

DANIELA ASSIS DO VALE

**A INFLUÊNCIA DO DIABETES MELLITUS NO TRATAMENTO
ORTODÔNTICO**

**Monografia apresentada à Sociedade Paulista de
Ortodontia, como parte dos requisitos exigidos para
obtenção do título de Especialista em Ortodontia.**

Orientador: Prof. Dr. Rubens Simões de Lima

São Paulo

2022

RESUMO

A crescente demanda por uma boa estética dentária tem levado cada vez mais pessoas a procurarem tratamento ortodôntico. Esse fato associado a crescente incidência do diabetes mellitus, tem aumentado o interesse sobre o possível impacto desse distúrbio metabólico na movimentação ortodôntica. O diabetes mellitus é fator desencadeante de diversas complicações que, a longo prazo, levam à disfunção e falência tecidual. Alterações neurológicas, oculares, cardiovasculares, renais e periodontais são comuns aos pacientes diabéticos, assim como prejuízos na remodelação óssea, que resultam em baixa densidade mineral. Em crianças, o estado hiperglicêmico parece afetar negativamente o crescimento ósseo. Já em adultos, o diabetes não só tende a afetar a reabsorção e neoformação ósseas como também parece alterar a amplitude da movimentação ortodôntica. As respostas óssea e periodontal frente a forças ortodônticas em um ambiente de desequilíbrio glicêmico tem sido tema de diversos estudos ao longo dos anos. Assim, este trabalho tem como objetivo, por meio de uma revisão da literatura, descrever os possíveis impactos da hiperglicemia na saúde óssea e periodontal durante o tratamento ortodôntico.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; Movimentação dentária, Tratamento ortodôntico, Reabsorção óssea, Hiperglicemia

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 RESUMO | 1 |
| 2 INTRODUÇÃO | 3 |
| 3 REVISÃO DA LITERATURA | 5 |
| 3.1 Diabetes Mellitus | 5 |
| 3.2 O impacto da hiperglicemia no crescimento e maturação ósseos..... | 8 |
| 3.3 Movimentação ortodôntica em pacientes com diabetes mellitus..... | 10 |
| 4 DISCUSSÃO | 15 |
| 5 CONCLUSÃO | 19 |
| REFERÊNCIAS | 20 |
| ABSTRACT | 25 |

1 INTRODUÇÃO

O crescente interesse na obtenção de uma estética dentária mais agradável e uma melhor função mastigatória, têm levado cada vez mais pacientes adultos a buscar o tratamento ortodôntico. O correto diagnóstico ortodôntico dessa parcela da população envolve o conhecimento das diversas alterações sistêmicas que esses pacientes podem apresentar.

O diabetes mellitus é uma doença metabólica crônica caracterizada por concentrações altas de glicose plasmática, tendo se tornado umas das maiores causas de morbidade e mortalidade. Com índices crescentes, a prevalência global atingiu 9,8% em 2021. O Brasil, apresenta-se como o quinto país mais acometido, com 16 milhões de pessoas (IDF, 2021).

As consequências das alterações metabólicas decorrentes do descontrole glicêmico são bem conhecidas, sendo as principais; as angiopatias e a alteração imunológica. No âmbito do tratamento ortodôntico, ao contrário de outras áreas da odontologia, o conhecimento sobre a influência do pobre controle glicêmico nos tecidos ósseos e periodontais durante o movimento ortodôntico ainda está em desenvolvimento. Há indícios cada vez mais fortes de que o estado hiperglicêmico impacta negativamente a maturação e neoformação óssea (Ferreira, 2018; Najeeb, 2017; Samartini, 2021). A produção potencializada de mediadores pró-inflamatórios e a maior atividade osteoclástica, já comprovada em pacientes diabéticos, acelera a reabsorção óssea gerando alterações na movimentação ortodôntica e uma maior perda óssea alveolar (Moon, 2019; Santamaria-Jr, 2020; Vicente, 2021).

O maior risco para o desenvolvimento da doença periodontal na população diabética é outro fator que deve ser levado em consideração ao longo do tratamento ortodôntico nesses pacientes. O colapso periodontal, intensificado pela hiperglicemia e pelo acúmulo de biofilme gerado pela má higiene, pode se tornar um impeditivo no início ou durante o tratamento ortodôntico (Santamaria-Jr, 2020).

Embora as implicações do estado hiperglicêmico no tratamento ortodôntico estejam sendo estudadas, dados relevantes relativos às alterações ósseas e periodontais nos pacientes diabéticos já estão bem fundamentados na literatura. Assim, torna-se fundamental ao cirurgião-dentista ortodontista o conhecimento sobre a fisiologia dessa doença metabólica e suas consequências

nos tecidos ósseos e periodontais para que um planejamento e tratamento ortodôntico de excelência possam ser oferecidos à essa população crescente.

Assim, o objetivo deste trabalho é relatar as possíveis implicações do estado hiperglicêmico na movimentação ortodôntica, por meio de uma revisão da literatura.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Diabetes mellitus

O diabetes mellitus, ou apenas diabetes, é uma doença metabólica crônica caracterizada pela deficiência na produção e/ou na ação da insulina no organismo. A etiologia dessa doença é multifatorial; fatores genéticos e ambientais, como sedentarismo e uma dieta desbalanceada, contribuem para o desenvolvimento dessa condição (Alberti e Zimmet, 1998; IDF, 2021).

A urbanização, a industrialização cada vez maior de produtos alimentícios com grandes quantidades de açúcar e gorduras e a busca por refeições rápidas e com baixa qualidade nutricional têm feito com que o número de pessoas diabéticas no mundo cresça de forma preocupante. Sendo considerada uma das grandes epidemias mundiais, o diabetes acomete cerca de 536,6 milhões de pessoas, segundo dados da International Diabetes Federation (IDF) compilados em 2021. Nesse mesmo ano, o Brasil apresentou aproximadamente 15,7 milhões de diabéticos, um aumento de mais de 26% nos últimos 10 anos. Outro fato preocupante reportado foi a quantidade de possíveis casos não diagnosticados, estima-se que 31,9% das pessoas com diabetes desconheçam que desenvolveram essa condição (IDF, 2021).

A classificação do diabetes mellitus baseia-se na sua patogenia, sendo os tipos 1 e 2 os mais comuns. Outras formas, como o diabetes gestacional, o monogênico e os secundários correspondem a menos que 5% de todos os casos diagnosticados. O diabetes tipo 1 deriva de um processo autoimune, onde as células β pancreáticas produtoras de insulina são destruídas, cessando a produção desse hormônio. Essa destruição imune pode ocorrer em qualquer idade, embora crianças e adultos jovens sejam os mais acometidos. Já o diabetes tipo 2, forma mais comum, abrange em torno de 90% dos casos de diabetes, e ocorre inicialmente pela inabilidade das células em responder à insulina, condição conhecida como resistência insulínica. A menor efetividade desse hormônio gera um estímulo permanente para as células produtoras de

insulina que eventualmente sofrem esgotamento e eventual disfunção (Alberti e Zimmet, 1998; IDF, 2021).

A insulina é um hormônio essencial cuja principal função metabólica é potencializar o transporte da glicose, permitindo a entrada desse açúcar nas células. Uma vez no meio intracelular a glicose é convertida em energia (ATP) ou armazenada na forma de glicogênio e lipídios. Assim, a insulina é conhecida como um hormônio anabólico, estimulando a biossíntese de componentes estruturais celulares, como, por exemplo, lipídios, nucleotídeos e aminoácidos, além de participar na multiplicação e diferenciação de algumas células. A diminuição da produção da insulina ou a inabilidade de resposta das células à ela, leva ao aumento dos níveis de glicose circulante (hiperglicemia), considerado o indicador clínico para o diagnóstico e acompanhamento do diabetes mellitus (Forbes e Cooper, 2013; IDF, 2021).

O diagnóstico de diabetes mellitus deve ser estabelecido pela identificação da hiperglicemia. Para isto, podem ser utilizados a glicemia plasmática de jejum, o teste de tolerância oral à glicose e a hemoglobina glicada (A1c). Como critério de diagnóstico, a glicemia plasmática de jejum deve ser maior ou igual a 126 mg/dl, a HbA1c maior ou igual a 6,5% ou a glicemia duas horas após uma sobrecarga de 75 g de glicose igual ou superior a 200 mg/dl. Sendo necessário que pelo menos dois desses exames estejam alterados para um diagnóstico preciso (Cobas et al., 2022). Em pacientes já diagnosticados, o controle glicêmico deve ser individualizado de acordo com a situação clínica, como idade e comorbidades, porém a literatura é unânime na afirmação de que manter HbA1c abaixo de 7%, o que corresponderia a glicemias médias diárias de aproximadamente 154 mg/dl, reduz as complicações microvasculares tanto no diabetes tipo 1 como no tipo 2 (Pititto et al., 2022).

Pessoas com diabetes mellitus e controle glicêmico inadequado podem apresentar diversos sinais e sintomas, tais como; poliúria (produção excessiva de urina), polifagia (fome excessiva), polidipsia (sede excessiva), perda de peso, cansaço fácil e cetoacidose metabólica. Tais manifestações ocorrem pelo estado hiperosmótico e catabólico que o organismo se encontra devido à baixa captação de glicose pelas células, principalmente as musculares. Alterações vasculares

tardias também ocorrem e muitas vezes, como no diabetes mellitus tipo 2, podem ser os primeiros indícios da doença. Alterações macro e microvasculares ocorrem em decorrência do aumento do fluxo de glicose mediante várias vias metabólicas intracelulares gerando precursores prejudiciais às células endoteliais. Entre tais precursores estão os produtos finais da glicação avançada (AGEs) que, juntamente com citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, são capazes de ativar vias inflamatórias promovendo a ativação endotelial, enrijecimento e espessamento da parede vascular (Forbes e Cooper, 2013).

Compreensivamente, as principais manifestações tardias em pacientes com diabetes mellitus são as doenças cardiovasculares, tais como; o acidente vascular cerebral, hipertensão arterial sistêmica, retinopatia, aterosclerose, alterações do sistema nervoso como neuropatia periférica e parestesia e nefropatias. Alterações macrovasculares afetam 20% das pessoas com diabetes mellitus, sendo a principal causa de morte. Complicações microvasculares, são pouco mais comuns e afetam de 30% a 45% dessas pessoas (Costa et al., 2004).

Das manifestações orais, a doença periodontal é apontada como a sexta complicação mais frequente do diabetes mellitus e a mais comum alteração bucal. Outras manifestações bucais vistas comumente vistas em pacientes diabéticos são a candidíase, a xerostomia, as lesões cariosas e a síndrome da ardência bucal (Mauri-Obradors et al., 2017).

Embora a periodontite tenha como evento desencadeador o acúmulo de biofilme e, conseqüentemente a presença prolongada de bactérias associadas à doença, grande parte da destruição dos tecidos de sustentação dentária se deve a resposta inflamatória desproporcional e incontrolada do organismo a esse biofilme. É de conhecimento geral que pacientes com diabetes mellitus apresentam maior incidência e maior risco de progressão da doença periodontal, esse fato é confirmado especialmente nos diabéticos com pobre controle glicêmico. Diversos mecanismos já foram propostos para explicar essa tendência, a maioria deles apontando a formação dos AGES como evento desencadeador, tais subprodutos tóxicos elevam os níveis de leucócitos (células que possuem receptores para os AGES) e, conseqüentemente de citocinas pró-

inflamatórias tanto circulantes quanto no fluido crevicular. Esses produtos da hiperglicemia também são responsáveis por lesionar os fibroblastos, diminuindo o metabolismo do colágeno. Os fatores supracitados juntamente com as alterações microvasculares e a produção exagerada de espécies reativas de oxigênio criam um microambiente propício para a destruição vista no periodonto desses pacientes (Nascimento et al., 2018).

2.2 O impacto da hiperglicemia no crescimento e maturação ósseos

Estudos clínicos e laboratoriais têm confirmado a influência do pobre controle glicêmico no metabolismo ósseo, resultando em osteopenia e osteoporose, principalmente em pacientes adultos. Pacientes que desenvolvem o diabetes mellitus em idades precoces, antes da completa maturação óssea, parecem apresentar diminuição do desenvolvimento esquelético e, conseqüentemente, dos parâmetros cefalométricos (El-Bialy et al., 2000; Koletsi et al., 2020; Parthasarathy et al., 2016).

A diminuição na densidade mineral óssea é causada por diversos fatores como a hipoinsulinemia, deterioração da função renal, produção aumentada de AGEs e de citocinas inflamatórias e menor secreção do fator de crescimento semelhante à insulina (Parthasarathy et al., 2016).

Fatores inerentes à diabetes mellitus, como concentrações constantemente altas de hemoglobina glicada e a duração da doença mostraram estar diretamente relacionadas ao menor desenvolvimento ósseo, resultando em ossos mais curtos e delgados (El-Bialy et al., 2000; Parthasarathy et al., 2016). A massa muscular ainda é um tema controverso, embora alguns trabalhos evidenciem uma estrutura musculoesquelética como um todo diminuída (Parthasarathy et al., 2016).

Apesar do início da puberdade aparentemente não ser influenciado pelo estado glicêmico, adolescentes diabéticos tendem a apresentar o pico de crescimento em idades mais precoces, resultando em uma altura final menor (El-Bialy et al., 2000; Parthasarathy et al., 2016). Além do crescimento ósseo,

exames de avaliação da idade óssea também mostraram alterações na densidade óssea. Radiografias de mão e punho e de vértebras confirmaram a menor densidade cortical e o atraso na ossificação dos ossos carpais, o que confirma a discrepância entre idade cronológica e óssea em pacientes diabéticos (El-Bialy et al., 2000).

Análises dos ossos da face corroboram esses achados. Em estudos avaliando grupos de crianças, de 3 a 18 anos e de 14 a 16 anos, com diabetes tipo 1 diversos valores cefalométricos mostraram-se alterados quando comparados com crianças do grupo controle (Al Mushayt e Al Nwaiser, 2005; Banyai et al., 2022; El-Bialy et al., 2000). Crianças diabéticas mostraram menores valores de prognatismo maxilar e mandibular, SNA e SNB diminuídos em 26% e 30% respectivamente, enquanto que crianças do grupo controle apresentaram, mais comumente, SNA elevado e SNB diminuído (Banyai et al., 2022).

Outras grandezas que também exibiram valores menores em crianças com diabetes tipo 1 foram a relação vertical, vista analisando o ângulo formado pelos planos palatinos e mandibular, a altura facial anterior inferior e total, mensurada pela angulação do plano mandibular com a base superior do crânio, o ângulo goníaco e a relação ânteroposterior da maxila com a mandíbula (Banyai et al., 2022; El-Bialy et al., 2000).

A proporção da altura facial posterior com a anterior foi maior nas crianças com diabetes tipo 1, que também apresentavam uma altura facial inferior reduzida com mais frequência (41,3%) do que as crianças do grupo controle (11,6%) (Banyai et al., 2022; El-Bialy et al., 2000).

O ângulo interincisal estava menor e o IMPA maior na maioria dos pacientes diabéticos, enquanto que no grupo controle a maioria das crianças apresentaram valores normais (Banyai et al., 2022).

Processos degenerativos da matriz colágena bem como do metabolismo ósseo, com senescência celular precoce, já foram demonstrados em trabalhos na área da ortopedia e explicam a razão das alterações vistas na cefalometria. Embora, essas alterações sejam mais evidentes em pacientes com mau controle

glicêmico, evidências sugerem alterações significativas na densidade óssea mesmo naqueles pacientes com bom controle glicêmico (El-Bialy et al., 2000; Koletsi et al., 2020).

2.3 Movimentação ortodôntica em paciente com diabetes mellitus

A remodelação óssea é processo essencial para a movimentação dentária no tratamento ortodôntico. Células da matriz óssea como osteoblastos, osteoclastos, fibroblastos e diversos mediadores celulares participam do processo de remodelação óssea e conseqüentemente são essenciais para a integridade do complexo de sustentação dentário (Plut et al., 2015). Embora a alteração biológica que a hiperglicemia causa nos tecidos seja bem conhecida, a resposta tecidual óssea frente às movimentações ortodônticas em pacientes diabéticos ainda está sendo averiguada exclusivamente com o auxílio de modelos animais e, embora muito já tenha sido elucidado, alguns dos resultados obtidos ainda são controversos (Braga et al., 2011; Plut et al., 2015).

A maior variação de resultados está na amplitude da movimentação dentária frente a forças ortodônticas. Alguns estudos afirmam que o metabolismo alterado da glicose, embora não comprometa a dimensão da movimentação dentária, leva à uma maior reabsorção óssea, acompanhada de uma menor formação óssea com volume alveolar reduzido (Plut et al., 2015). Outros estudos observam uma movimentação dentária mais ampla em ratos diabéticos, ao contrário do que foi visto em animais tratados com hipoglicemiantes e do grupo controle (Braga et al., 2011; Maia et al., 2014). Ainda na averiguação da quantidade de movimentação dentária, trabalhos posteriores verificaram diminuição da movimentação dentária ortodôntica (Arita et al., 2016; Santamaria-Jr et al., 2020).

Uma metanálise, publicada em 2020, buscou esclarecer essas divergências, compilando quatorze estudos publicados sobre a movimentação ortodôntica em animais diabéticos. Após análise estatística dos dados obtidos dos estudos elegíveis, os autores não encontraram diferenças significativas na movimentação dentária em modelos com e sem diabetes mellitus, independente

do uso da terapia com insulina. Embora a maioria dos artigos mostrasse uma movimentação levemente maior em ratos diabéticos, esses dados não foram estatisticamente significativos (Koletsi et al., 2020).

Trabalhos pesquisando a qualidade óssea são mais consistentes em seus achados. Número aumentado de osteoclastos e seus fatores, ambos presentes por mais tempo que o observado em grupos controle, geraram uma reabsorção óssea mais duradoura no osso alveolar de modelos com diabetes mellitus tipo 1 e 2 (Braga et al., 2011; Li et al., 2010; Plut et al., 2015; Villarino et al., 2011).

O remodelamento ósseo também foi investigado quando o tratamento anti-glicemiante era instituído. Modelos experimentais mimetizando a situação hiperglicêmica observada no diabetes mellitus tipo 1, constataram que a resposta óssea frente a forças ortodônticas, no grupo de ratos diabéticos tratados com insulina foi semelhante a observada no grupo controle. Já ratos diabéticos não tratados apresentaram diminuição da celularidade da região medular óssea com menor quantidade de osteoblastos e osteoclastos, o que poderia acarretar em conseqüente comprometimento da qualidade óssea. No entanto, estudos histomorfométricos realizados após a aplicação de forças ortodônticas, observaram que ratos diabéticos, independente do tratamento insulínico, obtiveram volume ósseo interradicular semelhante ao grupo controle. Outros parâmetros como ligamento periodontal, estruturas dentárias e ósseas e vascularização também não mostraram diferenças substanciais entre os grupos (Villarino et al., 2011).

Estudos que associaram a presença de células clásticas com a movimentação ortodôntica observaram que a extensão da movimentação dentária se mostrou maior em ratos diabéticos comparado aos animais tratados e aos não diabéticos. Em todos os grupos a quantidade de osteoclastos aumentou após a aplicação de forças ortodônticas. No entanto, em ratos diabéticos não tratados as quantidades de células clásticas e de mediadores osteoclastogênicos foi maior, enquanto que a quantidade de ativadores de osteoblastos foi diminuída (Braga et al., 2011; Vicente et al., 2021). Ademais, o estresse mecânico em ratos diabéticos não tratados pareceu produzir uma resposta inflamatória mais intensa, verificado mediante a presença aumentada

de substâncias relacionadas ao estresse oxidativo no tecido gengival (Vicente et al., 2021).

De fato, marcadores inflamatórios apresentaram aumento significativo no osso alveolar de ratos diabéticos. Fatores de crescimento como o fibroblástico (bFGF), o transformador β 1 (TGF- β 1) e o endotelial (VEGF), foram encontrados em maior quantidade e, sua presença no tecido inflamado é forte indicativo de uma inflamação mais intensa com uma maior destruição óssea (Santamaria-Jr et al., 2020).

Além da maior amplitude de movimentação dentária e da maior expressão de metaloproteinases, desorganização dos ligamentos do tecido periodontal, também foram encontrados no tecido ósseo de ratos diabéticos que passaram por forças ortodônticas. Interessante notar que, todos esses padrões foram revertidos com a terapia insulínica. Entretanto, animais diabéticos, independente do tratamento, apresentaram maior quantidade de diversos fatores inflamatórios, valores que se igualaram aos do grupo normoglicêmico após 48 horas. Permitindo concluir que, apesar de inicialmente a inflamação ser maior em ratos diabéticos, essa elevação é temporária e após dois dias da aplicação da força ortodôntica os níveis de fatores inflamatórios se tornam similares entre os animais diabéticos, diabéticos tratados e não diabéticos (Vicente et al., 2021).

Distintamente, o efeito da glicemia na remodelação de colágeno é confirmado pela maior desorganização das fibras periodontais após aplicação de forças ortodônticas em diabéticos não tratados (Santamaria-Jr et al., 2020; Vicente et al., 2021). Desorganização que se mantém após 14 dias da aplicação da força. Esses resultados sugerem que a hiperglicemia produz uma maior susceptibilidade ao dano tecidual induzido por estresse, tornando a reposição e reorganização do tecido periodontal mais difícil (Vicente et al., 2021).

O metabolismo ósseo como um todo é afetado pela hiperglicemia, o que poderia impactar também a reabsorção radicular. Em estudo que teve como objetivo a validação dessa afirmação, a movimentação ortodôntica e o grau de inclinação dentária foram mensuradas e consideradas significativamente menores no grupo com diabetes, em comparação com grupos controle e com diabetes tratada. Nesse contexto, reconstruções tridimensionais foram feitas das

superfícies radiculares, por meio de microtomografia computadorizada, antes e após 14 dias da aplicação das forças ortodônticas, com o intuito de visualizar crateras de reabsorção na distal e mesial dos dentes movimentados. Contrariando a hipótese inicial, no grupo diabético tanto o tamanho quanto a quantidade de áreas de reabsorção foram menores em comparação aos outros dois grupos. Os autores propuseram que o ambiente hiperglicêmico poderia atrasar o acúmulo de osteoclastos, diminuindo a reabsorção gerada por essas células e conseqüentemente a recalificação pelos cementoblastos, gerando menores movimentação e reabsorção dentárias (Arita et al., 2016).

A metanálise citada anteriormente procurou avaliar também a dimensão da ativação osteoclástica em ratos diabéticos. Mesmo com a grande heterogeneidade de resultados, análises estatísticas confirmaram que a concentração de osteoclastos em locais de compressão não mostrou diferenças entre os grupos com e sem diabetes. Correlativamente, marcadores da osteogênese como a osteopontina foram significativamente menos expressos em diabéticos, demonstrando a supressão da diferenciação osteoclástica (Koletsi et al., 2020).

Outros marcadores do metabolismo ósseo também apresentaram concentrações alteradas. A catepsina, potente protease lisossomal, secretada por osteoclastos para a clivagem da matriz óssea, e a esclerostina, secretada por osteócitos durante a inibição de osteoblastos, mostraram-se aumentadas nos locais sujeitos às forças ortodônticas. Já, a proteína da matriz dentinária 1, secretada por osteoblastos e envolvida no processo de mineralização óssea mostrou concentrações reduzidas nos sítios de tensão após aplicação das forças ortodônticas (Koletsi et al., 2020).

A doença periodontal é uma condição comum à pacientes diabéticos e com potencial para influenciar negativamente o tratamento ortodôntico em pacientes diabéticos. A periodontite pode ser agravada tanto pelo microambiente hiperglicêmico quanto pela aplicação simultânea de forças ortodônticas. Em estudo que levou em consideração parâmetros inflamatórios, foram avaliados a quantidade de fibroblastos, de células e citocinas inflamatórias, de vasos neoformados, de osteoclastos e o grau de organização das fibras colágenas.

Novamente utilizando um modelo animal, quatro grupos foram formados de acordo com a presença de doença periodontal e de diabetes mellitus. Com exceção do número de osteoclastos que foi semelhante entre os grupos, todos os outros parâmetros avaliados foram piores no grupo que exibia diabetes e doença periodontal. Ou seja, diabetes mellitus associado à doença periodontal aumentou a presença de células e citocinas inflamatórias e diminuiu a quantidade de fibroblastos, a angiogênese e a organização das fibras colágenas (Santamaria-Jr et al., 2020).

Até o momento, foi encontrado nas bases de dados apenas um estudo avaliando a movimentação ortodôntica em seres humanos com diabetes. Publicado em 2021, o trabalho avaliou 20 pacientes com média de idade de 26 anos, diagnosticados com diabetes tipo 2 e que estavam em tratamento ortodôntico com o uso de aparelho fixo e arco de aço de 0.019x0.025mm por pelo menos quatro semanas. Esse grupo de estudo foi pareado com outros 20 pacientes ortodônticos do mesmo sexo e idade semelhante. Foi demonstrado que pacientes diabéticos possuíam um fluxo salivar estatisticamente menor e maior quantidade de pontos de sangramento à sondagem periodontal. Índice de placa, e profundidade de bolsa periodontal foram semelhantes nos dois grupos. O fluido gengival crevicular foi utilizado para a pesquisa de citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral, interleucina 6, grelina, resistina, AGEs e RANKL (proteína ativadora de osteoclastos). Todos os fatores inflamatórios listados estavam em maior quantidade nos pacientes diabéticos porém, apenas a maior concentração de AGEs e resistina foram estatisticamente significantes (Alqerban, 2021).

2 DISCUSSÃO

O tratamento ortodôntico baseia-se em dois principais pilares biológicos: a remodelação óssea e o crescimento crânio facial. Ambos processos são influenciados por diversos fatores ao longo da vida, como padrões genéticos, hormonais, nutricionais, processos inflamatórios e forças mecânicas. Alterações hormonais, permanentes ou transitórias, impactam o metabolismo ósseo, alterando o crescimento e o desenvolvimento dentários e das bases ósseas, bem como a saúde dos tecidos periodontais (El-Bialy et al., 2000; Koletsi et al., 2020; Santamaria-Jr et al., 2020).

Historicamente presumia-se que em pacientes diabéticos com pobre controle glicêmico, o tratamento ortodôntico seria contraindicado pela rápida degradação periodontal ocasionada pelas forças de movimentação exercidas sobre os tecidos alveolares. No entanto, essa suposição nunca foi fundamentada na literatura científica. Poucos relatos em humanos foram publicados, compreendendo um estudo científico e alguns relatos de caso. Assim, o conhecimento atual baseia-se em estudos realizados em modelos animais (Ferreira et al., 2018; Najeeb et al., 2017; Samartini et al., 2021). Esta é, portanto, uma temática ainda em evolução, mas que já estabelece fundamentos básicos do impacto da hiperglicemia na biologia periodontal e óssea que dará respaldo ao tratamento ortodôntico de pacientes com diabetes sustentado em evidências científicas.

O descontrole glicêmico nas fases de crescimento e maturação óssea parece exercer um efeito direto nos parâmetros cefalométricos. Não apenas o crescimento craniofacial mas a altura final, a densidade mineral óssea e o índice de massa corpórea são afetados negativamente na presença do diabetes durante a fase de crescimento ósseo (Napoli et al., 2017). A análise cefalométrica lateral também evidencia essas alterações, todas as medidas lineares aparecem menores na presença de diabetes. Esses estudos confirmam o atraso na maturação óssea de adolescentes diabéticos comparado ao grupo controle (Banyai et al., 2022, El-Bialy et al., 2000; Parthasarathy et al., 2016).

Em relação à qualidade óssea de pessoas que desenvolveram diabetes mellitus após cessado o crescimento, ainda há controvérsias. Há estudos que

demonstraram valores de densidade mineral óssea diminuídos, normais e aumentados em relação à grupos controle. Ao contrário do diabetes tipo 1, onde a maioria dos estudos apresentam diminuição da densidade mineral óssea, pessoas com diabetes tipo 2 apresentam uma taxa de renovação óssea diminuída, mas sem afetar a densidade. A terapia para controle glicêmico, embora comprovadamente previna o dano causado pela microangiopatia nos diversos tecidos afetados, não parece prevenir a perda de mineralização óssea (Murray e Coleman, 2019; Napoli et al., 2017).

Estudos relacionados à resposta óssea frente a forças ortodônticas tem sido extensivamente desenvolvidos em modelos animais diabéticos. Tais trabalhos demonstram não só a efetividade da mecânica ortodôntica como também permitem avaliar, a nível celular, a resposta dos tecidos frente às forças de movimentação. Com análises histomorfológicas dos tecidos ósseo e dentário e devido ao ambiente controlado, estudos em modelos animais fornecem informações valiosas e precisas, necessárias para a compreensão do impacto da hiperglicemia na movimentação ortodôntica.

Não obstante, resultados conflitantes têm sido reportados a respeito da influência da hiperglicemia na remodelação óssea. Esses conflitos podem ser resultado da grande variação nos protocolos adotados, o espécime de modelo animal (mimetizando o diabetes tipo 1 ou 2), o aparato ortodôntico utilizado, o tipo, quantidade e duração da força aplicada. Todas as variáveis listadas devem ser analisadas com prudência para conseguirmos compreender a grande gama de resultados publicados até hoje (Arita et al., 2016; Koletsi et al., 2020; Santamaria-Jr et al., 2020; Vicente et al., 2021).

Todos os estudos utilizaram uma mola de aço inoxidável ou de níquel-titânio fechada instalada entre o primeiro molar e os incisivos, utilizando diferentes forças todos tiveram como finalidade a mesialização do primeiro molar superior (Arita et al., 2016; Braga et al., 2011, Ferreira et al., 2018, Li et al., 2010; Moon et al., 2019; Plut et., 2015; Santamaria-Jr et al., 2020; Vicente et al., 2021; Villarino et al., 2011). A ativação do dispositivo foi feita por no mínimo 7 dias e no máximo por 19 dias, após esse período os ratos eram sacrificados e amostras eram recolhidas para análise. A diferença de forças utilizadas deve ser notada já

que estudos que empregaram forças menores, em torno de 10g, observaram movimentações menores do que estudos que utilizaram forças excessivas (Arita et al., 2016; Santamaria-Jr et al., 2020). De fato, trabalhos onde forças de 40g à 60g foram aplicadas mostraram movimentações mais expressivas em comparação àquelas obtidas em ratos não diabéticos. Alguns autores pressupõem que forças ortodônticas excessivas em um osso já fragilizado pela osteoporose justificaria a movimentação potencializada (Braga et al., 2011, Maia et al., 2014). Além da qualidade óssea, reações vasculares também poderiam exercer algum efeito no tecido, principalmente o periodontal. Como o processo de movimentação dentária requer a compressão e consequente isquemia do tecido oposto à força aplicada, microangiopatias, comuns à pacientes diabéticos, gerariam dificuldade de chegada de células inflamatórias como macrófagos e neutrófilos, juntamente com a menor nutrição, contribuindo para a potencialização da movimentação dentária, mas gerando dificuldades no remodelamento ósseo e regeneração dos ligamentos periodontais (Braga et al., 2011, Maia et al., 2014).

O desequilíbrio entre aposição óssea e reabsorção em diabéticos é um achado unânime nos trabalhos que se propuseram a realizar tal avaliação (Koletsi et al., 2020, Najeeb et al., 2017). A atividade osteoblástica atenuada e o aumento da apoptose dessas células ajuda a explicar a extensa perda óssea na área de furca e na distal do primeiro molar e a perda de osso de suporte. Alterações nos tecidos periodontais, visualizados pela ruptura e migração apical do epitélio juncional, aumento do número de células inflamatórias no tecido conjuntivo, perda de fibras do ligamento periodontal e reabsorção óssea mimetiza a doença periodontal vista em humanos e indica que, em tecidos sob ação da hiperglicemia a doença periodontal pode se instalar mais facilmente (Braga et al., 2011; Li et al., 2010; Maia et al., 2014).

Embora ratos com diabetes experimental mostraram uma reparação óssea mais lenta após a movimentação ortodôntica, é interessante notar que em um dos estudos mais longos, onde os animais foram eutanasiados após 19 dias da aplicação da força ortodôntica, os níveis de células inflamatórias, osteoblastos, osteoclastos e vasos neoformados se tornaram semelhantes aos dos ratos não diabéticos (Maia et al., 2014). Embora não tão longo, outro trabalho

que realizou a eutanásia de grupos de animais após 24 horas, 48 horas, 72 horas e finalmente 1 semana, também mostrou equiparação de alguns indicadores inflamatórios a longo prazo (Vicente et al., 2021).

Esses dados levam a crer que o microambiente hiperglicêmico pode comprometer a homeostasia tecidual e o remodelamento ósseo, efeitos que parecem que podem ser contornados com uma força ortodôntica bem aplicada e maior tempo de intervalo entre as ativações para correto reparo ósseo (Maia et al., 2014).

Tratamentos para controle do nível glicêmico, como a metformina e a insulina evitam as complicações mais comuns do diabetes e parecem exercer um impacto positivo na neoformação óssea também (Murray et al., 2019). Quando submetidos a tratamentos hipoglicemiantes os animais diabéticos mostraram padrões inflamatórios, vasculares e reparativos semelhantes aos ratos normoglicêmicos (Mena Laura et al., 2019; Sun et al., 2017)

Outra opção que tem se mostrado válida é a utilização da laserterapia. Mediante emissão de radiação não ionizante diversos efeitos biológicos podem ser alcançados, como a ação anti-inflamatória, angiogênese e síntese de matriz colágena. Em particular, a aceleração de regeneração óssea tem sido demonstrada durante o tratamento ortodôntico (Yamaguchi et al., 2010). Em ratos diabéticos tais padrões também têm sido observados. Menor resposta inflamatória, maior proliferação de células estromais, como osteoclastos e osteoblastos, maior angiogênese e melhor reorganização das fibras colágenas do ligamento periodontal após aplicação de forças ortodônticas foram vistas após a aplicação de LASER em ratos diabéticos e foram semelhantes às repostas teciduais vistas em animais normoglicêmicos (Gomes et al., 2017; Maia et al., 2014).

3 CONCLUSÃO

As considerações para o tratamento ortodôntico em pacientes diabéticos englobam conceitos já bem estabelecidos referentes ao tratamento odontológico de pacientes com desordens sistêmicas. No entanto, informações direcionadas à resposta dos tecidos periodontais e ósseos à aplicação de forças ortodônticas em pacientes diabéticos é escassa.

1 – Maturação óssea alterada com atraso na ossificação dos ossos carpais e menor densidade óssea são comuns em adolescentes com diabetes tipo 1. Apesar do início da puberdade aparentemente não ser influenciado pelo estado glicêmico, adolescentes diabéticos tendem a apresentar o pico de crescimento em idades mais precoces, resultando em uma altura final menor. Na análise cefalométrica, esses mesmos pacientes apresentam diminuição nas medidas lineares e em algumas angulares, especialmente nas representativas da relação entre maxila e mandíbula.

2 – Os resultados obtidos na literatura científica são baseados em estudos pré-clínicos conduzidos em animais. Assim sendo, não há informações suficientes em relação à influência da hiperglicemia em tratamentos ortodônticos de longa duração em seres humanos.

3 – Estudos conduzidos em modelos animais demonstram que a presença de hiperglicemia gera alterações inflamatórias mais proeminentes, com maior ativação osteoclástica e maior desorganização do tecido periodontal de suporte. Essas alterações, no entanto, foram observadas apenas a nível histológico, avaliações macroscópicas verificaram respostas teciduais semelhantes entre modelos diabéticos e não diabéticos. Já nas análises quantitativas de movimentação, maiores deslocamentos foram visualizados em modelos diabéticos.

4 – A importância da manutenção do controle glicêmico e de um periodonto saudável são indispensáveis para a preservação tanto da saúde geral quanto bucal e devem ser avaliadas antes e durante todo o tratamento odontológico proposto para o paciente.

Referências bibliográficas

- Al Mushayt A, Al Nwaiser A. Study of craniofacial morphology in children with juvenile diabetes. *Egyptian Orthodontic Journal*. 2005;28:43-51.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-553.
- Alqerban A. Levels of proinflammatory chemokines and advanced glycation end products in patients with type-2 diabetes mellitus undergoing fixed orthodontic treatment. *Angle Orthod*. 2021;91(1):105-110.
- Banyai D, Vegh D, Vegh A, Ujpal M, Payer M, Biczo Z, et al. Oral Health Status of Children Living with Type 1 Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(1):545.
- Braga SM, Taddei SR, Andrade I Jr, Queiroz-Junior CM, Garlet GP, Repeke CE, et al. Effect of diabetes on orthodontic tooth movement in a mouse model. *Eur J Oral Sci*. 2011;119:7-14.
- Cobas R, Rodacki M, Giacaglia L, Calliari L, Noronha R, Valerio C, et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2022.
- Costa LA, Canani LH, Lisbôa HR, Tres GS, Gross JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(3):252-255.
- El-Bialy T, Aboul-Azm SF, El-Sakhawy M. Study of craniofacial morphology and skeletal maturation in juvenile diabetics (Type I). *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2000;118(2):189-195.
- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137-188.
- Ferreira CL, Rocha VC, Silva Ursi WJ, De Marco AC, Santamaria Jr M, Santamaria MP, et al. Periodontal response to orthodontic tooth movement in diabetes-induced rats with or without periodontal disease. *J Periodontol*. 2018;89:341-350.

Gomes MF, Goulart MG, Giannasi LC, Hiraoka CM, Melo GFS, Sousa AGV, et al. Effects of the GaAlAs diode laser (780 nm) on the periodontal tissues during orthodontic tooth movement in diabetes rats: histomorphological and immunohistochemical analysis. *Lasers Med Sci.* 2017;32(7):1479-1487

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). IDF Diabetes atlas. 10 ed. 2021.

Koletsis D, Iliadi A, Papageorgiou SN, Konrad D, Eliades T. Evidence on the effect of uncontrolled diabetes mellitus on orthodontic tooth movement. A systematic review with meta-analyses in pre-clinical in- vivo research. *Arch Oral Biol.* 2020;115:104739.

Li X, Zhang L, Wang N, Feng X, Bi L. Periodontal ligament remodeling and alveolar bone resorption during orthodontic tooth movement in rats with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12:65-73.

Maia LG, Alves AV, Bastos TS, Moromizato LS, Lima-Verde IB, Ribeiro MA, et al. Histological analysis of the periodontal ligament and alveolar bone during dental movement in diabetic rats subjected to low-level laser therapy. *J Photochem Photobiol B.* 2014;135:65-74.

Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, Viñas M, López-López J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(5):e586-e594.

Mena Laura EE, Cestari TM, Almeida R, Pereira DS, Taga R, Garlet GP, et al. Metformin as an add-on to insulin improves periodontal response during orthodontic tooth movement in type 1 diabetic rats. *J Periodontol.* 2019;90(8):920-931.

Moon JS, Lee SY, Kim JH, Choi YH, Yang DW, Kang JH, et al. Synergistic alveolar bone resorption by diabetic advanced glycation end products and mechanical forces. *J Periodontol.* 2019;90(12):1457-1469.

Murray CE, Coleman CM. Impact of Diabetes Mellitus on Bone Health. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4873.

Najeeb S, Siddiqui F, Qasim SB, Khurshid Z, Zohaib S, Zafar MS. Influence of uncontrolled diabetes mellitus on periodontal tissues during orthodontic

tooth movement: a systematic review of animal studies. *Prog Orthod.* 2017;18(1):5.

Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL; IOF Bone and Diabetes Working Group. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):208-219.

Nascimento GG, Leite FRM, Vestergaard P, Scheutz F, López R. Does diabetes increase the risk of periodontitis? A systematic review and meta-regression analysis of longitudinal prospective studies. *Acta Diabetol.* 2018;55(7):653-667.

Parthasarathy LS, Khadilkar VV, Chiplonkar SA, Zulf Mughal M, Khadilkar AV. Bone status of Indian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Bone.* 2016;82:16-20.

Pititto B, Dias M, Moura F, Lamounier R, Calliari S, Bertoluci M. Metas no tratamento do diabetes. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes.* 2022.

Plut A, Sprogar Š, Drevenšek G, Hudoklin S, Zupan J, Marc J, et al. Bone remodeling during orthodontic tooth movement in rats with type 2 diabetes. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2015;148(6):1017-25.

Santamaria-Jr M, Bagne L, Zaniboni E, Santamaria MP, Jardini MAN, Felonato M, et al. Diabetes mellitus and periodontitis: Inflammatory response in orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res.* 2020;23:27-34.

Samartini DG, Rodrigues MOM, Santos CS. Uncontrolled diabetes mellitus: a current understanding of the mechanisms underlying the disease that affect orthodontic tooth movement. *RGO, Rev Gaúch Odontol.* 2021;69:e2021007

Sun J, Du J, Feng W, Lu B, Liu H, Guo J, et al. Histological evidence that metformin reverses the adverse effects of diabetes on orthodontic tooth movement in rats. *J Mol Histol.* 2017;48(2):73-81.

Vicente A, Bravo-González LA, Navarro JA, Buendía AJ, Camacho-Alonso F. Effects of diabetes on oxidative stress, periodontal ligament fiber orientation, and matrix metalloproteinase 8 and 9 expressions during orthodontic tooth movement. *Clin Oral Investig.* 2021;25(3):1383-1394.

Villarino ME, Lewicki M, Ubios AM. Bone response to orthodontic forces in diabetic Wistar rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2011;139(4 Suppl):S76-82.

Yamaguchi M, Hayashi M, Fujita S, Yoshida T, Utsunomiya T, Yamamoto H, et al. Low-energy laser irradiation facilitates the velocity of tooth movement and the expressions of matrix metalloproteinase-9, cathepsin K, and alpha(v) beta(3) integrin in rats. *Eur J Orthod*. 2010;32(2):131-9

ABSTRACT

The demand for improved dental esthetics has led a growing number of people to seek orthodontic treatment. This fact, associated with the increasing incidence of diabetes mellitus, has drawn attention in the possible impact of this metabolic disorder on orthodontic movement. Diabetes mellitus is a triggering factor for several complications that, in the long term, lead to tissue dysfunction and failure. Neurological, ocular, cardiovascular, renal and periodontal alterations are common in diabetic patients, as well as impairments in bone remodeling, which can result in low mineral density. In children, the hyperglycemic state appears to negatively affect bone growth. In adults, diabetes not only tends to affect bone resorption and neoformation but also seems to alter the amplitude of orthodontic movement. Bone and periodontal responses to orthodontic forces in an environment of glycemic imbalance have been the subject of several studies over the years. Thus, this work aims, through a literature review, to describe the possible impacts of hyperglycemia on bone and periodontal health during orthodontic treatment.

Keywords: Diabetes mellitus; Tooth movement, Orthodontic treatment, Bone resorption, Hyperglycemia