

Diabetes Mellitus e Periodontite – um Caso de Saúde Oral

Susana Braga*, Daniel Braga**, Sandra Soares***

Resumo: A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica frequente e que resulta da combinação, em graus variáveis, de uma deficiente secreção de insulina pelas células β -pancreáticas (mais importante na diabetes tipo 1) com resistência periférica à acção da insulina (mais característica da diabetes tipo 2).

Indivíduos com DM possuem um risco acrescido de desenvolver doença periodontal, assim como, xerostomia e infecções devido ao descontrolo glicémico associado: a severidade da periodontite, no diabético, é aumentada. É imperativo que o médico dentista esteja atento aos desenvolvimentos desta patologia, defina estratégias de suporte e elabore um eficaz plano terapêutico.

Com este trabalho pretende-se destacar o papel do médico dentista na sensibilização do paciente diabético para a importância da higiene oral e de consultas dentárias periódicas, de modo a evitar o desenvolvimento de complicações associadas à patologia.

Palavras-Chave: Diabetes mellitus; Doença periodontal; Saúde oral

Abstract: Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disorder resulting of an inappropriate insulin secretion by β -cells in the pancreas (type 1) or impaired insulin function (type 2).

DM is associated with a higher risk of developing periodontal disease, as well, xerostomia and infections due to DM poorly controlled: the prevalence of severe periodontitis is high. It's essential that dentists should be familiar with the signs and symptoms of this pathology, evidence management and provide effective therapy.

The aim of this work is to emphasize the role of dental practitioners in education of diabetic patients in order to promote proper oral health behaviours and periodic appointments to avoid future complications associated with the disease.

Key-words: Diabetes mellitus; Periodontal disease; Oral health

(Braga S, Braga D, Soares S. Diabetes Mellitus e Periodontite – um Caso de Saúde Oral. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 2009;50:111-117)

* Aluna do 4º ano (2008/09) de Medicina Dentária da FCS – Universidade Fernando Pessoa

** Médico do Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João

*** Professora da Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Fernando Pessoa

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) enquadra-se no grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de uma acção e/ou secreção inapropriada de insulina⁽¹⁾.

Existem fundamentalmente quatro categorias distintas de DM: tipo 1, tipo 2, secundária (por exemplo, a doenças ou cirurgia pancreáticas, corticoterapia, etc...) e associada à gravidez. Os pacientes, se não tratados, manifestam a tríade de sintomas clássicos da DM: poliúria (excesso de produção de urina), polidipsia (aumento da sensação de sede) e polifagia (apetite excessivo)⁽¹⁾.

A DM tipo 1 resulta da destruição das células β , das ilhotas de Langerhans do pâncreas e conduz a uma acentuada deficiência de insulina – a lesão histo-patológica fundamental é a insulinite. Essa destruição, quando de etiologia auto-imune, resulta da presença de auto-anticorpos anti-células β , (ICAs), anti-insulina (IAAS), anti-descarboxilase do ácido glutâmico (GAD) e anti-fosfatases da tirosina (IA-2), contra epítopes proteicos nas próprias células pancreáticas. Estes pacientes apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de complicações renais, oftalmológicas, neuropáticas, cardíacas e circulatórias, assim como, de doenças auto-imunes, nomeadamente, doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, doença de Addison, vitiligo e anemia perniciosa⁽²⁾.

de HbA1c inferiores a 6.5-7%⁽¹²⁾.

O carácter crónico desta patologia, associada ao desequilíbrio glicémico leva, por vezes, ao desenvolvimento de complicações sistémicas como retinopatia, nefropatia, que pode levar a insuficiência renal terminal, pé diabético, hipertensão, aterosclerose acelerada, dislipidémia, alterações cardíacas (sobretudo um excesso de cardiopatia isquémica) e aumento de infecções recorrentes⁽¹⁾.

PATOGÉNESE DA DIABETES MELLITUS NA DOENÇA PERIODONTAL

A DM é uma doença metabólica que acarreta complicações sistémicas e orais de grau variável, dependendo do controlo metabólico e de factores de risco como presença de infecção e, também, do tipo de resposta imunológica^(13,14).

As manifestações orais mais frequentes no indivíduo diabético incluem aftas, cáries, gengivites e glossites, líquen plano, candidíase, xerostomia e disfunções salivares⁽¹⁴⁾. A sexta complicação mais frequente no diabético é a doença periodontal causada por alterações da flora microbiana oral e variações micro e macrovasculares⁽¹⁵⁾.

A periodontite é definida como uma doença inflamatória dos tecidos de suporte do dente (gengiva, ligamento periodontal, osso alveolar e cimento radicular) e resulta da infecção por microrganismos periodontopatogénico - específicos e da própria resposta imunitária do hospedeiro a esses patogénios. Os principais microrganismos, comprovadamente, causadores da periodontite são *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythensis*. A combinação destas bactérias com factores como a imunossupressão, dieta, defeitos nos níveis ou na função dos leucócitos polimorfonucleares (PMN), tabaco e hiperglicémia levam a um risco acrescido de complicações graves⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

A periodontite, no paciente diabético deriva, não só, da hiperglicémia que aumenta a susceptibilidade a infecções, mas, também, de um atraso na reparação tecidual e da própria disfunção salivar⁽²⁰⁾.

A hiperglicémia leva à formação de AGE (*advanced glyca- ted end-products*) que afectam, numa primeira instância, o metabolismo do colagénio e, mais tarde, a resposta imunológica e a própria integridade vascular^(16, 20). Os AGE têm afinidade para os receptores presentes nos monócitos e macrófagos, conduzindo a uma resposta imunológica hiper-reactiva e aumentando a destruição periodontal^(21,22).

Os AGE também conduzem a alterações vasculares, induzindo a diminuição da migração leucocitária e, conseqüentemente, afectando a nutrição e oxigenação dos tecidos⁽¹⁶⁾.

Esta desregulação da resposta imunológica, em diabéticos, é representada pela produção de citocinas pró-inflamatórias como a TNF- α e IL-1 β que podem ser detectadas no fluido gengival crevicular⁽²³⁾. A libertação destas citocinas pelos monócitos também vai induzir a actividade osteoclástica e, subseqüentemente, a destruição progressiva do osso alveolar^(16,21). Estudos anteriores revelam que a área de osso alveolar perdida é maior em pacientes diabéticos, quando comparados com indivíduos saudáveis⁽²⁴⁾.

São os mediadores pró-inflamatórios, como a PGE, IL-1 β , TNF- α e enzimas específicas (metaloproteinasas da matriz) que estão implicados na destruição das fibras de colagénio da gengiva e ligamento periodontal, sendo, responsáveis, em parte, pela reabsorção do osso alveolar^(16,25).

Dentro dos organismos causadores de periodontite é atribuído à *Porphyromonas gingivalis* um elevado potencial patogénico, desempenhando, esta, um papel importante na manutenção do biofilme subgengival. Esta bactéria apresenta factores de virulência capazes de suplantar as defesas do hospedeiro e, assim, também participar na destruição dos tecidos; estes factores induzem alterações na quimiotaxia (movimento direccionado de células para locais específicos onde são libertados factores quimiotácticos) e libertação de metaloproteinasas de matriz- são os lipopolissacarídeos (LPS)⁽²⁵⁾.

De facto, os LPS presentes nas paredes celulares dos microrganismos gram-negativos desenvolvem actividades endotóxicas e imunológicas que agravam a destruição tecidual (Figura 2). Estudos anteriores demonstraram que a produção aumentada de TNF- α em resposta a altas concentrações de LPS é mais elevada em pacientes diabéticos do que em indivíduos saudáveis⁽¹⁶⁾.

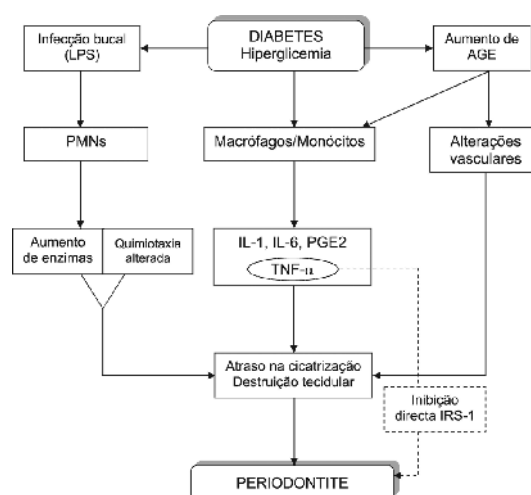


Figura 2 - Patogénese da Diabetes mellitus na doença periodontal

Outros estudos apontam também para uma associação entre a secreção de IL-1 β , TNF- α , IL-6 e PGE2⁽²⁶⁾ ao fraco controlo do

Tipo de tratamento dentário	Considerações
<p style="text-align: center;">Geral</p> <p>Assegurar e analisar o controlo glicémico do paciente (glicose < 200mg/dL)</p> <p><i>O paciente tem os níveis de glicose apropriados?</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Check-up dentários a cada 3-4 meses • Antibioticoterapia se necessário • Motivação e instruções de higiene oral: escovar os dentes, pelo menos, duas vezes por dia e uso de fita/fio dentário
<p style="text-align: center;">Procedimentos não cirúrgicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento periodontal <ul style="list-style-type: none"> • Restaurações • Prótese fixa e prótese parcial removível <ul style="list-style-type: none"> • Ortodontia • Endodontia • Aplicação tópica de flúor <ul style="list-style-type: none"> • Impressões • Injecção de anestesia local <ul style="list-style-type: none"> • Radiografias intraorais 	<p style="text-align: center;">Atendimento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes diabéticos toleram melhor os tratamentos dentários pela manhã <p style="text-align: center;">Pausas durante os procedimentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uso da casa de banho • Ingestão de snacks
<p style="text-align: center;">Procedimentos cirúrgicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extracções • Cirurgia periodontal • Implantes 	<p style="text-align: center;">Atendimento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes diabéticos toleram melhor os tratamentos dentários pela manhã <p style="text-align: center;">Pausas durante os procedimentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uso da casa de banho • Ingestão de <i>snacks</i> <p style="text-align: center;">Antibioticoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testar os níveis de glicose plasmática HbA1c « 6% • Prescrever antibióticos para pacientes diabéticos não controlados que têm frequentemente infecções ou cicatrização difícil <p style="text-align: center;">Inter-relação paciente/médico assistente</p> <ul style="list-style-type: none"> • No planeamento de uma cirurgia oral, discutir com o paciente/médico assistente acerca do horário das refeições e dose de insulina

Tabela 1 - "Guidelines" no atendimento dentário do paciente diabético
(Adaptado de American Dental Association)⁽⁴⁰⁾.

metabolismo, no paciente diabético, induzindo, directamente, insulino-resistência: a presença do factor de necrose tumoral, por si só, induz a fosforilação do receptor insulínico do tipo 1 (IRS-1) e converte-o num inibidor da cinase IR⁽¹⁶⁾.

Resumindo, a presença de DM pode aumentar o risco de desenvolvimento de doença periodontal como consequência do efeito sinérgico entre o biofilme bacteriano e a hiperglicemia.

Da combinação destes dois factores resultam reacções inflamatórias, que produzem mediadores e citocinas que conduzem à doença periodontal^(16,27).

Alguns estudos científicos demonstraram, ainda, que o grau de severidade da periodontite está directamente relacionado com o controlo da DM, isto é, na manutenção dos valores normais de glicose sanguínea. Por outro lado, o tratamento efectivo da

periodontite possivelmente influencia também o controlo da DM – relação bidireccional^(28,29).

Contudo, ainda são escassos os dados científicos que relacionam o efeito da doença periodontal sobre o controlo metabólico; existem estudos que suportam que pacientes diabéticos sujeitos a tratamento periodontal apresentam melhorias quanto à necessidade de insulina. Deste modo, parece existir uma relação positiva entre tratamento periodontal e controlo glicémico, principalmente em diabéticos não controlados^(30,31).

Estudos realizados em indivíduos com DM tipo 2, sujeitos a tratamentos médico-dentários, indicam uma redução dos níveis percentuais de HbA1c quando estão submetidos a terapias combinadas, como tratamento periodontal associado à doxicilina sistémica. Nestes indivíduos, o estado periodontal apresenta distintas melhoras durante esse mesmo tratamento⁽³²⁾.

O PACIENTE DIABÉTICO NO CONSULTÓRIO DENTÁRIO

O médico dentista tem um papel fulcral na identificação de pacientes que evidenciam sinais de diabetes não diagnosticada, remetendo-os para o médico assistente. O diagnóstico, tratamento e controlo dos pacientes diabéticos requer um conhecimento detalhado do processo da patologia. Contudo, ainda há falta de informação dos profissionais quanto à forma mais adequada de lidar com estes pacientes, numa altura em que esta patologia atinge proporções epidémicas⁽³³⁾.

De um modo geral, pacientes diabéticos com um bom controlo glicémico são tratados de forma similar a pacientes não diabéticos⁽³⁴⁾.

Ao realizar a história clínica, o médico dentista deve incluir perguntas que remetam para a tríade sintomática da DM (poliúria, polidipsia e polifagia), assim como, para os níveis recentes de glicose e para a frequência de hipoglicemia⁽³⁵⁾.

O médico dentista deve ter particular atenção a fármacos em utilização pelo paciente, à sua dosagem e frequência de administração, e, a parâmetros que poderão ser ajustados em caso de uma intervenção maior⁽³⁵⁾.

As consultas dentárias devem ser realizadas ao início da manhã, quando os níveis de glicose do paciente são estáveis e este deve estar previamente alertado para manter a sua dieta e terapêutica normais antes da consulta^(33,35).

O médico dentista deverá também medir o nível de glicose do paciente; não deve efectuar nenhum procedimento se os níveis de glicose forem inferiores a **70 mg/dL**⁽³⁵⁾.

Se, durante a consulta dentária, o clínico suspeitar que o paciente demonstra uma descida dos níveis de glicose deve suspender imediatamente o tratamento e proceder à administração de hidratos de carbono (chocolate, água com açúcar, etc)⁽³⁵⁾.

Os sintomas de uma hipoglicemia eminente podem ser de dois tipos: sintomas adregénicos (desmaio, fraqueza, palidez, ansiedade, fome e palpitações) ou sintomas neuroglicopénicos (sonolência, dor de cabeça, visão turva, paralisia, descoordenação motora e consequentes convulsões e coma)⁽³⁶⁾.

Após a consulta, o profissional deve ter em conta o maior risco de desenvolvimento de infecção e o atraso na cicatrização – se necessário deve ajustar a dosagem de insulina e/ou fármacos⁽³⁵⁾. Devem ser tomadas precauções adicionais se o paciente diabético apresentar complicações renais ou cardíacas⁽³⁷⁾.

O médico dentista, sempre integrado numa equipa multidisciplinar, deve promover a prática de uma boa higiene oral, que se torna uma excelente aliada do controlo da glicemia, optimizando a qualidade de vida destes pacientes^(34,38).

Em Portugal não existem *guidelines* que definam as medidas apropriadas para assegurar um melhor tratamento do paciente diabético pelo médico dentista. De acordo com a ADA, podemos definir/adaptar algumas medidas no atendimento do paciente diabético (Tabela 1).

CONCLUSÕES

Em diversos estudos científicos tem sido considerada a hipótese de uma relação bidireccional entre a DM e a doença periodontal. Com efeito, a hiperglicemia da DM associa-se a alterações vasculares e imunológicas que ocorrem ao nível da cavidade oral e não só, bem como à acção destrutiva das bactérias que induzem a periodontite.

Com o agravamento da condição periodontal, verifica-se a exacerbação da resposta imuno-inflamatória, com a produção de mediadores activos, nomeadamente TNF- α , IL-1, IL-6 e PGE2, que estimulam a actividade osteoclástica e a reabsorção óssea.

A estreita associação entre estas duas patologias permite concluir que os pacientes diabéticos devem ser objecto de um maior controlo da sua saúde oral, particularmente, na prevenção e tratamento da doença periodontal.

Estes cuidados preventivos devem passar pela associação de uma boa higiene oral diária, a visitas regulares ao médico dentista, de maneira que este possa avaliar, periodicamente, o estado da inflamação periodontal, assim como o desenvolvimento de outras complicações orais resultantes da diabetes.

Devem-se alertar os profissionais de saúde para as normas de atendimento dentário do paciente diabético como parte integrante da sua formação profissional, assim como a orientação do paciente no sentido de um bom controlo glicémico, dado que, actualmente, a doença atinge proporções epidémicas.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Carvalho-Braga, D., Lopes-Pereira, M., Medina, J.L. Classificação e Diagnóstico da Diabetes Mellitus: Os Novos Critérios. *Rev Port Cardiol* 2001; 20: 35-43.
- 2 - The 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* 2000; 23 (Supl 1): S4-S19.
- 3 - Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess Risk of Fatal Coronary Heart Disease Associated with Diabetes in Men and Woman: Meta-analysis of 37 Prospective Cohort Studies. *BMJ* 2006; 332: 73-78.
- 4 - Rahman S, Rahman T, Ismail AA, Rashid AR. Diabetes-associated Macrovasculopathy: Pathophysiology and Pathogenesis. *Diabetes Obes Met* 2007; 9(6): 767-80.
- 5 - Nathan DM. Long-term Complications of Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 1676-85.
- 6 - Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the Year 2000 and Projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
- 7 - Diabetes Atlas, 3rd Edition. International Diabetes Federation, 2006.
- 8 - Seeley R, Stephens T, Tate P. *Anatomia & Fisiologia*. 6ª Edição. Portugal: Lusociência, 2003: 633-38.
- 9 - Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW, Rosenbloom A, Sperling MA, Hanas R. Diabetic Ketoacidosis. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007*. *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 28-43.
- 10 - Harrison T. *Medicina Interna*. 16.ª Edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Companies, 2006; volume II: 2266 - 67.
- 11 - Rodrigues E, Sousa A. Definição e Diagnóstico de Diabetes Mellitus e Hiperglicemia Intermédia – Recomendações da OMS/IDF. *Rev Port de Diabetes* 2007; 1: 33-37.
- 12 - McCance DR, Hanson RL, Charles MA et al. Comparison of Tests for Glycated Haemoglobin and Fasting and Two Hour Plasma Glucose Concentrations as Diagnostic Methods for Diabetes. *Br Med J* 1994; 308: 1323-8.
- 13 - Lindhe J, Karring T, Lang N. *Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral*. 4.ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003: 176 – 80.
- 14 - Ship J. Diabetes and Oral Health: an Overview. *J Am Den Assoc* 2003; 134: 4-10.
- 15 - Loe H. Periodontal Disease: the Sixth Complication of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 329-34.
- 16 - Tan W, Tay F, Lim L. Diabetes as a Risk Factor for Periodontal Disease: Current Status and Future Considerations. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35: 571-81.
- 17 - Teughles W, Haake S, Sliepen I, Pauwels M, Eldere J, Cassiman JJ, Quirynten M. Bacteria Interfere with A. Actinomyces comitans Colonization. *J Den Res* 2007; 86(7): 611-17.
- 18 - Ishikura H, Arakawa S, Nakajima T, Tsuchida N, Ishikawa I. Cloning of the Tannerella forsythensis (Bacteroides forsythus) siaHI Gene and Purification of the Sialidase Enzyme. *Journal of Medical Microbiology* 2003; 52: 1101-07.
- 19 - Yuan-ming Z, Liang-jun Z, Ping L, Hua L, La-ti M, Si-ka-er AI. Relationship Between microorganisms in Coronary Atheromatous Plaques and Periodontal Pathogenic Bacteria. *Chinese Medical Journal* 2008; 121(16): 1595-97.
- 20 - Matthews D. The Relationship Between Diabetes and Periodontal Disease. *J Am Dent Assoc* 2002; 68: 161-4.
- 21 - Mealey B. Managing Patients with Diabetes: First, do no Harm. *Journal of Periodontology* 2007; 78:2072-76.
- 22 - Ryan ME, Oana C, Kamer A. The Influence of Diabetes on the Periodontal Tissues. *J Am Den Assoc* 2003; 24: 63-74.
- 23 - Offenbacher S, Odle BM, Braswell LD et al. Changes in Cyclooxygenase Metabolites in Experimental Periodontitis in Macaca Mulatta. *J Periodontal Res* 1989; 24: 63-74.
- 24 - Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe Periodontitis and Risk for Poor Glycemic Control in Patients with Non-insulin-dependent Diabetes. *J Periodontol* 1996; 67: 1085-93.
- 25 - Grossi S. Ataque da Placa Dental: Conexão entre Doença Periodontal, Doença Cardíaca e Diabetes Melito. *Compendium (s.d.)*; 22: 15-24.

- 26 - Offenbacher S, Heasman PA, Collins JG. Modulation of Host PGE2 Secretion as a Determinant of Periodontal Disease Expression. *J Periodontol* 1993; 64: 432-44.
- 27 - Furukawa T, Wakai K, Yamanouchi K, Yoshiharu O, Miyao M, Watanabe T, Sato Y. Associations of Periodontal Damage and Tooth Loss with Atherogenic Factors among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Internal Medicine* 2007: 1359- 64.
- 28 - Nassar H, Alpdogan K, Dyke T. Diabetic Periodontitis: a model for Activated Innate Immunity and Impaired Resolution of Inflammation. *Periodontol* 2000; 43: 233-44.
- 29 - Mealey BL, Rethman MP. Periodontal Disease and Diabetes Mellitus: Bidirectional Relationship. *Dent Today* 2003; 22: 107-13.
- 30 - Grossi SG, Skrepcincki FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of Periodontal Disease in Diabetics Reduces Glycated Hemoglobin. *J Periodontol* 1997; 68: 713-19.
- 31 - Grossi SG. Treatment of Periodontal Disease and Control of Diabetes: an Assessment of the Evidence and Need for Future Research. *Ann Periodontol* 2001; 6(1): 138-45.
- 32 - Grossi SG, Skrepcincki FB, DeCaro T, Zambon JJ, Cummins D, Genco RJ. Responseto Periodontal Therapy in Diabetics and Smokers. *J Periodontol* 1996; 67 (Suppl 10): S1094-S102.
- 33 - Varon F, Shipman L. The Role of the Dental Professional in Diabetes Care. *The Journal of Contemporary Dental Practice* 2000; 1:1-14.
- 34 - Moore P, Orchard T, Guggenheimer J, Weyant R. Diabetes and Oral Health Promotion: a Survey of Disease Prevention Behaviors. *J Am Den Assoc* 2000; 131: 1333- 41.
- 35 - Lalla R, D'Ambrosio J. Dental Management Considerations for the Patient with Diabetes Mellitus. *J Am Den Assoc* 2001;132: 1425-32.
- 36 - Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of Awareness of Hypoglycemia. Perception of Neurogenic (Predominantly Cholinergic) Rather Than Neuroglycopenic Symptoms. *Diabetes* 1993; 42: 1791-98.
- 37 - Gillis M, Saxon S. Dentistry in diabetes: Diagnosis and Management. *Diabetes Voice* 2003; 48: 14-17.
- 38 - Almas K, Al-Lazzam S, Al-Quadairi A. The Effect of Oral Hygiene Instructions on Diabetic Type 2 Male Patients with Periodontal Disease. *The Journal of Contemporary Dental Practice* 2003; 4: 1-7.
- 39 - Freudenrich C. How diabetes Works. Disponível On-line em <<http://health.howstuffworks.com/diabetes.htm/printable>>. [Consultado em 27/05/08]
- 40 - American Dental Association. Considerations for treating the Dental Patient with Diabetes. 2003. Disponível On-line em http://www.adafoundation.org/prof/resources/topics/diabetes_0309_insert.pdf. [Consultado em 15/04/08]