condição, diagnóstico, complicações sistêmicas, manifestações orais e tratamento e, por fim, foi proposto um protocolo de atendimento que para melhor entendimento, foi dividido em tópicos, tais como: exame clínico, exames complementares, aspectos da consulta, situações especiais e medidas preventivas.

Palavras-chave: assistência odontológica; Diabetes Mellitus; estado pré-diabético; odontologia; manifestações orais.

ABSTRACT

The pre-diabetic state, called by subdiabetic hyperglycemia, is also characterized by a diabetic change which glycemic levels are presented out the normal range, but not actually Diabetes Mellitus (DM), therefore, it is defined as a stage in initial stage (DM) the normal glycemia and the actual DM. When identified lately and treatment of absence, it can progress to Type 2 Diabetes Mellitus. Individuals with altered and decompensated glycemic levels show metabolism problems and micro and macrovascular complications that can manifest in the oral glycemic order. Thus, the review article aims to understand the main oral manifestations of the disease and, in this way, will establish a dental care protocol for these patients. The literature review was carried out in the PubMed/Medline, LILACS, Scopus and Scielo databases, based on articles published in the last 10 years, from the descriptors: dental care; pre-diabetic state; Diabetes Mellitus; dentistry; oral manifest. The results were structured in a sequence that comprises the presentation of the condition, diagnosis, systemic complications, oral manifestations and treatment and, finally, a care protocol was proposed, whose was divided for a better understanding, was divided into topics such as: clinical examination, complementary exams, aspects of the consultation, special situations and preventive measures.

Key-words: dental care; dentistry; Diabetes Mellitus; oral manifest; pre-diabetic state.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	06
2. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	09
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	10
3.1 Fisiopatologia do DM.....	11
3.2 Diagnóstico e tratamento.....	12
3.2.1 Estado pré-diabético.....	12
3.2.2 Diabetes Mellitus.....	13
4. DIABETES E A ODONTOLOGIA.....	14
5. ESTADO PRÉ-DIABÉTICO E DIABETES MELLITO: PROTOCOLO DE ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO.....	15
5.1 Anamnese e Exame físico.....	15
5.2 Exames complementares.....	16
5.3 Características do atendimento odontológico no paciente pré-diabético e diabético.....	17
5.4 Casos específicos.....	20
5.5 Métodos de prevenção.....	21
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica de caráter hiperglicêmico pertencente ao grupo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT'S), na qual se configuram uma das principais causas de morte no mundo(1). A nível internacional, estima-se que 3% da população seja afetada por esta condição, com grande probabilidade de aumento até 2030 podendo alcançar o 7º lugar de óbitos(2). No Brasil, há uma alta ocorrência do DM e portanto, é um problema de grande importância social pela sua crescente prevalência(3). É uma morbidade que está frequentemente associada ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e outras complicações graves que podem levar a amputação de membros (1).

Atualmente, é de consenso nacional e internacional (4) que a DM seja classificada quanto sua etiopatogenia e, portanto, foi dividida em quatro tipos: Diabetes Mellitus do Tipo I (DM1), outros tipos, Diabetes Mellitus do tipo II (DM2) e DMG (diabetes mellitus gestacional), sendo mais conhecida a diabetes mellitus do tipo I que está mais relacionada a fenômenos autoimunes e a do tipo II que está mais associada ao sobrepeso, idade e sedentarismo sendo comumente sucedido de um estado pré-diabético (5)(6).

O estado pré-diabético é um termo utilizado para definir um período que antecede o início do DM, estando mais relacionada com o DM do tipo II, onde os níveis de glicose no sangue são superiores aos normais, mas inferiores aos critérios de diagnóstico do diabetes tipo II. A função prejudicada das células β e o aumento da resistência à insulina são duas vias patológicas que levam ao pré-diabetes e, posteriormente, a consolidação da diabetes(6).

A DM1 resulta da falta absoluta ou quase absoluta de insulina pela destruição das células β pancreáticas por apoptose, mediada por autoanticorpos, comprometendo a capacidade de secreção de insulina pelo pâncreas (7). O diagnóstico se confirma através da presença de autoanticorpos antígenos específicos ou de alelos presentes na região HLA (*human leukocyte antigen*), presente no cromossomo 6 (8).

Já a DM2, que é a forma mais comum da DM, parece ser causada por uma combinação de resistência à ação da insulina e uma resposta de secreção de insulina compensatória inadequada (4). A resistência insulínica favorece o comprometimento das células beta e está intimamente ligada a obesidade, pois com o aumento das células de gordura (adipócitos) e, conseqüentemente, de seus receptores de insulina, a insulina secretada não conseguirá atuar de forma adequada. A gênese da DM2 decorre de vários processos fisiopatológicos, podendo estes ocorrerem de forma individual, ou até mesmo coexistirem agravando a doença e diminuindo o tempo de aparecimento dos sintomas clínicos, prejudicando seu diagnóstico precoce. Este é confirmado após a exclusão de DM1 (9).

A diabetes mellitus gestacional (DMG) era definida como qualquer nível de intolerância a glicose, ocasionando hiperglicemia de gravidade variável, tendo início ou sendo reconhecido primariamente durante a gravidez, tem como causa principal o aumento dos hormônios contrarreguladores da insulina. Espera-se que, na maioria dos casos, a DMG se resolva com o parto(5).

No que se refere a outros tipos, na classificação definida pela Organização Mundial de Saúde – OMS (x), *Maturity onset diabetes of the young* (MODY), *latent autoimmune diabetes of adults* (LADA) e *mitochondrial diabetes mellitus* (MIDD) não são tão conhecidos (5). A diabetes autoimune diagnosticada no adulto, LADA, possui semelhanças tanto com a DM1 acerca da apoptose das células β , quanto com a DM2 no que se refere na idade de diagnóstico (maiores de 30 anos idade), mas a diferença está, respectivamente na falta de necessidade de insulino-terapia num período de 6 a meses há 1 ano a partir do diagnóstico e o índice de massa corporal nesses pacientes, que tende a ser menor do que na DM2 (8)(5).

Por ser uma doença que tem como característica um distúrbio no metabolismo da glicose, o mau controle glicêmico pode ter implicações clínicas na cavidade oral, área de atuação do cirurgião dentista. Quando ocorrem, se apresentam de acordo com o estágio clínico da doença (10)(11). Os achados orais da DM mais frequentes são a xerostomia, o hálito cetônico, glossodinia, distúrbios de gustação e dificuldades de cicatrização. Infecções oportunistas comumente acometem esses pacientes, podendo modificar a flora bucal e aumentar a susceptibilidade de ocorrência de candidíase oral e queilite angular(12).

A doença periodontal é um achado muito comum nesses pacientes, sendo a DM considerado um fator de risco para o seu surgimento. Em contrapartida algumas pesquisas protegem a hipótese de que a periodontite pode ser um fator de risco para o mau controle glicêmico nos pacientes portadores da DM (13), podendo trazer consequências renais e cardiovasculares ruins (10).

Desse modo, a identificação tanto da Hiperglicemia subdiabética (HS), quanto da DM consolidada não deve ser de responsabilidade exclusiva médica. O cirurgião-dentista tem um papel importante no reconhecimento da doença através da identificação de fatores de risco durante a anamnese e um minucioso exame físico a fim de contribuir no tratamento destes pacientes (10) que visa minimizar e prevenir suas complicações sistêmicas e locais, micro e macrovasculares.

O Presente trabalho tem como objetivo compreender e identificar as principais características sistêmicas do indivíduo pré-diabético ou portador da Diabetes Mellitus, bem como a saúde bucal e as principais manifestações orais características nesses pacientes com níveis glicêmicos alterados, e dessa forma, instituir um protocolo de atendimento de acordo com as peculiaridades da doença.

2 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Para subsidiar a elaboração do protocolo de atendimento, o referido estudo constituiu-se em uma pesquisa bibliográfica desenvolvida a partir da revisão nas bases de dados eletrônicos PubMed/Medline, LILACS, Scopus e Scielo, por meio da busca de artigos relacionados ao tema proposto, publicados nos últimos 10 anos. Os descritores utilizados para seleção dos artigos foram: assistência odontológica; Diabetes Mellitus; estado pré-diabético; odontologia; manifestações orais. Dos 2348 artigos encontrados, foram selecionados 34 artigos para revisão. Além disso, livros e textos específicos sobre a temática da pesquisa também foram consultados. O material obtido através das estratégias de busca teve como temática principal “Intervenção odontológica em pacientes portadores do Diabetes Mellitus e pré-diabéticos”.

Dentre os critérios observados para a escolha dos artigos, foram considerados os seguintes aspectos: disponibilidade do texto integral do estudo e clareza no detalhamento metodológico utilizado. Como critérios de inclusão, foram selecionados os artigos classificados nos idiomas inglês, espanhol e português, artigos de revisão, artigos de estudos, transversais, estudos sobre relacionando a diabetes mellitus com a doença periodontal, artigos de revisão, revisões sistemáticas e estudos de caso controle. Foram excluídos da amostra os artigos que não apresentaram relevância clínica sobre o tema abordado e aqueles que não se enquadraram nos critérios de inclusão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) (14), o Diabetes Mellitus (DM) representa um dos mais importantes problemas de saúde pública, tendo uma grande repercussão social e econômica e comprometendo a qualidade de vida desses pacientes. Segundo BURKE (15) estima-se para o ano de 2030, a nível mundial, mais de 550 milhões de pessoas acometidas por esse distúrbio metabólico da glicose.

O estado pré-diabético ou hiperglicemia subdiabética/intermediária é um termo usado para descrever o período tampão antes do início do diabetes tipo II (6). Estudos recentes apontam um intervalo entre 7,5 a 18,5% de adultos brasileiros que apresentam níveis séricos de glicose acima da normalidade, mas abaixo do que seria considerado para uma DM já consolidada, variando de acordo com os métodos utilizados para o diagnóstico, idade, sexo e etnia. Supõe-se que, anualmente, 5 a 10% das pessoas com a condição intermediária progridam para diabetes mellitus tipo 2 (16).

Uma pesquisa realizada na região do nordeste, em 2012, publicada em 2019, demonstrou que de 9305 casos de Diabetes Mellitus (DM) 72,09% eram de Diabetes mellitus do tipo II e 27,10% eram de diabetes mellitus do tipo I(17). Um outro levantamento de dados de prontuários eletrônicos cadastrados em unidades de atenção primária, realizado no município do Rio de Janeiro em 2016 revelou que de 231.379 pessoas com diagnóstico de DM, 15,2% eram casos de DM I e 76,01% eram casos de DMII. Adicionalmente, 20.077 (8,7%) dos cadastrados tinham diagnóstico de outros tipos de DM (diabetes não especificada e/ ou gestacional). A nível mundial, o DMII corresponde a 90% dos casos e o DMI a 10%. Desse modo, todos esses estudos epidemiológicos evidenciam um maior predomínio do Diabetes Mellitus tipo II(15).

Com relação a idade, O diabetes tipo II acomete mais frequentemente indivíduos a partir dos 20 anos de idade em ambos os sexos, apresentando uma prevalência mais acentuada com o aumento da taxa de sobrevivência populacional, pois acredita-se que o envelhecimento esteja ligado proporcionalmente ao desenvolvimento de doenças crônicas. Sendo assim, pode-se esperar de pessoas com idade mais avançada (acima dos 40, com predomínio de, em média, 60+ anos) o diagnóstico de DM(17)(1).

Segundo Dicow (18), a população do sexo feminino é a que demonstra uma maior incidência tanto na DMI, quanto na DMII. No entanto, esse resultado se deve ao fato da procura por serviços de atendimento e a preocupação com os cuidados a saúde serem maiores na população feminina em comparação com a população masculina, possibilitando um maior acesso ao diagnóstico da doença.

A presença de alguns hábitos, como o sedentarismo, obesidade e fumo são fortemente relatadas como fatores de risco, ou até mesmo, intensificadores para a DM I e II. Segundo Lima (19), os principais fatores de risco para o DM são o sedentarismo, a obesidade e o fumo (em ordem de influência). Alguns autores relatam que o excesso de peso está intimamente ligado ao surgimento do DM(2)(1). O fumo tem sido associado a redução da sensibilidade a insulina e aumento da concentração de glicose funcionando como um agravante, além de potencializar a doença por agir nos vasos sanguíneos(17).

O descontrole do DM, o tempo e aspectos genéticos são os principais motores para o surgimento de comorbidades e complicações metabólicas microvasculares e macrovasculares, aumentando significativamente o risco de morte em decorrência de complicações vasculares nesses pacientes (17)(20).

3.1 Fisiopatologia do DM

No aspecto fisiopatológico, a DM1 resulta da falta absoluta ou quase absoluta de insulina, sendo resultado da destruição das células da ilhota pancreática (precisamente, as β pancreáticas), por apoptose dessas células, causado essencialmente por fenômenos autoimunes (mediada por anticorpos) (7). Desse modo, a capacidade de secreção da insulina pelo pâncreas é comprometida ocasionando a dependência de insulina exógena (8)

A DM2 está mais relacionada com o sobrepeso/obesidade, hipertensão e colesterol alto e pode ser precedida de uma hiperglicemia subdiabética/intermediária, usualmente conhecida como estado pré-diabético(21). Sua gênese está relacionada a resistência insulínica e uma resposta de secreção de insulina compensatória inadequada. Tem um forte componente hereditário quando comparado a famílias em que nenhum dos irmãos possuem histórico de DM (8).

Algumas hipóteses, como, polimorfismo gene nos genes SLC30A8 responsável por codificar a enzima transportadora de zinco para armazenar insulina, estar diante de uma doença poligênica, ou até mesmo (alterações epigenéticas (interação do material genético com o ambiente em que os indivíduos convivem)

vem tentando explicar esse fator hereditário(8). Pacientes que já possuem predisposição/alto risco, poderão desenvolvê-la mediante a exposição de fatores desencadeantes, sendo eles o consumo calórico exagerado, sedentarismo (por conta do aumento na adiposidade corporal) (9).

Os adipócitos têm um importante papel no início da DM, pois, o aumento de tamanho dessas células pelo acúmulo de ácidos graxos na forma de triglicerídeo não acompanham o aumento de receptores de insulina, e, portanto, a insulina secretada não consegue atuar na célula de forma adequada. Desse modo, haverá um aumento da lipólise, descarregando ácidos graxos livres (AGL) que agravam a resistência muscular a nível hepático e muscular causando um efeito lipotóxico. (9)(8)(7).

As células β , por sua vez, aumentam de número para tentar compensar e manter a glicemia normal, produzindo o fenômeno chamado de hiperinsulinismo, mas com o tempo acabam perdendo sua capacidade. Outros processos envolvidos no aumento dos níveis séricos de glicose que contribuem para o surgimento da DM2, como por exemplo, níveis de glucagon mais elevados do que o necessário para a glicose circulante, bem como um aumento na sensibilidade hepática ao glucagon, ocasionando um aumento da glicogênese no fígado (8).

Os rins também absorvem mais glicose pelo aumento da atividade de cotransportadores sódio-glicose, contribuindo para a alta dos níveis séricos de glicose (hiperglicemia) (6). No entanto, também se observa uma resistência à ação inibidora do apetite exercida pela insulina, leptina, GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon), amilina e péptido YY, juntamente a uma diminuição nos níveis de dopamina e aumento nos de serotonina a nível de sistema nervoso central, contribuindo para o aumento de peso, exacerbando a insulinoresistência (9) e favorecendo a progressão e perpetuação da doença.

3.2 Diagnóstico e Tratamento

3.2.1 Estado pré-diabético

Por ser caracterizado como um estágio glicêmico intermediário, as alterações encontradas nos marcadores glicêmicos desses pacientes, são Glicemia em Jejum Alterada (GJA) com valores entre 100-125 mg/Dl, hemoglobina glicada (HbA1C) entre 5,7-6,4% ou Teste oral de tolerância à glicose

(TOTG) 2h após sobrecarga 75g glicose com valores entre 140-199 mg/dL(16).

A forma de prevenção desta condição intermediária inclui retardar e prevenir o estabelecimento da doença (DM2) em pacientes com níveis glicêmicos alterados, podendo ocorrer através de meios farmacológicos e não farmacológicos.

O método farmacológico compreende a utilização de metformina (droga alternativa mais utilizada) que é um fármaco sensibilizante da insulina. Ele age diminuindo a concentração de glicose no sangue e é muito utilizado também para prevenção da diabetes gestacional (22)(10) Acredita-se que a terapêutica com metformina reduz o risco de diabetes tipo 2 em 26 a 31% (9)

Já os meios não farmacológicos compreendem as mudanças no estilo de vida, bem como dieta e atividade física. Cirurgias de redução de peso, tal como a cirurgia bariátrica também vem sendo relatada como tratamento não farmacológico para a prevenção da Diabetes(10).

3.2.2 Diabetes Mellitus

Os critérios laboratoriais para o reconhecimento do DM são, GJA com valores maiores que 126 mg/dL, hemoglobina glicada (HbA1C) $\geq 6,5\%$ ou TOTG ≥ 200 mg/dL(16). O diagnóstico do DMII se dá após exclusão de DM1 ou outras causas determinantes de hiperglicemia (endocrinopatias)(8).

Além dos valores laboratoriais, em ambas as condições, o distúrbio do metabolismo da glicose gera sintomas clássicos característicos dessa alteração, sendo eles, o aumento do volume urinário em decorrência da diurese osmótica devido ao excesso de glicose nos túbulos renais (poliúria), o aumento de sede para compensar a perda de água (polidipsia), o aumento da fome (polifagia) e perda de peso repentina (23). De forma menos frequente, alguns pacientes podem ser diagnosticados com cetoacidose (6). Estes costumam ser identificadas de forma mais significativa em pacientes com DM já consolidada.

Por ser uma alteração de caráter crônico, seu tratamento é estabelecido com o intuito de reduzir as complicações inerentes à doença e evitar a exacerbação dos sintomas (12). Desse modo, assim como no estado pré-diabético, a terapia farmacológica consiste no emprego de fármacos hipoglicemiantes. com administração de insulina (em casos de glicemia > 300 mg/dl ou HbA1C > 10) (24).

4 DIABETES E A ODONTOLOGIA

As alterações provocadas pelo distúrbio glicêmico têm influência em todo o organismo, incluindo a cavidade oral, sendo possível sua identificação através das manifestações bucais. Aproximadamente 4-12% dos indivíduos adultos que se submetem a tratamento odontológico tem diabetes e desconhecem sua condição (11). Desse modo, o profissional de odontologia tem um importante papel no diagnóstico, pois o exame clínico (anamnese e exame físico) auxilia no rastreamento de distúrbios glicêmicos em indivíduos assintomáticos. A coleta de informações familiares, etnia, gestação previa com feto pesando mais do que 4kg ou diabetes gestacional, alterações nos níveis de colesterol, obesidade e mulheres com história prévia de síndrome dos ovários policísticos (SOP), servem como critérios para identificação de alteração glicêmica.

As manifestações clínicas e a sintomatologia bucal se apresentam de acordo com o estágio clínico da doença e depende do tipo de alteração, tratamento e tempo decorrido de diagnóstico (12). As desordens mais comuns observadas nesses pacientes, embora não sejam específicas dessa doença, têm sua incidência ou progressão favorecida pelo descontrole metabólico. Os achados mais frequentes em cavidade oral são: xerostomia, hálito cetônico, doença periodontal, glossodinia, distúrbios de gustação e dificuldades de cicatrização. Infecções oportunistas frequentemente acometem esses pacientes, visto que modificação da flora bucal aumenta a susceptibilidade de ocorrência de candidíase oral e queilite angular. Quando a diabetes está associada a perda de cálcio do organismo pode haver hipoplasia de esmalte, principalmente em crianças (12)(25)

As doenças periodontais são mais prevalentes e apresentam maior severidade em nesses pacientes, sendo uma complicação microvascular da diabetes. Clinicamente os pacientes exibem uma grande perda de inserção, maior reabsorção óssea e maior sangramento gengival à sondagem que pacientes não diabéticos. Por vezes, é comum a necessidade de exodontia(s). Além da patologia periodontal, a candidose oral é muito observada em indivíduos descompensados. Clinicamente são observados eritemas (estomatite por dentadura), queilite angular e glossite romboidal mediana.

A hipossalivação pode propiciar vários problemas bucais como a síndrome da ardência bucal (glossodinia), úlceras, queilite angular, língua fissurada(25). Além

disso, quando em conjunto com a alta concentração de glicose na saliva, favorece o surgimento de lesões de cárie dentária (12)

Alguns cuidados devem ser tomados no atendimento odontológico, principalmente em casos de crises hiperglicêmicas ou hipoglicêmicas e outras comorbidades que podem estar associadas. O Dentista deve se atentar as interações medicamentosas, visto que é comum o uso de hipoglicemiantes orais e sensibilizadores da insulina em pacientes pré-diabéticos e indivíduos com Diabetes Mellitus já estabelecida. Informações como enfermidade, terapia (dieta, insulina, hipoglicemiantes, horário da última dose desses medicamentos), horário da última refeição, controle metabólico (HbA1c), complicações (nefropatia, neuropatia, retinopatia), sintomas de hipoglicemia, história de hospitalização e cetoacidose, infecções sistêmicas (febre, mal-estar, uso de antibióticos, anti-inflamatórios e analgésicos) e outros medicamentos, são extremamente importantes para um atendimento odontológico seguro (25)

Em pacientes com glicemia alterada, em estado hiperglicêmico ou com DM descompensada, procedimentos mais simples, tais como, exame físico, radiografias e moldagens podem ser feitos sem nenhuma restrição. Já exodontias, raspagem, cirurgias periodontais, endodontia, cirurgias endodônticas, colocação de bandas ortodônticas, injeções anestésicas locais intraligamentares e limpeza profilática com sangramento ativo, deve-se avaliar uso de profilaxia antibiótica (amoxicilina 2g VO 1 hora antes do procedimento, ou para alérgicos a penicilina, azitromicina ou claritromicina 500mg 1 hora antes do procedimento) e antibioticoterapia(26). No caso dos implantes osseointegrados, devido à alteração na síntese do colágeno, não é indicado a realização desse procedimento até que os níveis glicêmicos sejam estabilizados (27).

5 ESTADO PRÉ-DIABÉTICO E DIABETES MELLITO: PROTOCOLO DE ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO

5.1 Anamnese e Exame físico

Na primeira consulta odontológica, o cirurgião-dentista deve realizar uma anamnese detalhada, minuciosa, correlacionando a inspeção visual de eventuais achados clínicos e sinais e sintomas relatados pelo paciente afim de estabelecer uma relação com a história médica pregressa do paciente, obtendo informações a respeito da pré-diabetes ou do tipo de DM do paciente. É essencial que o cirurgião-dentista saiba se o paciente faz algum tratamento prévio e o tipo de medicação (12).

Entretanto, a grande maioria dos pacientes que são acometidos pela doença não possuem conhecimento sobre seu diagnóstico. Sendo assim, se o cirurgião-dentista suspeitar, seja pela verificação da glicemia capilar ou por algum sinal e sintoma durante o exame físico intra e extrabucal, o paciente deve ser encaminhado para avaliação médica(28).

Caso o paciente se declare em estado pré-diabético ou como portador do DM, o cirurgião-dentista deve colher toda as informações antes de fazer qualquer procedimento, como por exemplo: o grau de controle da doença, história de ocorrência de hipoglicemia, a história de hospitalização e se o paciente tem um acompanhamento médico regular. Com isso, se houver acompanhamento médico, é de suma importância a troca de informações do mesmo com o cirurgião-dentista (28). Ainda, é importante perguntar ao paciente sobre consumo de álcool, tabagismo, se este é portador de hipertensão arterial ou de outras doenças crônicas.

Para uma consulta apropriada, o metabolismo do paciente deve estar estável e ele precisa estar sob acompanhamento médico, caso o contrário, complicações durante os procedimentos odontológicos podem ser geradas. O medo e a ansiedade do paciente portador da diabetes devem ser controlados e observados para prevenir uma hiperglicemia gerada pelo estresse (28)(29).

Com relação à saúde bucal, perguntas sobre a higiene oral devem ser feitas, como a frequência de escovação, visitas regulares ao dentista e o uso do fio dental. É importante reforçar com o paciente a instrução de higiene oral, assim como o controle e acompanhamento da dieta para evitar a ocorrência de periodontite.

Após a anamnese, é realizado o exame físico do paciente. Deve-se avaliar as manifestações bucais do portador do DM ou pré-diabético, observando a presença ou não de doença periodontal e gengivite(30). Nas áreas subgengivais e supragengivais, a presença de placa bacteriana, cálculo, cáries, hiperplasias gengivais, profundidade de sondagem e recessão gengival devem ser avaliados. Além disso, examinar lesões de furca, infecções, grau de mobilidade e hipossalivação do paciente.

5.2 Exames Complementares

Nos pacientes onde a história clínica sugerir pré-diabetes ou DM, é necessário solicitar exames laboratoriais. Caso os achados laboratoriais corroborem com as suspeitas e evidências clínicas é necessário encaminhar o paciente para

uma avaliação médica para o fechamento diagnóstico e início imediato do tratamento.

Para tratar ou identificar uma possível hiperglicemia ou hipoglicemia, esses pacientes devem ter sua glicemia capilar avaliada antes de dar início a qualquer procedimento. Além disso, é indispensável aferir a pressão arterial do paciente antes do início dos procedimentos odontológicos.

Com relação a avaliação de lesões cariosas, doença periodontal, inserção óssea e comprometimento ósseo, são indicadas radiografias periapicais e panorâmicas para a complementação do exame físico e elaboração do plano de tratamento odontológico.

5.3 Características do atendimento odontológico no paciente pré-diabético e diabético

O melhor horário para o atendimento desses pacientes é pela manhã, onde a insulina atinge seu máximo de secreção. Deve-se evitar consultas muito longas, pois estas podem ser estressantes e causar ansiedade ao paciente. Importante salientar que devem ser feitas checagens de glicemia capilar antes, durante e depois do procedimento, para que haja diminuição das complicações pós-operatórias, sendo necessário glicosímetro disponível em consultório (28). O nível de glicose deve ser de 120 a 180 mg/dL durante todo o período perioperatório, qualquer que seja o tipo de diabetes e a idade do paciente (12).

A manipulação dos tecidos bucais deve ser realizada em menor tempo possível para que haja um processo de cicatrização mais rápido. Em casos em que há necessidade de consultas mais longas e se o paciente apresentar sintomas de hipoglicemia, o procedimento deverá ser interrompido e oferecer um alimento leve ao paciente com intuito de reverter o quadro (30). A pressão e pulsação também devem ser aferidas antes e após consulta.

A ansiedade e o medo é uma das principais causas de descontrole metabólico, visto que a adrenalina liberada durante esse processo promove um aumento da glicemia, podendo levar indivíduo a um quadro hiperglicêmico(10)(29). Nesses casos é de extrema importância que o cirurgião dentista execute o protocolo de redução de ansiedade, estabelecendo vínculo de confiança com o paciente e orientado sobre as etapas do tratamento para que o estresse sobre o desconhecido seja reduzido.

Quando houver a necessidade de jejum prolongado para um determinado procedimento odontológico é importante comunicar ao médico do paciente sobre um possível ajuste na dose para que a insulina ou as medicações orais hipoglicemiantes não induzam a hipoglicemia. Portanto, é fundamental certificar-se dos medicamentos e dosagens utilizados para o tratamento e prevenção da DM.

No que se refere as medicações, o cirurgião-dentista deve estar ciente da medicação utilizada pelo paciente, pois há relatos de ocorrência de interações medicamentosas entre hipoglicemiantes e anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), comumente prescritos em procedimentos odontológicos devido a suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas

Segundo Beirão (31) doses elevadas de agentes hipoglicemiantes juntamente com AINES podem causar interação com potenciação do efeito hipoglicemiante e risco de acidose láctica. Algumas medicações, como o Ácido acetilsalicílico (AAS), podem sinergir com a insulina (30) e competir com os hipoglicemiantes orais pelos mesmos sítios de ligação com proteínas plasmáticas, deslocando-as e impedindo a ligação. Assim, esses hipoglicemiantes podem ter seu efeito potencializado, ocasionando um quadro de hipoglicemia (32)

Desse modo, os anti-inflamatórios mais indicados para esses pacientes são os corticosteróides. Quando houver indicação do uso dos AINEs em diabéticos, é recomendável que o cirurgião-dentista somente os prescreva após trocar informações com o médico que atende o paciente (32). Outrossim, Costa (30) cita que se houver necessidade de prescrever um AINE, o cirurgião-dentista deve optar por benzidamina e diclofenaco. Em casos de dor, pode ser empregado analgésicos simples, tal como o paracetamol e dipirona (32). Nos casos graves, usar preparações com codeína. O uso de clorexidina durante o tratamento é indicado, pois permite a prevenção da doença periodontal.

Anestésicos de longa duração não são indicados, alguns autores recomendam evitar uso de soluções com vasoconstrictores à base da adrenalina e noradrenalina (adrenérgicos), ou utilizá-las com cautela, pois, esse hormônio é responsável pelo processo de glicogênese e gliconeogênese podendo causar hiperglicemia. Aproximadamente 66% dos pacientes diabéticos apresentam hipertensão arterial sistêmica (HAS) associada, o que contraindica o uso de vasoconstritor, pois há risco de aumento da pressão arterial e frequência cardíaca. Nesses casos, recomenda-se o uso de prilocaina a 3% com felipressina 0,03 UI/mL,

que é um vasoconstrictor não adrenérgico. No entanto, o uso de anestésico com adrenalina pode ser utilizado em pacientes compensados, desde que sejam tomados os devidos cuidados, tais como administrar a dose mínima efetiva do anestésico, realizar o teste de aspiração e injetá-lo lentamente, só após a aspiração negativa (32).

É importante salientar que indivíduos com distúrbio glicêmico não controlado ou mal controlado são mais suscetíveis a infecções crônicas e inflamações dos tecidos bucais. Desse modo, em exodontias, raspagens, cirurgias periodontais, endodontias, apicectomias, injeções anestésicas intraligamentares, ou qualquer outro procedimento que envolva mucosa e tecido ósseo deve-se avaliar o uso de antibioticoterapia para prevenir a infecção e contribuir na cicatrização das feridas.

A profilaxia deve ser realizada em dose única, 30 a 60 minutos antes do procedimento (Tabela I). A primeira escolha deve ser a amoxicilina 2g (33) e para alérgicos a penicilinas, segundo Andrade (32), clindamicina 600mg. No entanto, um novo estudo realizado por Wilson (26) relata que a clindamicina não é mais recomendada para profilaxia antibiótica por VO, pois pode causar reações tóxicas na ingestão de uma única dose e, por esse motivo, a doxiciclina na concentração de 100mg seria o antibiótico de escolha para alérgicos a penicilina, seguido por azitromicina 500mg, claritromicina 500mg ou cefalexina 2g. Não é necessário o uso profilático/terapêutico de antibióticos nos procedimentos odontológicos de rotina em pacientes compensados, apenas na presença de infecções bucais (30).

Tabela I. Profilaxia antibiótica via oral / endovenosa (30 a 60 minutos antes do procedimento)

SITUAÇÃO	FÁRMACO	ESQUEMA EM ADULTOS
Regime padrão	Amoxicilina 2g	Via oral; 60 minutos antes do procedimento
Alergia à Penicilina por via oral	Doxiciclina 100mg ou Azitromicina 500mg ou Claritromicina 500mg ou Cefalexina 2g	Via oral; 60 minutos antes do procedimento

Fonte: WILSON (2021)

Alguns autores acreditam que o conceito de que o indivíduo com diabetes é mais susceptível a infecções em relação ao indivíduo sem a doença, deve ser afastado se esta estiver sob controle. Portanto, os pacientes diabéticos que possuem a doença bem controlada podem ser tratados de forma similar na maioria dos procedimentos, aos que não possuem a enfermidade(30).

5.4 Casos específicos

Em casos de insuficiência renal, não administrar fármacos que são excretados por via renal. Antibióticos e analgésicos de escolha são os metabolizados pelo fígado. AINES devem ser evitados porque inibem a cascata do ácido araquidônico, impedindo a biossíntese de prostaglandinas envolvidas na manutenção do fluxo sanguíneo renal, especialmente PGE2 e PGI2 (34)

Com relação a crises de hipoglicemia é de suma importância que o cirurgião-dentista esteja preparado para emergências relacionados aos pacientes pré-diabéticos e ao DM durante o tratamento odontológico. O paciente deve ser informado de se comunicar em caso de qualquer tipo de mal-estar. Caso ele devolva sintomatologia sugestiva de hipoglicemia, o procedimento deverá ser suspenso no mesmo instante.

No que diz respeito às complicações bucais, a Tabela II sumariza as principais patologias bucais do DM e pré-diabéticos e seu tratamento.

Tabela II. Tratamento das principais complicações bucais do DM e pré-diabéticos

Patologia bucal	Tratamento
Xerostomia e hipossalivação	Enxaguatórios bucais; estimulantes de saliva (gomas de mascar sem açúcar); controle glicêmico
Infecção por <i>Cândida albicans</i>	Cetoconazol (Cetonax, creme) ou Clotrimazol (Canesten, creme). Posologia: 1 aplicação, 3x/dia, por 10 a 14 dias; no tratamento da queilite angular. Nistatina (Micostatin, susp. Oral 100.000 UI/mL). Posologia: 100 a 400.000 UI, de 6/6 horas, colocando metade da dose em cada canto da boca, por 10 a 14 dias no tratamento da glossite ou estomatite. Fluconazol (Zoltec, caps.150 mg). Posologia: 150 mg, 1x/dia, por 10 dias; no tratamento da candidíase pseudomembranosa.
Doença periodontal	Em casos de tratamento não cirúrgico - raspagem, alisamento radicular, controle de placa, boa higiene oral e bochechos com clorexidina.

Fonte: COSTA (2016)

5.5 Métodos de prevenção

A intervenção, seja ela farmacológica ou não, no estado pré-diabético, é uma importante medida preventiva da DM2. Três fatores têm sido avaliados: exercício físico, perda de peso e terapia medicamentosa. Muitos estudos demonstraram que mudanças no estilo de vida são efetivas em retardar ou prevenir o DM2 nesses pacientes, mais especificamente pacientes com glicemia de jejum alterada (GJA) e

tolerância diminuída à glicose (TDG). Alguns medicamentos também demonstraram ser efetivos, mas seu benefício não é maior do que a adoção de um estilo de vida mais saudável (9)

Entretanto, nem todos os pacientes conseguem atingir as metas de mudanças no estilo de vida recomendadas e acabam progredindo para o DM. Nesses casos, as intervenções farmacológicas podem ser necessárias. A metformina é a droga mais estudada na prevenção do DM por apresentar baixo custo, fácil disponibilidade e segurança, e, por ser relativamente bem tolerada, é a droga de escolha nos indivíduos com indicação de tratamento medicamentoso. A cirurgia bariátrica, com o objetivo de perda de peso, também se mostrou efetiva em reduzir o risco de DM. A cirurgia bariátrica também mostrou induzir remissão do DM preexistente (9)(17).

Nas consultas odontológicas, os pacientes deverão ser informados quanto à técnica e à frequência de escovação e do uso do fio dental. A entrega de folhetos explicativos com informações quanto à manutenção da saúde oral e condições que o façam suspeitar de problemas dentários é útil para ajudar a fixar o conhecimento. Situações que devem motivar a consulta ao dentista são: gengiva vermelha, inchada, que sangre ou tenha pus, mau hálito inexplicável, dor ao mastigar, dor de dente, boca seca, candidíase e dentes móveis ou “bambos” com exceção da troca de dentição decídua.

O monitoramento do desenvolvimento de DM em indivíduos com pré-diabetes deve ser realizado uma vez por ano, e aqueles com descontrole metabólico mais frequentemente (16).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a avaliação inicial do paciente no consultório odontológico pode acender um alerta ao cirurgião dentista para a condição sistêmica de seu paciente. O DM é comumente precedido de uma hiperglicemia subdiabética (estado pré-diabético) e, desse modo, uma boa avaliação inicial, através da anamnese e do exame físico podem contribuir para o rastreamento dessas alterações glicêmicas.

O rastreamento precoce pode acusar uma melhora no prognóstico desses pacientes. Diversos estudos demonstram que a intervenção, quer seja através de meios farmacológicos, ou de meios não farmacológicos em um paciente ainda no estado pré-diabético pode prevenir o surgimento do DM. Desse modo, caso haja suspeitas através de fatores de riscos identificados durante o exame clínico, o paciente deve ser encaminhado ao médico para que este feche o diagnóstico e inicie o correto tratamento.

Além disso, é importante que o profissional de odontologia tenha conhecimento das principais formas de apresentação da pre-diabetes e Diabetes Mellitus na cavidade oral, bem como suas principais implicações clínicas e suas principais formas de tratamento para um atendimento de excelência.

Indivíduos com distúrbio da glicose possuem maior propensão ao desenvolvimento de lesões cariosas e patologia periodontal. Achados estomatológicos também são muito comuns. A glicemia deve ser checada sempre, antes, durante e após o atendimento. Deve se ter cautela quanto ao uso de anestésicos locais que possuem vasoconstrictores adrenérgicos, como a epinefrina que é um hormônio responsável pela glicogênese e gliconeogênese, podendo causar hiperglicemia. Deve-se dar preferência para vasoconstrictores não adrenérgicos, como, por exemplo, a felipressina.

Algumas medicações receitadas por profissionais de odontologia, como os AINES podem interagir com sensibilizadores de insulina ou medicações utilizadas para o tratamento da diabetes, aumentando sua toxicidade ou potencializando seu efeito hipoglicemiante. No que diz respeito a profilaxia antibiótica, é recomendado em indivíduos descompensados, principalmente em cirurgias mais traumáticas. Pacientes que sabem de sua condição e realizam tratamento para controle de glicemia, ou de prevenção da Diabetes Mellitus, como os pré-diabéticos, podem ser tratados como indivíduos que não possuem alterações sistêmicas.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida Jessica. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PESSOAS VIVENDO COM DIABETES MELLITUS. Diagnóstico da Área de Planejamento 3.1 do Município do Rio de Janeiro em 2016 [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 22];1-54.Available from: <https://pantheon.ufrj.br/bitstream/11422/9447/1/JCALMEIDA.pdf>
2. Petermann XB, Machado IS, Pimentel BN, Miolo SB, Martins LR, Fedosse E. Epidemiologia E Cuidado À Diabetes Mellitus Praticado Na Atenção Primária À Saúde: Uma Revisão Narrativa. Saúde (Santa Maria). 2015;41(1):49–56.
3. Muzy J, Campos MR, Emmerick I, da Silva RS, de Andrade Schramm JM. Prevalence of diabetes mellitus and its complications and characterization of healthcare gaps based on triangulation of studies. Cad Saude Publica. 2021;37(5).
4. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023;46(January):S19–40.
5. Multidisciplinar R, Vi A, Doutora P, Universitario C, Anchieta P, Brasil ADJD. CLASSIFICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS RATINGS OF DIABETES MELITTUS Vera Lúcia Sampar de Souza Novaes 1; Fernanda Castelo Branco 2; Andrea Lívia Silva Rocha 3. 2014;(Midd):19–41.
6. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. Med. 2019;55(9):1–30.
7. Durante G, Amorim GS, Presot IQ, Eduardo P, Assunção P, Porto SS. Diabetes autoimune latente do adulto (LADA): fisiopatologia , critérios diagnósticos e associação com doenças autoimunes Adult latent autoimmune diabetes (LADA): pathophysiology , diagnostic criteria and association Diabetes autoimune latente del adu. 2021;2021:1–8.

8. Guelho D, Paiva I, Carvalheiro M. Diabetes mellitus – um «continuum» fisiopatológico. Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab [Internet]. 2013;8(1):44–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2013.05.002>
9. Lucena JBDS. Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. Diabetes Mellit Tipo 1 E Tipo2. 2018;1(July):0–74.
10. De L, Lima O, De Oliveira Lima G, Alves FS, Wallace Da Costa Caratin W, Fernandes KS, et al. Artigos Científicos DIABETES E A ODONTOLOGIA Diabetes and Dentistry. J Biodentistry Biomater. 2015;5(1):6–13.
11. Genco RJ, Schifferle RE, Dunford RG, Falkner KL, Hsu WC, Balukjian J. Screening for diabetes mellitus in dental practices A field trial. J Am Dent Assoc. 2014;145(1):57–64.
12. Oliveira, Thais Fernandes; Mafra, Rodrigo Porpino; Vasconcelos, Marcelo Gadelha; Vasconcelos RG. Dental Practice in Diabetic Patients: Clinical Considerations Conduta Odontológica Em Pacientes Diabéticos: Odontol Clín-Cient [Internet]. 2016;15(1):13–7. Available from: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-38882016000100003
13. Yamashita JM, Moura-Grec PG de, Capelari MM, Sales-Peres A, Sales-Peres SH de C. Manifestações bucais em pacientes portadores de Diabetes Mellitus: uma revisão sistemática. Rev Odontol da UNESP. 2013;42(3):211–20.
14. Oliveira JEP de, Júnior RMM, Vencio S. Diretrizes 2017-2018 [Internet]. 2018. 3–383 p. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
15. Burke SD, Sherr D, Lipman RD. Partnering with diabetes educators to improve patient outcomes. Diabetes, Metab Syndr Obes. 2014;7:45–53.
16. Moehlecke Iser BP, Pinheiro PC, Malta DC, Duncan BB, Schmidt

MI. Prediabetes and intermediate hyperglycemia prevalence in adults and associated factors, health national survey. *Cienc e Saude Coletiva*. 2021;26(2):531–40.

17. Macedo JL, Oliveira AS da SS, Pereira IC, Reis ER, Assunção M de JSM. Perfil epidemiológico do diabetes mellitus na região nordeste do Brasil. *Res Soc Dev*. 2019;8(3):e2883826.

18. Dickow L. Perfil epidemiológico de pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 residentes do município de Agudo, RS. *Cinergis*. 2015;16(4):261–6.

19. Lima ACS, Araújo MFM, Freitas RWJF de, Zanetti ML, Almeida PC de, Damasceno MMC. Fatores de risco para diabetes mellitus tipo 2 em universitários: Associação com variáveis sociodemográficas. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2014;22(3):484–90.

20. Tschiedel B. Complicações crônicas do diabetes. *J bras med* [Internet]. 2014;102(5):7–12. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0047-2077/2014/v102n5/a4502.pdf>

21. Zand A, Ibrahim K, Patham B. I1947-6094-14-4-289. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2018;14(4).

22. Roman M, Almeida I. Nova apresentação da metformina da Merck tem dosagem voltada para pré-diabetes. 2019;(11).

23. Quintela JNCNMBIFASJM de AJAL da SKL. O paciente diabético e suas implicações para conduta odontológica. *Rev Dentística line* [Internet]. 2012;23:11–8. Available from: <http://coral.ufsm.br/dentisticaonline/1102.pdf>

24. Maia JX, Xavier J. Uso de insulina no Diabetes tipo 2. 2016; Available from: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/3259>

25. Gaça Silva R, Cristina Santin G. Atendimento Odontológico Ao Paciente Diabético Dental Care for the Diabetic Patient. 2019;56(S3):158–68.

26. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, Desimone DC,

Kazi DS, et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(20):E963–78.

27. Miranda AR, Miranda R. TEMA : Estudo clínico e radiográfico da região peri- implantar ao redor de implantes dentários curtos em Clinical and radiographic variables of the peri- implant around short dental implants in type 2. 2019;

28. Diabéticos ÀP. Assistência odontológica à pacientes diabéticos. 2020;89–98.

29. Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, Santos MF, Gerchman F. Avaliação e tratamento da hiperglicemia em pacientes graves. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(1):71–6.

30. Costa RM, Teixeira LG, Azoubel E, Cecília M, Azoubel F, Carolina F, et al. O Paciente Diabético na Clínica Odontológica: Diretrizes Para o Acolhimento e Atendimento. 2016;20:333–40.

31. Helena M, Fernandes R. Interações medicamentosas dos Anti Inflamatórios Não Esteróides (AINEs): Artigo de Revisão. 2016;

32. ANDRADE ED. Teraputica Medicamentosa em Odontologia Andrade. Vol. 3^a.ed, Artes Médicas. 2014. 250 p.

33. Bucal C. Eficácia da Profilaxia Antibiótica na Terapêutica Odontológica: Revisão Sistematizada. 2022;11:38–43.

34. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva Junior GB da. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Vol. 41, *Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2019. p. 124–30.