

Welma Emidio da Silva
Ismaela Maria Ferreira de Melo
Bruno José da Silva Bezerra
Luis Eduardo Santos Paz

DIABETES MELLITUS

EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA,
TRATAMENTO E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS



Rfb
Editora



DIABETES MELLITUS: EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA, TRATAMENTO E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

© 2022 Edição brasileira
by RFB Editora

© 2022 Texto
by Autor(es)

Todos os direitos reservados

RFB Editora

Home Page: www.rfbeditora.com

Email: adm@rfbeditora.com

WhatsApp: 91 98885-7730

CNPJ: 39.242.488/0001-07

Av. Augusto Montenegro, 4120 - Parque Verde, Belém - PA, 66635-110

Diagramação

Diogo Wothon Pereira da Silva

Design da capa

Pryscila Rosy Borges de Souza

Imagens da capa

www.canva.com

Revisão de texto

Os autores

Bibliotecária

Janaina Karina Alves Trigo Ramos

Produtor editorial

Nazareno Da Luz

<https://doi.org/10.46898/rfb.9786558892830>

Catálogo na publicação

Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

D536

Diabetes mellitus: epidemiologia, fisiopatologia, tratamento e perspectivas terapêuticas / Welma Emidio da Silva, Ismaela Maria Ferreira de Melo, Bruno José da Silva Bezerra, et al. – Belém: RFB, 2022.

Outro autor

Luis Eduardo Santos Paz

Livro em PDF

78 p.

ISBN: 978-65-5889-283-0

DOI: 10.46898/rfb.9786558892830

1. Diabetes. I. Silva, Welma Emidio da. II. Melo, Ismaela Maria Ferreira de. III. Bezerra, Bruno José da Silva. IV. Título.

CDD 616.462

Índice para catálogo sistemático

I. Diabetes

Welma Emidio da Silva¹
Ismaela Maria Ferreira de Melo²
Bruno José da Silva Bezerra³
Luis Eduardo Santos Paz⁴

DIABETES MELLITUS: EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA, TRATAMENTO E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

Edição 1

Belém-PA



2022

1 Universidade Federal Rural de Pernambuco. <http://orcid.org/0000-0003-1901-8940>. E-mail: welmaesilva@gmail.com.
2 Universidade Federal Rural de Pernambuco. <http://orcid.org/0000-0002-4150-1923>. E-mail: ismaelamelo@yahoo.com.br.
3 Universidade Federal de Pernambuco. <https://orcid.org/0000-0002-1445-7074>. E-mail: josebrunosb20@gmail.com.
4 Faculdade de Integração do Sertão. <https://orcid.org/0000-0001-7169-9654>. E-mail: eduardo_paz1@hotmail.com.



Todo o conteúdo apresentado neste livro, inclusive correção ortográfica e gramatical, é de responsabilidade do(s) autor(es).

Obra sob o selo *Creative Commons*-Atribuição 4.0 Internacional. Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original.

Conselho Editorial

Prof. Dr. Ednilson Sergio Ramalho de Souza - UFOPA (Editor-Chefe)

Prof. Dr. Laecio Nobre de Macedo-UFMA

Prof. Me. Darlan Tavares dos Santos-UFRJ

Prof. Dr. Rodolfo Maduro Almeida-UFOPA

Prof. Me. Francisco Pessoa de Paiva Júnior-IFMA

Prof.^a Dr.^a. Ana Angelica Mathias Macedo-IFMA

Prof. Me. Antonio Santana Sobrinho-IFCE

Prof.^a Dr.^a. Elizabeth Gomes Souza-UFPA

Prof. Me. Raphael Almeida Silva Soares-UNIVERSO-SG

Prof.^a. Dr.^a. Andréa Krystina Vinente Guimarães-UFOPA

Prof.^a. Ma. Luisa Helena Silva de Sousa-IFPA

Prof. Dr. Aldrin Vianna de Santana-UNIFAP

Prof. Me. Francisco Robson Alves da Silva-IFPA

Prof. Dr. Marcos Rogério Martins Costa-UnB

Prof. Me. Márcio Silveira Nascimento-IFAM

Prof.^a Dr.^a. Roberta Modesto Braga-UFPA

Prof. Me. Fernando Vieira da Cruz-Unicamp

Prof.^a Dr.^a. Neuma Teixeira dos Santos-UFRA

Prof. Me. Angel Pena Galvão-IFPA

Prof.^a. Dr.^a. Dayse Marinho Martins-IEMA

Prof.^a Ma. Antônia Edna Silva dos Santos-UEPA

Prof.^a. Dr.^a. Viviane Dal-Souto Frescura-UFSM

Prof. Dr. José Moraes Souto Filho-FIS

Prof.^a. Ma. Luzia Almeida Couto-IFMT

Prof. Dr. Carlos Erick Brito de Sousa-UFMA

Prof.^a. Ma. Ana Isabela Mafra-Univali

Prof. Me. Otávio Augusto de Moraes-UEMA

Prof. Dr. Antonio dos Santos Silva-UFPA

Prof.^a. Dr. Renata Cristina Lopes Andrade-FURG

Prof. Dr. Daniel Tarciso Martins Pereira-UFAM

Prof.^a. Dr.^a. Tiffany Prokopp Hautrive-Unopar

Prof.^a. Ma. Rayssa Feitoza Felix dos Santos-UFPE

Prof. Dr. Alfredo Cesar Antunes-UEPG

Prof. Dr. Vagne de Melo Oliveira-UFPE

Prof.^a. Dr.^a. Ilka Kassandra Pereira Belfort-Faculdade Laboro

Prof. Dr. Manoel dos Santos Costa-IEMA

Prof.^a. Dr.^a. Érima Maria de Amorim-UFPE

Prof. Me. Bruno Abilio da Silva Machado-FET

Prof.^a. Dr.^a. Laise de Holanda Cavalcanti Andrade-UFPE

Prof. Me. Saimon Lima de Britto-UFT

Prof. Dr. Orlando José de Almeida Filho-UFSJ

Prof.^a. Ma. Patrícia Pato dos Santos-UEMS



Prof.^a Dr.^a. Isabella Macário Ferro Cavalcanti-UFPE
Prof. Me. Alisson Junior dos Santos-UEMG
Prof. Dr. Fábio Lustosa Souza-IFMA
Prof. Me. Pedro Augusto Paula do Carmo-UNIP
Prof.^a. Dr.^a. Dayana Aparecida Marques de Oliveira Cruz-IFSP
Prof. Me. Alison Batista Vieira Silva Gouveia-UFG
Prof.^a. Dr.^a. Silvana Gonçalves Brito de Arruda-UFPE
Prof.^a. Dr.^a. Nairane da Silva Rosa-Leão-UFRPE
Prof.^a. Ma. Adriana Barni Truccolo-UERGS
Prof. Dr. Saulo Cerqueira de Aguiar Soares-UFPI
Prof. Me. Fernando Francisco Pereira-UEM
Prof.^a. Dr.^a. Cátia Rezende-UNIFEV
Prof.^a. Dr.^a. Katiane Pereira da Silva-UFRA
Prof. Dr. Antonio Thiago Madeira Beirão-UFRA
Prof.^a. Ma. Dayse Centurion da Silva-UEMS
Prof.^a Dr.^a. Welma Emidio da Silva-FIS
Prof.^a. Ma. Elisângela Garcia Santos Rodrigues-UFPB
Prof.^a. Dr.^a. Thalita Thyrza de Almeida Santa Rosa-Unimontes
Prof.^a. Dr.^a. Luci Mendes de Melo Bonini-FATEC Mogi das Cruzes
Prof.^a. Ma. Francisca Elidivânia de Farias Camboim-UNIFIP
Prof. Dr. Clézio dos Santos-UFRRJ
Prof.^a. Ma. Catiane Raquel Sousa Fernandes-UFPI
Prof.^a. Dr.^a. Raquel Silvano Almeida-Unespar
Prof.^a. Ma. Marta Sofia Inácio Catarino-IPBeja
Prof. Me. Ciro Carlos Antunes-Unimontes



Nossa missão é a difusão do conhecimento gerado no âmbito acadêmico por meio da organização e da publicação de livros científicos de fácil acesso, de baixo custo financeiro e de alta qualidade!

Nossa inspiração é acreditar que a ampla divulgação do conhecimento científico pode mudar para melhor o mundo em que vivemos!

Equipe RFB Editora



SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	9
CAPÍTULO 1	
INTRODUÇÃO	11
CAPÍTULO 2	
EPIDEMIOLOGIA.....	15
CAPÍTULO 3	
CLASSIFICAÇÃO E ETIOPATOGENIA.....	21
DIABETES TIPO I.....	23
DIABETES TIPO II.....	24
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL	26
OUTROS TIPOS DE DIABETES.....	27
CAPÍTULO 4	
DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO	33
DIAGNÓSTICO	35
PREVENÇÃO.....	37
CAPÍTULO 5	
REPERCUSSÕES CLÍNICAS	41
CAPÍTULO 6	
TRATAMENTO E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS	55
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
REFERÊNCIAS.....	61
ÍNDICE REMISSIVO.....	76



APRESENTAÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica complexa, que tem apresentado incidência e prevalência elevadas em todo o mundo. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam esta doença como uma das principais causas de morte em países desenvolvidos e subdesenvolvidos, representando um grave problema de saúde pública.

O número de pessoas acometidas pelo DM, bem como suas repercussões sobre a saúde da população (independente do sexo, faixa etária ou classe social), tem alcançado proporções alarmantes, chegando a ser considerada uma epidemia. Previsões realizadas quanto ao número de pessoas atingidas por esta patologia indicam aumento significativo para os próximos anos. Dessa forma, o conhecimento a cerca do DM e dos fatores de risco, são essenciais para a manutenção da saúde e para a prevenção das complicações em longo prazo. Neste contexto, estudos têm sido realizados com o objetivo de encontrar novas alternativas terapêuticas que venham a conter a doença ou evitar as repercussões clínicas da mesma.

Devido à relevância clínica do DM e a fim de somar esforços para conter sua propagação entre as populações, este livro foi dedicado a discutir e apresentar dados atuais sobre o diabetes, focando aspectos epidemiológicos, classificação, tratamento, fisiopatologia e repercussões clínicas.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença endócrino-metabólica caracterizada por uma hiperglicemia resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. Essa enfermidade apresenta elevada prevalência no mundo, sendo uma das principais causas de morbimortalidade e redução significativa da qualidade de vida das populações (SBD, 2016; CORRÊA et al., 2017). Dados divulgados pela Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) apontam para um aumento exponencial de casos em adultos entre 20 e 79 anos, podendo chegar a 700 milhões de casos até 2045, sendo esperado cerca de 49 milhões de novos casos (crescimento de 55%) nos países da América do Norte e do Sul (IDF, 2019).

De etiologia variada, que envolve fatores genéticos, biológicos e ambientais, o DM afeta pessoas de todas as idades, sexo, raça e nível social, configurando um grande problema de saúde pública (CORTÉS; WÄGNER, 2016; CORRÊA et al., 2017). De acordo com o IDF, são reconhecidos três tipos de diabetes: o tipo I ou autoimune (causado pela destruição das células beta do pâncreas), o tipo II (ocasionado pela resistência das células do corpo à insulina) e o gestacional (diabetes diagnosticado pela primeira vez na gravidez). O diabetes tipo II é responsável por cerca de 90% dos casos (IDF, 2019), sendo os altos índices associados a vários fatores de riscos ambientais e comportamentais, como tabagismo, obesidade, sedentarismo, dislipidemia e alimentação inadequada (PETERMANN et al., 2015; EVARISTO et al., 2021).

O estado hiperglicêmico crônico está associado ao desenvolvimento de uma série de complicações ao organismo, podendo causar disfunção e falência de vários órgãos, especialmente os olhos, vasos sanguíneos, nervos, cérebro, fígado e rins (GRIGOROV et al., 2014; COLE; FLOREZ, 2020). Estes dados são preocupantes, uma vez que estudos mostram que proporção significativa de pessoas com diabetes não sabem que são portadoras da doença, algumas vezes permanecendo não diagnosticadas até que se manifestem sinais de complicações (BRASIL, 2006, IDF, 2019).

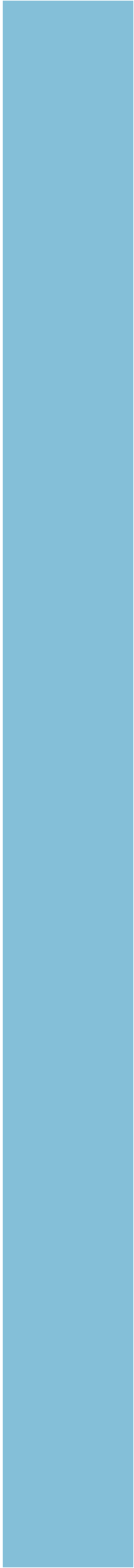
Nesse sentido, é importante que pessoas com fatores de risco sejam investigadas periodicamente para que o diagnóstico seja realizado o mais rápido possível e que a hiperglicemia seja controlada. No entanto, sabe-se que os fatores de risco e o controle glicêmico por si só não podem prever o desenvolvimento das complicações vasculares desse distúrbio, pois numerosos estudos demonstraram um forte componente genético para o diabetes e suas complicações (SCHMIDT, 2018). Assim, é importante que as causas profundas do diabetes sejam conhecidas, com o propósito de que melhores estratégias de prevenção e intervenções terapêuticas possam ser implantadas na população.

Este livro traz informações gerais atualizadas sobre o diabetes, baseadas em evidências e dados científicos mundiais, com o objetivo de popularizar o conhecimento a cerca deste distúrbio. Pois acreditamos que com o conhecimento da doença é possível que os indivíduos possam ter autonomia na prevenção e autocuidado nos diferentes níveis de complexidade, buscando melhoria na qualidade de vida.



CAPÍTULO 2

EPIDEMIOLOGIA

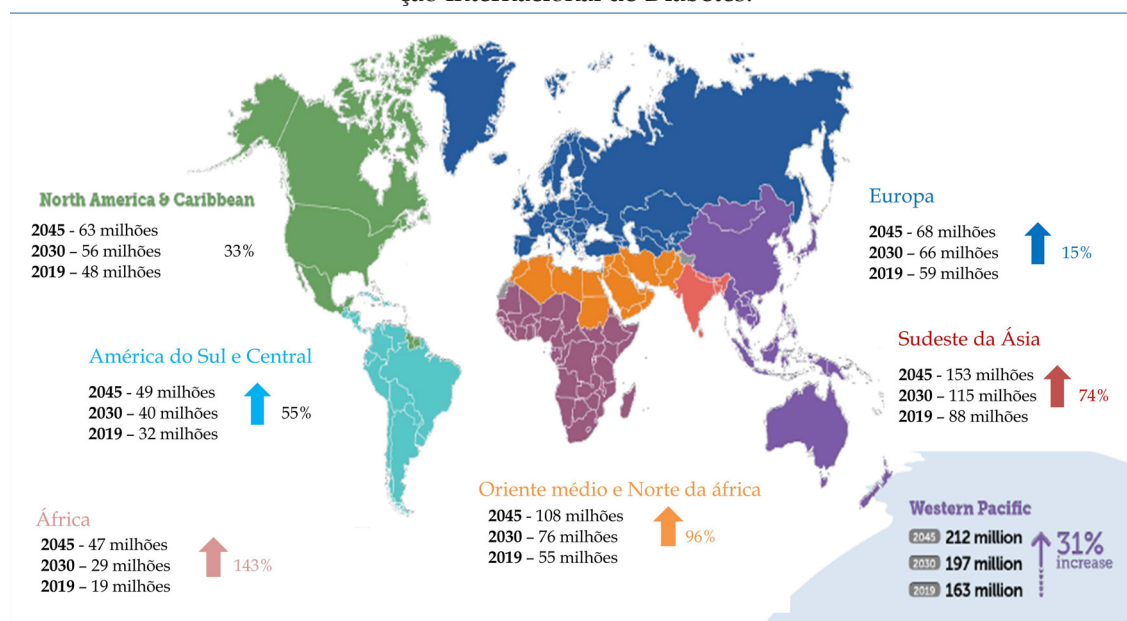


As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são as principais causas de morbimortalidade no mundo, além de ocasionarem mortes prematuras e incapacidades, afetando intensamente a qualidade de vida das pessoas (WHO, 2018). O DM se insere entre as DCNT como um dos principais problemas de saúde pública, causando consequências humanas, sociais e econômicas devastadoras. Dados na literatura mostram que o grande impacto econômico ocorre principalmente nos serviços de saúde, como consequência dos crescentes custos no tratamento da doença e, sobretudo, das complicações como os problemas cardiovasculares, a diálise por insuficiência renal crônica e as cirurgias para amputações de membros inferiores (BRASIL, 2006).

Estudos apontam que o DM apresenta crescimento exponencial em todo o mundo, com os piores indicadores nos países em desenvolvimento. Projeções da IDF apontam para um aumento de 146% de casos entre pessoas de 20-79 anos nos países Sul Africanos e 15% na Europa até o ano de 2045 (Fig. 1). Esses dados também apontam que as disparidades ocorrem entre moradores de áreas rural e urbana, sendo esta última a mais afetada (IDF, 2019). Em 2021, verificou-se que há mais pessoas com diabetes vivendo em áreas urbanas que nas áreas rurais, e a previsão é que o número de diabéticos em áreas urbanas aumentem exponencialmente nas próximas duas décadas.

É importante ressaltar que estudos têm mostrado que áreas menos privilegiadas economicamente têm piores condições de saúde quando comparadas com áreas mais privilegiadas, tanto entre os países quanto dentro de um mesmo país, revelando a desigualdade da distribuição geográfica das doenças. Sabe-se que piores condições socioeconômicas estão associadas a comportamentos não saudáveis, à falta de conhecimento sobre o autocuidado, as barreiras a uma alimentação saudável, e a pior qualidade da assistência médica, o que interfere diretamente nos resultados do controle dessas doenças e maior incidência de complicações, o que poderia explicar a maior ocorrência de DM nessas áreas (GRINTSOVA; MAIER; MIELCK, 2014; HÖFELMANN et al., 2018; LAI et al., 2019; DURFEY et al., 2019; GOMES et al., 2021). Além disso, um estudo prospectivo realizado com 512.869 adultos de 30 a 79 anos de 10 regiões (cinco rurais e cinco urbanas) na China, verificaram que apesar do diabetes ser mais comum nas áreas urbanas, existe uma maior mortalidade associada à doença em pessoas de áreas rurais (BRAGG et al., 2017), o que mostra a importância do acesso aos serviços de saúde sobre o prognóstico da doença.

Figura 1 - Número de pessoas (20-79 anos) com diabetes em todo o mundo e por região da Federação Internacional de Diabetes.



Fonte: Adaptado de IDF (2019).

No Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), atualmente existem mais de 13 milhões de pessoas vivendo com a doença, o que representa mais de 6,9% da população nacional (DO MONTE et al., 2021). Como a subnotificação é um problema mundial, a IDF estima que o Brasil tenha em torno de 16,8 milhões de pessoas portadoras de DM, o que coloca o país entre os quatro primeiros em relação à prevalência dessa doença a nível mundial (IDF, 2013).

Dados epidemiológicos apontam disparidades na prevalência do DM e gravidade das complicações da doença na população brasileira, quando se considera regiões, estados, grau de escolaridade, idade, cor/raça e sexo (ISER et al., 2015). Além disso, estudos recentes apontam que, considerando os critérios da Associação Americana de Diabetes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2020), 18,5% dos adultos brasileiros apresentam pré-diabetes e hiperglicemia intermediária, verificando-se gradiente de aumento das prevalências na população de mais idade (chegando a ser quatro vezes maior nos idosos), com menor grau de escolaridade, negros e com presença de fatores de risco como hipertensão arterial, obesidade, circunferência abdominal elevada e baixo colesterol HDL (ISER et al., 2021).

Uma possível explicação para tais dados é o fator cultural das mulheres procurarem mais assistência médica que os homens, que dedicam maior tempo ao trabalho e são mais negligentes quanto aos cuidados com a saúde (TEIXEIRA, 2016; COBO; CRUZ; DICK, 2021). Quanto à escolaridade, está bem estabelecido na literatura

tura que o nível de escolaridade é diretamente proporcional à busca de informações e práticas de autocuidados (TANQUEIRO, 2013; LIBARINO, 2020; BREVIDELLI et al., 2021), fazendo com que pessoas com menor nível de escolaridade tenham maior tendência ao desenvolvimento da doença.

Apesar de crianças e adolescentes poderem desenvolver DM tipo 2, esta doença é mais prevalente nos mais velhos, pois à medida que o indivíduo envelhece o pâncreas reduz seu potencial de funcionamento, resultando na diminuição da produção de insulina (DEFRONZO, 1981; IHM et al., 2006, 2007). Soma-se ainda a inatividade física e a presença de comorbidades, como hipertensão arterial, que são comuns na população idosa (GARCIA; FISHER; POLL, 2016).

Há marcantes diferenças no predomínio do DM entre diversos países e grupos étnicos. As diferenças nas prevalências segundo raça/cor pode estar relacionado a questões genéticas e características fisiológicas dos glóbulos vermelhos (ISER et al., 2021). Estudos com diferentes populações também têm verificado maiores níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) na população de cor preta quando comparada à branca, mesmo após controle para outros fatores como idade, acesso aos serviços de saúde e nível socioeconômico (HERMAN; COHEN, 2012; HIRD et al., 2016). Quanto às discrepâncias geográficas na notificação de DM, este fato poderia estar relacionado ao melhor acesso ao diagnóstico e aos cuidados em saúde em determinadas regiões, estados e cidades (MALTA et al., 2015). Além disso, também existem lacunas na quantificação e análise de dados, bem como situações favoráveis a alguns fatores de risco, em regiões e municípios com baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (WHO, 2010; SILVA et al., 2015; MUZY et al., 2021).

É importante ressaltar que é difícil conhecer a incidência de DM tipo 2 (DMT 2) em grandes populações, pois isso requer estudos durante alguns anos, com medições periódicas de glicemia. Assim, os estudos de incidência são geralmente restritos ao DM tipo 1 (DMT 1), pois suas manifestações iniciais tendem a ser bem características. Além disso, o DM dificilmente é citado nas declarações de óbito pelo fato de serem suas complicações, particularmente as cardiovasculares e cerebrovasculares, serem as causas da morte do indivíduo (SBD, 2016).

Pesquisas realizadas no banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS) revelam que no período de 2010 a 2020 o maior número de hospitalizações relacionadas ao DM ocorreu nas regiões

sudeste, nordeste, sul, norte e centro-oeste, respectivamente. As regiões sul e nordeste do Brasil foram as que apresentaram maior prevalência de amputações de membros inferiores em decorrência dessa enfermidade (DA SILVA et al., 2021). E, apesar da prevalência de internações serem maior entre homens e idosos, as mulheres e os idosos são os que mais vão a óbito (ISER et al., 2021; RIBEIRO; DA SILVA GRIGÓRIO; PINTO, 2021).

Tais dados indicam a necessidade de promoção precoce de rastreamento, diagnóstico e tratamento. Além disso, medidas de promoção da saúde e prevenção do DM precisam ser priorizadas, especialmente entre os grupos considerados de risco ou com fatores de risco.



CAPÍTULO 3

CLASSIFICAÇÃO E ETIOPATOGENIA

A característica comum definidora do DM é a hiperglicemia. No entanto, a etiologia, os mecanismos patogênicos e os parâmetros clínicos permitem distinguir tipos diferentes de diabetes (Tab. 1). Vários sistemas de classificação foram utilizados ao longo da história para distinguir tipos de DM, mas ao passo que avanços no conhecimento das vias fisiopatológicas e formas de tratamento emergem, as classificações são revisadas e atualizadas. Isso ocorre porque avanços tecnológicos mostram que muitas pessoas não se enquadram em nenhuma categoria.

Tabela 1 - Sumarização sobre a caracterização dos tipos de diabetes.

Tipo de Diabetes	Prevalência	Etiopatogenia	Idade
DMT 1	5-10% (do total de DM)	Destruição das células β	Principalmente na infância e na adolescência
DMT 2	90-95% (do total de DM)	Multifatorial	Principalmente em adultos
DMG	2,4 - 7,2% (do total de gestações)	Multifatorial	Exclusivamente na gestação
Outros Tipos	1-2 (do total de DM)	Multifatorial	Variada

DM- Diabetes *mellitus*. DMT 1- Diabetes *mellitus* tipo 1. DMT 2- Diabetes *mellitus* tipo 2. DMG- Diabetes *mellitus* gestacional.

Fonte: Com base em SBD (2019).

Apesar de ainda haver lacunas nos fatores causais e fisiopatológicos do DM, os sistemas de classificação são formulados com o objetivo de orientar as decisões de cuidados clínicos, estimular a pesquisa em etiopatologia e fornecer uma base para estudos epidemiológicos. A Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization*, WHO) ainda acrescenta que, com o nível de conhecimento e recursos disponíveis na maioria dos países, a classificação precisa ser viável de implementar em diferentes configurações em todo o mundo (WHO, 2019).

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes distinguem o DM em quatro categorias básicas: o diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT 1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT 2), diabetes gestacional (DMG) e outros tipos de DM (Tab. 1). O DMT 1, anteriormente conhecido como diabetes juvenil, compreende cerca de 10% do total de casos; o DMT 2, anteriormente conhecido como diabetes do adulto, compreende cerca de 90% do total de casos; o DMG, é uma condição em que a hiperglicemia é detectada

pela primeira vez durante a gravidez e não atende aos critérios de diagnóstico para o DM; outros tipos de DM, por sua vez, compreende todas as outras formas menos comuns dessa doença (BRASIL, 2006; SBD, 2019).

DIABETES TIPO I

Apesar da maioria dos casos diagnosticados de DM serem classificados como DMT 1 ou DMT 2, os mecanismos fisiopatológicos destas duas categorias são bem distintos. O desenvolvimento do DMT 1 incluem fatores genéticos e ambientais, sendo o segundo tipo de DM mais prevalente entre os diagnosticados com essa patologia (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013; RAMÍREZ et al., 2013).

Apesar de serem detectados em indivíduos de todas as faixas etárias, estudos epidemiológicos mostram maior incidência em crianças e adolescentes entre 0 e 14 anos (SANTOS et al., 2011; CRAIG et al., 2014). Além disso, as notificações desse tipo de diabetes tem aumentado nas últimas décadas, principalmente entre crianças menores de 5 anos, e que de acordo com a área geográfica, a incidência sofre acentuada variação (KARVONEN et al., 2000; SBD, 2019; IDF, 2021).

É importante ressaltar que nos países ou nas regiões em que existe carência de recursos médicos, os indivíduos com DMT 1 tendem a morrer precocemente por complicações metabólicas agudas, principalmente por falta de insulina, ou infecções (SBD, 2019). O Brasil é o terceiro país com maior número de crianças e adolescente com DMT 1, perdendo apenas para a Índia e os Estados Unidos da América (EUA) (IDF, 2021). As discrepâncias quanto ao número de notificações de casos e complicações são evidenciadas, inclusive, entre as diferentes regiões do País (ISER et al., 2015).

Sabe-se que o DMT 1 decorre da destruição das células β pancreáticas. A destruição dessas células acarreta deficiência completa na produção de insulina e, geralmente, é causada mediante ação de autoanticorpos (ATKINSON; EISENBARTH; MICHELS, 2014; CRAIG et al., 2014). Em menor proporção, a causa da destruição das células beta é desconhecida (idiopática), não sendo detectada a presença de autoanticorpos circulantes (SBD, 2019). Assim, a SBD subdivide o DM 1 em dois subtipos: **subtipo 1A** (forma mais frequente de DMT 1, e é confirmada pela positividade de um ou mais autoanticorpos, como os anticorpos anti-insulina, anti-decarboxilase do ácido glutâmico e anti-ilhota de Langerhans) e **subtipo 1B** (forma idiopática, onde não há detecção de autoanticorpos na circulação, podendo ser confundido com outras formas de DM) (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019).

Embora se saiba pouco sobre a fisiopatogênese do DMT 1, existem hipóteses para explicar o seu desenvolvimento. Uma das hipóteses mais aceitas é que autoantígenos sejam gerados pelo estresse da célula β pancreática. Esta teoria propõe que diversos fatores ambientais, como excesso de peso, rápido crescimento, infecções, deficiências nutricionais, microbiota intestinal, exposição precoce a alimentos com glúten e estresse psicológico, isolados ou em combinação, poderiam produzir exaustão e falência das células β pancreáticas (SBD, 2019).

No entanto, sabe-se que o desenvolvimento dessa enfermidade pode ocorrer de forma progressiva e rápida (principalmente em crianças e adolescentes) ou lenta (geralmente em adultos). Esse último tipo é conhecido por Doença Autoimune Latente em Adultos (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*, LADA) e, embora se assemelhe clinicamente ao DMT 1 autoimune, estima-se que 5-10% dos pacientes considerados como tendo DMT 2 foi erroneamente classificado pelo seu aparecimento tardio (BRASIL, 2006). Além disso, o DMT 1 tem sido associada ao antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen*, HLA) DR3, DR4, DQA e DQB, os quais participam da apresentação de antígenos (SEMZEZEM; OLIVEIRA, 2009).

A região do sistema HLA está localizada no complexo principal de histocompatibilidade (MHC), situado em uma região que se estende por 3.600 Kpb (kilo pares de bases) no braço curto do cromossomo 6 (p21.3), e constitui o principal locus de suscetibilidade para DM1A. Estudos têm mostrado que os *loci* DR e DQ são responsáveis por 40% a 50% do risco genético de desenvolver DM1A (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

É importante ressaltar que o processo de autodestruição das células β pancreáticas se inicia meses a anos antes do diagnóstico clínico da doença e, dependendo do tempo decorrido para o diagnóstico, cerca de 70 a 90% destas células já foram destruídas após os primeiros sintomas ocasionados pela hiperglicemia (VOLTARELLI et al., 2009).

DIABETES TIPO II

Assim como o DMT 1, o DMT 2 apresenta excesso de glicose no sangue. No entanto, a causa da hiperglicemia no DMT 2 é resultante de defeitos tanto na sensibilidade quanto na secreção da insulina, hormônio que auxilia no transporte intracelular da glicose. De início, a insulina é produzida, mas não consegue atuar corretamente nas células dos tecidos do corpo, o que faz com que as células β das ilhotas pancreáticas tentem compensar a falha metabólica com o aumento da produção insulínica. Com isso, as células β são levadas à exaustão progressiva e a produção

de insulina fica deficiente, podendo, com o tempo, deixar de ser produzida (REIS; VELHO, 2002; KAHN; COOPER; DEL PRATO, 2014; SKYLER et al., 2017).

O DMT 2 ocorre em cerca de 90% a 95% dos casos diagnosticados de DM, acometendo, principalmente, indivíduos adultos (geralmente a partir da quarta década de vida). No entanto, dados epidemiológicos têm mostrado ascensão exponencial desse tipo de diabetes em crianças em adolescentes. Seu desenvolvimento é complexo e envolve a influência de fatores genéticos e ambientais, isolados ou associados (RAO, 2015; SBD, 2016; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019).

Geneticamente, o DMT 2 apresenta origem monogênica ou poligênica, envolvendo dezenas de alelos diferentes. As **formas monogênicas** representam entre 5 a 10% dos casos e são caracterizadas por uma ou mais mutações em apenas um gene. Assim, o histórico familiar é um critério importante para o rastreamento do DMT 2 em assintomáticos. As **formas poligênicas**, por sua vez, são caracterizadas pela interação simultânea de mais de um gene em um mesmo indivíduo. Estes genes são transmitidos de forma não mendeliana e são expressos em diferentes tecidos (fígado, adipócitos, células β pancreáticas, musculatura esquelética, etc.), interferindo na homeostase glicídica (REIS; VELHO, 2002).

Avanços nos estudos de biologia molecular voltados à análise genética do DM, mostram que o DMT 2 pode ser herdado de forma autossômica dominante ou recessiva, sendo notificados também casos esporádicos na família. Também se sabe que diversos fatores não genéticos podem afetar a idade e a severidade do desencadeamento da hiperglicemia.

A identificação da relação genótipo x fenótipo permite uma compreensão mais aprofundada da etiologia do DM, ajudando a prever o curso clínico da doença, permitindo o oferecimento de um tratamento individualizado e mais adequado, além de aperfeiçoar o aconselhamento genético.

Quanto aos fatores ambientais, os hábitos alimentares, inatividade física e, conseqüentemente, a obesidade, destacam-se como os principais fatores de risco. Na maioria das vezes, a doença permanece assintomática ou oligossintomática por um longo período de tempo, até a aparição das complicações crônicas. Com menor frequência, indivíduos com DMT 2 apresentam sintomas clássicos de hiperglicemia como: poliúria, polidipsia, polifagia, emagrecimento inexplicado e cetoacidose dia-

bética. Raramente este último sintoma consiste na manifestação inicial do DMT 2 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013; SBD, 2019).

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

O Diabetes *Mellitus* Gestacional (DMG) configura-se na diminuição da tolerância à glicose, diagnosticada pela primeira vez durante o período gestacional, podendo ou não persistir após o parto. Sua prevalência varia na população mundial, segundo a área geográfica analisada, podendo variar de 3% a 25%. No Brasil, a prevalência varia de 2,4 a 7,2% das gestações e representam importante problema de saúde pública, uma vez que são relatadas diversas complicações, tanto maternas quanto fetais, decorrentes da hiperglicemia em gestantes (SACKS et al., 2012; REGI-NATTO et al., 2016; KERBER; MERELE, 2017; DENNEY; QUINN, 2018).

A literatura tem mostrado uma relação entre DMG e desfechos adversos a curto e longo prazo, tanto na mãe quanto no feto. Nas mães, os possíveis desfechos inclui desenvolvimento de DMT 2, pré-eclâmpsia, infecções do trato urinário (devido ao favorecimento da proliferação de microrganismos e redução da imunidade) e recorrência de DMG. Já para o conceito, os desfechos estão relacionados à macrosomia, baixo peso ao nascer, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, síndrome do desconforto respiratório, distorcia de membros, polidrâmnio, complicações metabólicas, problemas neurológicos e morte fetal (DO CÉU ALMEIDA *et al.*, 2017; OPAS, 2019).

A gestação é um período marcado por modificações no corpo da mulher, a fim de manter o conceito até seu desenvolvimento total. Neste período, várias alterações metabólicas são constatadas no organismo materno, uma vez que a mãe deve suprir não só os seus requerimentos metabólicos, mas também os do embrião/feto em desenvolvimento.

Uma das vias metabólicas mais afetadas na gestação é a da glicose, a qual passa por modificações para se adaptar ao período de desenvolvimento embrionário e fetal. Estas modificações são constatadas tanto na gestação quanto na lactação não apenas de humanos, mas de diversas espécies como animais de laboratório, ovinos, equinos bovinos e suínos (AFFONSOA et al., 2019).

Sabe-se ainda, que a gestação humana está associada a um estado de hiperinsulinemia e por um declínio progressivo na sensibilidade à insulina, o que cria uma

condição potencialmente diabetogênica. O estado hiperglicemiante está associado à supressão no transporte intracelular da glicose e de mecanismos contraregulatórios da hipoglicemia, bem como ao aumento de hormônios, tais como progesterona, lactogênio placentário, cortisol e prolactina, que contribuem para um aumento da resistência à insulina e, conseqüentemente, com o desenvolvimento de DMG (OPAS, 2016).

Nesse sentido, é importante que gestantes façam o teste de glicemia durante a gestação, pois já se sabe que quanto pior o descontrole glicêmico materno, piores poderão ser os resultados perinatais. Assim, o objetivo principal do tratamento do DMG é o controle da glicemia, a qual pode ser feita por medidas não farmacológicas (como dieta e atividade física) ou farmacológicas (como hipoglicemiantes orais e insulinoaterapia) (HOFF et al., 2015; OPAS, 2019; SBD, 2019).

Devido ao histórico das repercussões da hiperglicemia durante a organogênese, mulheres pré-diabéticas e diabéticas devem planejar a gestação para que os níveis glicêmicos sejam normalizados antes da concepção. Como a organogênese ocorre antes da sétima semana de gestação, a gravidez deve ocorrer quando a glicemia estiver bem controlada e, preferencialmente, com valores de HbA1c dentro da normalidade, caso contrário, devem ser desencorajadas a engravidar até que alcancem melhor controle glicêmico (LUDVIGSSON et al., 2018; SBD, 2019).

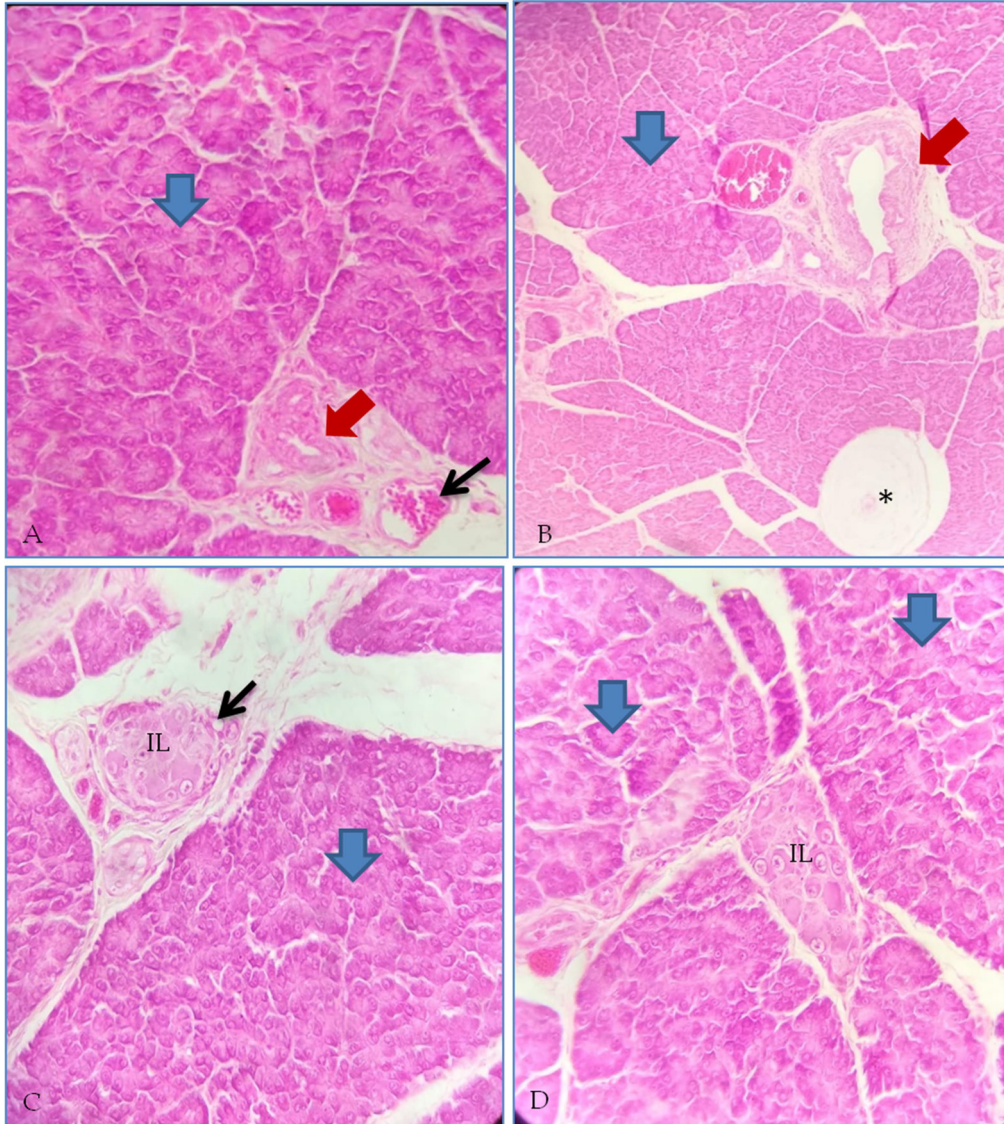
OUTROS TIPOS DE DIABETES

O pâncreas é uma glândula mista, sendo composta por uma parte exócrina e outra endócrina com produção e liberação de enzimas digestivas e hormônios glicorreguladores, respectivamente (DEFRONZO et al., 2015). Histologicamente são identificados pequenos agrupamentos de células secretoras no interior do pâncreas, as ilhotas de Langerhans, as quais se coram palidamente pela Hematoxilina e Eosina. Essas células formam o pâncreas endócrino e são constituídas por quatro tipos celulares: as células α , produtoras de glucagon; as células β , produtoras de insulina; as células δ , produtoras de somatostatina; e células PP, produtoras de polipeptídeo pancreático (GUPTA et al., 2007).

A figura 2 mostra um corte histológico de pâncreas de rato (*Rattus norvegicus albinus*), onde se pode identificar a parte exócrina do pâncreas (com os ácinos e

ductos) e ilhotas pancreáticas, além de terminações nervosas (Corpúsculo de Vater Pacini) e vasos sanguíneos.

Figura 2 - Micrografia mostrando a parte endócrina e exócrina do pâncreas de rato. Técnica de coloração: Hematoxilina e Eosina (H.E.)



Seta azul- ácinos pancreáticos (Imagens A, B, C e D). Seta vermelha- Ductos pancreáticos (Imagens A e B). Seta preta- vasos (Imagens A e C). IL- Ilhotas de Langerhans (Imagens C e D). Asterisco (*)- Corpúsculo de Pacini (Imagem B).

Fonte: Elaboração nossa (2022).

Sabe-se também que essas ilhotas podem sofrer alterações funcionais e morfológicas, decorrentes de vários fatores que podem ser químicos, físicos e biológicos. Assim, apesar da maioria dos casos de DM serem classificados dentro da categoria de DMT 1 ou DMT 2, existem outros tipos que são menos comuns e estão associados a outras doenças, pancreatômia ou com o uso de agentes químicos ou medicamentos (WHO, 2019).

Doenças como pancreatite, hepatite viral (principalmente a hepatite C viral crônica), fibrose cística, carcinoma pancreático e adenomas adrenais, são as principais patologias responsáveis pela indução do DM. Além disso, endocrinopatias, decorrentes de fatores intrínsecos e extrínsecos ao organismo, podem acarretar um aumento na secreção de hormônios contrarreguladores da ação da insulina (catecolaminas, hormônio de crescimento, cortisol e glucagon), provocando o desenvolvimento do DM nos indivíduos (SBD, 2015; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019).

Outros tipos de DM estão relacionados a disfunções das células β decorrentes de alterações gênicas, são as síndromes raras. O MODY (maturity-onset diabetes of the young) é um tipo monogênico, de herança autossômica dominante, e de apresentação clínica bastante variada (CAMPAGNOLO et al., 2004; URAKAMI, 2019). Por ser decorrente de defeitos em diferentes alelos, mais de 13 subtipos de MODY são identificados e, na maioria das vezes, são diagnosticados inicialmente como DMT 1 ou DMT 2 (FAJANS; BELL, 2011). Pacientes com DMT 1 requerem tratamento com insulina para sobrevivência e controle metabólico, enquanto aqueles com MODY geralmente não requerem tratamento com insulina a longo prazo. Portanto, é importante que testes genéticos sejam realizados no início da doença para se evitar um diagnóstico errado e, conseqüentemente, um tratamento inadequado (URAKAMI, 2019).

Outras formas monogênicas de DM são as decorrentes de mutações no DNA mitocondrial, que possui transmissão exclusivamente materna e envolve mecanismos como redução da produção de insulina, glicotoxicidade e resistência à insulina. O DM também pode estar associado a outras síndromes genéticas, como é o caso das Síndromes de Down, Turner e Prader Willi (SBD, 2015; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019).

Quanto aos agentes químicos, a literatura apresenta uma lista abrangente de diferentes elementos químicos, utilizados ou não como medicamentos, que estão comprovadamente associados a alterações no metabolismo da glicose. Os exemplos mais comuns são os glicocorticoides, o interferon α , a estreptozotocina e a aloxona (WHO, 2019).

Os **glicocorticoides** (GC) são hormônios esteroides sintetizados no córtex das glândulas adrenais que dentre as diversas funções desempenhadas no organismo, como mediação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, regulação do sistema imune e homeostasia cardiovascular, apresentam papel chave na regulação do metabolismo energético (NELSON; COX, 2018; CONCEIÇÃO; ABREU, 2021). Neste

sentido, diversos estudos têm observado a relação da hiperglicemia induzida por GC em pacientes, com ou sem histórico prévio de diabetes, verificando que estes agentes químicos têm ação diabetogênica como um dos seus efeitos adversos.

A literatura descreve que os GC podem induzir a hiperglicemia através de diversos mecanismos, tais como: aumentando da gliconeogênese hepática; diminuindo a captação de glicose pelos tecidos periféricos sensíveis à insulina; antagonizando a ação insulínica e; inibindo ou reduzindo a secreção de insulina pelas células β do pâncreas. Como resultado final, os GC agravam o controle metabólico de indivíduos diabéticos, sendo também responsáveis pela ocorrência de hiperglicemia em não diabéticos (PAREDES; RIBEIRO, 2014; KATSUYAMA et al., 2015). Dessa forma, a análise glicêmica nos indivíduos que iniciam tratamento com GC, torna-se indispensável (PAREDES; ALVES, 2016).

Interferon-alfa (INF- α) é uma glicoproteína de baixo peso molecular pertencente à família das citocinas, bastante conhecido por suas atividades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras, o qual vem sendo utilizado clinicamente para o tratamento de diversas enfermidades como as hepatites crônicas, leucemia e melanomas (KAWAZOE et al., 2012; TALPAZ et al., 2013; ROZATI et al., 2013). No entanto, diversos efeitos adversos têm sido descritos ao tratamento com INF- α , dentre os quais se destacam síndrome pseudo-gripal, alterações hematológicas, problemas cutâneos, alterações no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal, disfunções tireoidianas, doença de Addison e diabetes DMT 1 (RAISON et al., 2010; RAMÍREZ et al., 2013).

Estudos têm mostrado que o tratamento com IFN- α pode desencadear o DM pela indução de apoptose das células β . Além disso, esse fármaco tem sido relatado como importante interferente endócrino que atua em todo o sistema endócrino por meio de múltiplos mecanismos de ação, como causando impacto sobre a secreção ACTH, cortisol, hormônio do crescimento e dismetabolia glicídica (ANDRADE, 2012). A literatura realça a gravidade da perturbação metabólica causada pelo IFN- α , bem como seu difícil controle e aparente irreversibilidade após suspensão do tratamento, o que chama a atenção para a necessidade de estudos referente aos aspectos fisiopatológicos dos distúrbios autoimunes e metabólicos ocasionados por estes medicamentos (OSÓRIO et al., 2007; MOSEGUI et al., 2011.).

Estudos têm mostrado que o tratamento com IFN- α pode desencadear o DM pela indução de apoptose das células β . Além disso, esse fármaco tem sido relatado como importante interferente endócrino que atua em todo o sistema endócrino por meio de múltiplos mecanismos de ação (RAISON et al., 2010; ANDRADE, 2012). A

literatura realça a gravidade da perturbação metabólica causada pelo IFN- α , bem como seu difícil controle e aparente irreversibilidade após suspensão do tratamento, o que chama a atenção para a necessidade de estudos referente aos aspectos fisiopatológicos dos distúrbios autoimunes e metabólicos ocasionados por estes medicamentos (OSÓRIO et al., 2007).

A **estreptozotocina** (*Streptozotocin*, STZ) é uma glicosamina-nitrosureia ($C_8H_{15}N_3O_7$), derivada de uma espécie de bactéria gram-positiva pertencente ao gênero *Streptomyces*, a *Streptomyces achromogenes*. Quimicamente, ela se caracteriza como um composto químico hidrofílico, com ação antitumoral, antimicrobiana e diabetogênica, o que permite sua utilização para o desenvolvimento de experimental de DM em diversas espécies de mamíferos (SZKUDELSKI, 2001; SILVA et al., 2011).

A capacidade diabetogênica da STZ decorre da sua similaridade química com a molécula de glicose, o que permite que ela seja internalizada nas células β das ilhotas de Langerhans, via transportadores GLUT 2, causando toxicidade e lesão nestas células. Múltiplos estudos também revelam que sua ação diabetogênica parece envolver a alquilação do DNA (o que causa ação letal ao metabolismo celular), liberação de óxido nítrico, geração de radicais livres e, conseqüentemente, necrose celular. Além disso, a glicosilação e alquilação de proteínas são fatores que complementam a ação tóxica da droga (SZKUDELSKI, 2001; LENZEN, 2008; ISLAM; RUPESHKUMAR; REDDY, 2017).

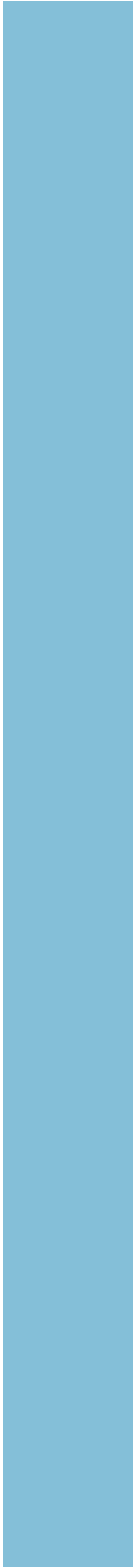
A **aloxana** ($C_4H_2N_2O_4$) é outro agente químico hidrolítico bastante utilizado na indução experimental do DMT (DA SILVA; NOGUEIRA, 2015). Assim como a STZ, ele é um análogo tóxico da glicose, que possui, comprovadamente, ação seletiva e destrutiva sobre as células β das ilhotas pancreáticas. No entanto, estudos mostram que a ação diabetogênica da aloxana se dá pela formação de radicais livres e interferência dos grupos sulfidrilas (SH) das proteínas citoplasmáticas (LENZEN, 2008; RADENKOVIC; STOJANOVIĆ; PROSTRAN, 2016).

Uma proteína muito importante na via de ação da aloxana nas células β , é a glicoquinase, enzima responsável por catalisar a fosforilação da glicose no pâncreas. Pois, ao entrar nas células através do transportador de glicose GLUT2, a aloxana reage com os grupos SH da glicoquinase, causando sua inativação e, conseqüentemente, a redução da oxidação da glicose e produção de ATP, o que suprime a secreção de insulina na célula (LENZEN, 2008). Ainda se tem evidências que essa droga atua na formação de radicais livres, peróxido de hidrogênio e dano no DNA das células produtoras de insulina, bem como exerce influência significativa sobre as células δ (LIMA et al., 2001; MAZZANTI et al., 2003).



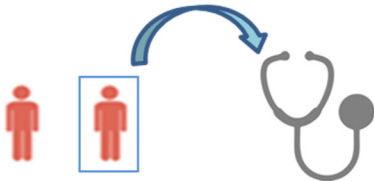
CAPÍTULO 4

DIAGNÓSTICO E PREVENÇÃO



O Atlas da Federação Internacional de Diabetes (IDF, 2019) mostrou que um em cada onze adultos de 20 a 79 anos vivem com diabetes, e cerca de 50% (cerca de 232 milhões) destes não sabem que possuem a doença. Também se sabe que 1 de cada 6 nascimentos é afetado pela hiperglicemia durante o período gestacional, fazendo com que 10% das despesas globais de saúde sejam gastos com o DM (Fig. 3).

Figura 3 - Estimativa global sobre o diabetes na população.

	1 em 11 adultos possui diabetes (463 milhões de pessoas)
	1 em 2 adultos com diabetes não são diagnosticados (232 milhões de pessoas)
	1 em 6 nascimentos afetados pela hiperglicemia na gestação
	10% dos despesas globais de saúde são com diabetes

Fonte: Adaptado do IDF, 2019.

Muitas vezes o DM permanece não diagnosticado até que os sinais clínicos de complicações sejam manifestados. Assim, é importante que testes de rastreamento sejam realizados em indivíduos assintomáticos que apresentem maior risco da doença. O quadro 1 mostra os fatores de risco e principais sintomas do DM.

Quadro 1 - Sintomas e fatores de risco para Diabetes Mellitus.

Sintomas	Poliúria, polidipsia, polifagia, perda involuntária de peso, fadiga, fraqueza, letargia, prurido cutâneo e vulvar, balanopostite, infecções de repetição, neuropatia, retinopatia ou doença cardiovascular aterosclerótica.
Fatores de risco	Sobrepeso, Idade >45 anos, obesidade central, antecedente familiar de diabetes, hipertensão arterial, HDL > 35 mg/dL e/ou triglicerídeos >150 mg/dl, história de macrossomia ou diabetes gestacional, síndrome de ovários policísticos, doença cardiovascular, cerebrovascular ou vascular periférica definida.

HDL - lipoproteína de alta densidade.

Fonte: Com base em American Diabetes Association (2019).

DIAGNÓSTICO

Na maioria dos casos o estado hiperglicêmico (pré-diabetes ou diabetes) é assintomático e o diagnóstico necessita ser realizado com base em exames laboratoriais. Os testes de glicemia de jejum, glicemia 2 horas após teste oral de tolerância a glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c) são os validados e recomendados para essa finalidade. Os valores adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes para cada um desses parâmetros são os mesmos da Associação Americana de Diabetes (Quadro 2).

Quadro 2 - Critérios laboratoriais adotados pela Sociedade Brasileira de Diabetes para análise da glicemia e diagnóstico do Diabetes 2019-2020.

Exame	Objetivo/método	Valores de referência	Diagnóstico
Glicose em jejum (mg/dL)	Medir o nível de glicose em sangue periférico, após jejum de 8 a 12 horas.	< 100	Normoglicemia
		≥ 100 e < 126	Pré-diabetes
		≥ 126	Diabetes estabelecido
TOTG (mg/dL)	Medir a glicose sanguínea em dois momentos: jejum (≥ 8 h), e após 2h de ingestão de líquido com quantidade conhecida (75g) de glicose.	< 140	Normoglicemia
		≥ 140 e < 200	Pré-diabetes
		≥ 200	Diabetes estabelecido
HbA1c (%)	Medir o índice glicêmico por períodos prolongados (3-4 meses) no organismo, através da hemoglobina glicada presente nos eritrócitos.	< 5,7	Normoglicemia
		≥ 5,7 e < 6,5	Pré-diabete
		≥ 6,5	Diabetes estabelecido

TOTG: teste oral de tolerância à glicose. HbA1c: Hemoglobina glicada.

Fonte: Com base em American Diabetes Association (2019).

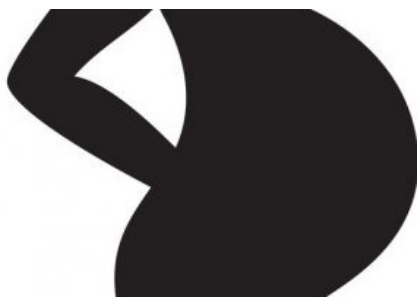
As glicemias são utilizadas para orientar o ajuste de dose da medicação empregada, uma vez que apontam os momentos no decorrer do dia em que ocorre falta ou excesso de sua ação. A HbA1c, por sua vez, permite avaliar o controle glicêmico em médio e em longo prazos, pois reflete os níveis glicêmicos dos últimos dois/três meses (NEVES et al., 2018).

Se os valores elevados forem detectados em pessoas assintomáticas, a confirmação do diagnóstico de DM requer repetição dos exames alterados. No entanto, nos indivíduos com sintomas clássicos de hiperglicemia, devem ser submetidos a dosagem de glicemia ao acaso e independente do jejum, pois caso seja constatada glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL, não há necessidade de confirmação por segunda análise (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2019; SBD, 2019).

Sabendo que uma porcentagem significativa dos casos de DM não é diagnosticada, torna-se importante que pessoas com fatores de risco realizem exames periódicos para análise da glicemia. Pois além do diagnóstico do DM permitir que o tratamento adequado seja realizado e que complicações não se instalem, ele conduz alterações nos aspectos social, cultural e ético do paciente (WHO, 2019).

É importante ressaltar que no sexo feminino, os valores são modificados na presença de gestação (Fig. 3).

Figura 3 - Valores diagnósticos de Diabetes Mellitus Gestacional



Primeiro trimestre	
DM pré-existente	≥ 126 mg/dL
DMG	≥ 92 mg/dL
TOTG 24-28 semanas de gestação	
Jejum (mínimo 8h)	≥ 92 mg/dL
Após 1h de sobrecarga	≥ 180 mg/dL
Após 1h de sobrecarga	≥ 153 mg/dL

DM: Diabetes Mellitus. DMG: Diabetes Mellitus Gestacional. TOTG: Teste Oral de Tolerância à Glicose. HbA1c: Hemoglobina Glicada.

Fonte: Com base em SBD (2019).

Em qualquer fase da gestação, o valor de corte para a glicemia de jejum é de 92 mg/dL e o DMG é diagnosticado com o nível glicêmico entre 92 e 126 mg/dL. Porém, toda gestante deve ser submetida ao TOTG entre 24 e 28 semanas de gestação, com coleta de glicose de jejum 1 e 2 horas após ingestão de 75 g de glicose, após jejum calórico de no mínimo de 8 horas (SBD, 2019). Assim, devido aos impactos que a hiperglicemia pode causar ao binômio materno-fetal, recomenda-se que as gestantes que tiverem o diagnóstico confirmado por exames laboratoriais, devem fazer parte das estratégias de atenção à saúde populacional de todos os países (OPAS, 2019).

PREVENÇÃO

Estudos têm revelado que a qualidade de vida (QV) de pacientes com DM é menor do que aqueles sem a doença (CORRÊA, 2017). Ainda considerando os altos índices de morbidade e mortalidade associados ao DM, a prevenção da doença e de suas complicações torna-se prioridade para a saúde pública.

Para isso, a população em geral necessita de um acompanhamento efetivo pelos órgãos de saúde para que a prevenção ocorra de forma primária (prevenção da doença), secundária (prevenção das complicações agudas e crônicas) e terciária (reabilitação das incapacidades produzidas pelas complicações) (BRASIL, 2006).

- **Prevenção Primária**

Na prevenção primária, busca-se proteger o indivíduo de desenvolver DM, principalmente do tipo 2. Esse tipo de prevenção envolve a abordagem educativa de pessoas sem a doença, que tenham ou não fatores de risco. Como o DMT 1 é uma doença ocasionada por fatores genéticos e cujos gatilhos ainda não são totalmente conhecidos, as medidas de prevenção para ela ainda não tem base racional que se possa aplicar a toda a população. As intervenções ainda são teóricas e dependem de estudos que as confirmem. As hipóteses mais aceitáveis consistem em estimular o aleitamento; evitar infecções na infância; intervenções nos mecanismos de criação dos neoautoantígenos e estresse das células β pancreáticas (FREDERIKSEN et al., 2013; REWERS; LUDVIGSSON, 2016).

Nesse sentido, novos estudos têm apostado na imunoterapia, técnica que se baseia na utilização de medicamentos que possam atuar no sistema imune, interferindo o ataque autoimune ao pâncreas. Um estudo publicado no periódico *The New England Journal of Medicine*, mostrou que o Teplizumabe (anticorpo monoclonal anti-CD-3) retardou a progressão para diabetes tipo 1 clínico em participantes de alto risco, mostrando que a prevenção ou atraso do surgimento do diabetes tipo 1 pode se tornar realidade em um futuro próximo (HEROLD, 2019).

No DMT 2, as medidas devem ser adotadas para que a doença não se estabeleça e as intervenções devem abranger as múltiplas anormalidades metabólicas, tais como obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, normalmente apresentadas pela maioria dos indivíduos. No entanto, o difícil controle metabólico deste tipo de diabetes requer o estudo de estratégias para a sua prevenção primária. Pois, além da prevenção do surgimento do diabetes, as intervenções precisam ajudar a evitar suas complicações (SARTORELLI; FRANCO; CARDOSO, 2006; SBD, 2019).

Evidências científicas têm mostrado que a prevenção primária do DMT 2 pode ser realizada com algumas intervenções no estilo de vida, tais como a prática regular de exercício físico, controle do peso corporal, dieta saudável, consumo moderado de álcool e não fumar. Estas intervenções têm sido associadas tanto a um menor risco de desenvolver o DMT 2 quanto na melhora da qualidade e expectativa de vida (SARTORELLI; FRANCO; CARDOSO, 2006; DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP et al., 2009).

É importante ressaltar que a implementação de mudanças no estilo de vida da população é uma tarefa desafiadora, mas imprescindível. A educação permanente em saúde surge neste contexto como estratégia fundamental ao combate ao DM, uma vez que objetiva provocar mudança de atitudes e/ou comportamento, através do fomento de ações que ampliem o conhecimento em torno da doença, qualifique a atenção e a gestão em saúde, e produza impacto positivo sobre a saúde individual e coletiva da população (CORGOZINHO et al., 2020).

O uso de agentes farmacológicos, como metformina, inibidores da α -glicosidase, orlistate, tiazolidinedionas e agonistas do receptor de peptídico semelhante a glucagon (*Glucagon-like peptide-1*, GLP-1), também tem se mostrado uma medida eficiente para a diminuição da incidência de DM (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017). Porém, a terapia medicamentosa deve ser realizada com acompanhamento médico especializado, além de apresentar custo elevado e ser capaz de gerar efeitos colaterais diversos (CODOGNO; FERNANDES; MONTEIRO, 2012).

- **Prevenção Secundária**

A prevenção secundária se baseia nos cuidados pra evitar a piora do quadro da doença. Nesse caso, a doença já está instalada, podendo ser diagnosticada e tratada. É importante que haja uma detecção de casos e um tratamento precoce (BRASIL, 2013a). Para isso, o rastreio populacional, principalmente em pessoas com fatores de riscos para a doença, torna-se importante uma vez que a doença apresenta fase pré-sintomática tratável e existem testes de rastreio eficazes.

Ações educativas sobre a doença é um dos pilares da prevenção secundária. Seu objetivo é passar à população conhecimento acerca da fisiopatologia, tipos, formas de tratamento, objetivo do tratamento e importância do controle glicêmico. Pois estratégias facilitadoras de educação popular em saúde aumentam o conhecimento geral sobre a doença e melhoram o autogerenciamento do autocuidado. Intervenções farmacológicas também são medidas importantes nesse tipo de prevenção, pois estudos mostram a eficácia da farmacoterapia, associada a uma dieta balanceada e realização de exercícios físicos (SBD, 2019; ROCHA; VANDERLEY; DOS SANTOS, 2020).

- **Prevenção terciária**

A prevenção terciária está voltada à prevenção da morbimortalidade, com reabilitação e tratamento adequado da doença já estabelecida e diagnosticada. Este nível de prevenção atua através da reabilitação e reinserção social dos doentes e na qualidade da prestação dos cuidados à pessoa com diabetes, com a minimização das complicações da doença (CARVALHEIRO et al., 2007). Uma das complicações

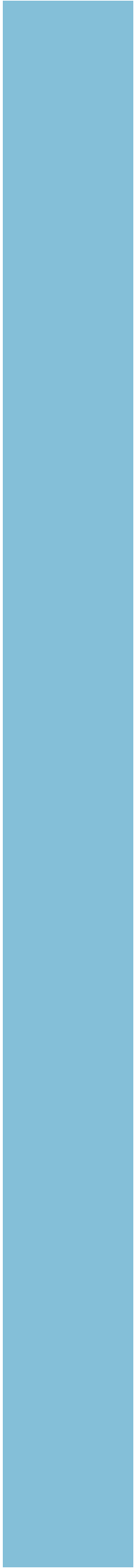
mais comum em pessoas com diabetes não controlado é o “pé diabético”, condição clínica caracterizada por alterações vasculares periféricas que levam a ulcerações e infecções nas extremidades dos membros inferiores. Essas ulcerações são de difícil cicatrização e, quando não tratadas, podem levar à amputação, parcial ou total, de membros. Assim, os pacientes precisam ter acompanhamento multiprofissional para que os cuidados necessários sejam realizados e que complicações sejam prevenidas (BARROS et al., 2012; CUBAS et al., 2013).

Vale ressaltar que a finalidade da linha de cuidado do DM é fortalecer e qualificar a atenção à pessoa com esta doença por meio da integralidade e da longitudinalidade do cuidado, em todos os pontos de atenção. Apesar de em geral as linhas de cuidado ainda serem organizadas por doenças, é essencial que a equipe avalie seu paciente integralmente, já que geralmente o DM está associado a outros fatores de risco/doenças, o que torna fundamental garantir o acesso e o cuidado longitudinal para a pessoa independente de qual problema ela possui (NEVES et al., 2018).



CAPÍTULO 5

REPERCUSSÕES CLÍNICAS



No DM, o não controle glicêmico acarreta alterações fisiológicas e metabólicas significativas, levando ao agravamento do quadro clínico com complicações agudas e crônicas. Essas complicações estão associadas à perda de anos de vida saudável e a alta morbimortalidade, acarretando altos custos aos sistemas de saúde. As principais complicações agudas incluem a hipoglicemia, o estado hiperglicêmico hiperosmolar e a cetoacidose diabética. Já as crônicas incluem a retinopatia, nefropatia, cardiopatia isquêmica, neuropatias, doença cerebrovascular e vascular periférica. As degenerativas mais frequentes são o infarto agudo do miocárdio, a arteriopatia periférica, o acidente vascular cerebral e a microangiopatia (NEVES et al., 2018; WHO, 2019; MUZY et al., 2021).

- **Hipoglicemia**

A hipoglicemia é uma complicação aguda do diabetes que se caracteriza por uma queda das taxas de glicose no sangue (< 70 mg/dL). Esse quadro pode ser assintomático ou sintomático, sendo, na maioria das vezes, relacionado à terapêutica por antidiabéticos orais ou à insulinoterapia (CRYER et al., 2009; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017; MAMADE et al., 2021).

Normalmente, os sintomas clínicos ocorrem quando a glicose plasmática é menor de 60 mg/dl a 50 mg/dl, podendo, no entanto, esse limiar ser mais alto (pacientes com médias de glicemias elevadas) ou mais baixo (pacientes que fazem tratamento intensivo e/ou estão acostumados a glicemias mais baixas) (BRASIL, 2013a). Além disso, o grau da sintomatologia varia com o limiar glicêmico e da ação contrarreguladora deflagrada. Assim, os sintomas podem ser classificados em: a) **neurogênicos**, os quais são causados pela resposta autonômica e incluem sintomas adrenérgicos (palpitação, tremor, ansiedade) e colinérgicos (sudorese, fome, parestesias); b) **neuroglicopênicos**, causados pela baixa concentração de glicose no SNC e incluem sintomas como irritabilidade, confusão mental, dificuldade de raciocínio e de fala, ataxia, parestesias, convulsão, coma, parestesias e morte (NERY et al., 2008).

A grande maioria das hipoglicemias é leve e facilmente tratável. Porém, quando o quadro hiperglicêmico é ignorado, tratado de forma inadequada ou quando a secreção de hormônios contrarreguladores é deficiente, a hipoglicemia pode ser grave e fatal para o paciente, o que mostra que esforços devem ser feitos para prevenir hipoglicemias graves ou tratá-las precocemente (BRASIL, 2013a). Apesar da evolução no tratamento do diabetes, as hipoglicemias são um dos principais responsáveis por internamentos e complicações por quedas e acidentes de viação, principalmente em pacientes que utilizam insulina ou sulfonilureias (CRYER et al., 2009).

Assim, a hipoglicemia é considerada um fator limitante no tratamento do DM. Esse quadro impede que os pacientes atinjam valores glicêmicos próximos do normal, tornando o diabetes uma doença habitualmente controlável, mas de difícil obtenção dos objetivos desejados (normalização da glicemia com uma terapêutica antidiabética segura) (MAMADE et al., 2021).

- **Hiperglicemia hiperosmolar (HH)**

O estado de hiperglicemia hiperosmolar é uma complicação aguda, característica do DMT 2 ou não insulino dependentes. Esta condição está associada ao mau controle do estado hiperglicêmico, configurando uma das complicações mais sérias do DM (SOLLA et al., 2015).

A descompensação diabética hiperosmolar (DDH) se dá quando o diabético atinge altos níveis de glicose no sangue, o que leva a pessoa a expelir um alto volume de urina e, conseqüentemente, ter uma desidratação grave. Assim, o sangue da fica altamente concentrado (hiperosmolar), podendo causar danos graves ao organismo. Essa condição é responsável por uma taxa de mortalidade muito significativa entre os diabéticos, sendo os idosos (debilitados, cronicamente doentes ou institucionalizados) os indivíduos de maiores riscos (FOSS-FREITAS; FOSS, 2003).

O quadro clínico da HH é caracterizado por hiperglicemia, desidratação grave, hiperosmolaridade acentuadas, com envolvimento, em grau variável, do sistema nervoso central. Entre seus fatores desencadeantes está a suspensão inadequada dos medicamentos antidiabéticos, uso de hormônios contrarregulatórios de insulina, infecções ou doenças que causam estresse no organismo. Após o diagnóstico, os pacientes com HH devem ser encaminhados para manejo em emergência (BRASIL, 2013a).

- **Cetoacidose diabética (CD)**

A CD é uma complicação aguda grave que ocorre principalmente em pacientes com DMT 1, sendo uma das primeiras manifestações clínicas da doença e principal causa de morbimortalidade em crianças e adolescentes com este tipo de diabetes. Apesar de também poder ocorrer durante a evolução do DMT2, o paciente que mantém uma reserva pancreática de insulina, raramente desenvolve essa complicação (BRASIL, 2013a; SBD, 2019).

Apesar de não haver conceito estabelecido para a CD, sabe-se que ela está presente quando existe uma acidose metabólica com um pH abaixo de 7,3 ou nível plasmático de bicarbonato abaixo de 15 mEq/dl, com aumento inapropriado na concentração de corpos cetônicos no sangue e na urina (COLLETT-SOLBERG,

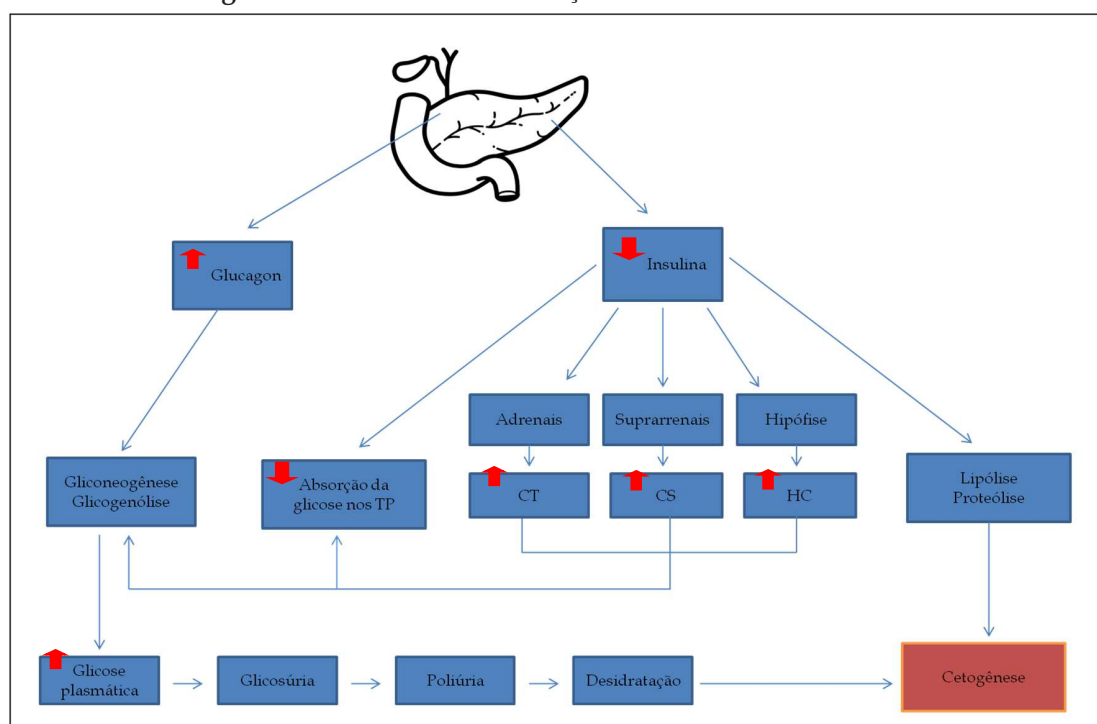
2001). De acordo com o pH, a Sociedade Internacional de Diabetes Pediátrica e Adolescente (*International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes*, ISPAD) classifica a CD em leve (abaixo de 7,3), moderada (abaixo de 7,2) ou severa (abaixo de 7,1) (LANGE et al., 2014; WOLFSDORF et al., 2014; DE FERRAN; PAIVA, 2017).

Fisiopatologicamente, a CD é decorrente da redução das concentrações circulantes de insulina, a qual pode ser resultante de estresse ou infecções. Este quadro pode ocorrer de forma relativa ou absoluta, estando associado à liberação de hormônios contrarreguladores da insulina, como o glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônios de crescimento (BOAG, 2012; BRASIL, 2013a).

Com isso, o organismo os tecidos periféricos, como adiposo e músculos, reduzem a captação de glicose, uma vez que o transporte de glicose para dentro dos tecidos periféricos depende de insulina; também há um aumento considerável na produção hepática e renal de glicose, em função da gliconeogênese e da glicogenólise nesses órgãos; os níveis plasmáticos de glicose aumentam; e o organismo começa a metabolizar triglicerídios e aminoácidos, no lugar de glicose, para produzir energia. Assim, as concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres e glicerol aumentam em decorrência da lipólise e proteólise não controlada, o que resultará na formação de corpos cetônicos (ácido acetoacético e ácido beta hidroxibutírico), causando acidose metabólica (SBD, 2019; WOLFRAN; OYAFUSO; OSAKI, 2019).

A hiperglicemia plasmática causa redução da filtração renal e perda excessiva de água e de eletrólitos. Assim, o paciente apresenta um quadro de poliúria (produção excessiva de urina), glicosúria (eliminação excessiva de glicose na urina), bem como excreção urinária de cetonas e diversos eletrólitos, como sódio, potássio, cálcio e fosfato. A perda excessiva de eletrólitos pode causar complicações severas ao organismo e, até mesmo, ser fatal ao paciente. Assim, é importante que o paciente seja monitorado e os íons sejam repostos adequadamente. A eliminação excessiva de água, por sua vez, pode causar um quadro avançado de desidratação, o que repercute no aumento da acidose (FOSS-FREITA; FOSS, 2003; BRASIL, 2013a; NELSON; COUTO, 2015).

A figura 4 resume esquematicamente os efeitos da redução da insulina no mecanismo de formação da cetoacidose metabólica em pacientes diabéticos.

Figura 4 - Mecanismo de formação da cetoacidose metabólica.

CT- catecolaminas. CS- cortisol. HC- hormônio do crescimento. Seta para cima (↑) - aumento. Seta para baixo (↓) - redução.

Fonte: Elaboração nossa (2022).

• Retinopatia diabética

A retinopatia diabética (RD) é uma das complicações mais comuns do diabetes, especialmente nos pacientes com muito tempo de doença e com mau controle glicêmico (SBD, 2019). Ela é caracterizada por um conjunto de alterações estruturais nos vasos da retina, região do olho responsável pela formação das imagens enviadas ao cérebro, sendo considerada a principal causa de perda de visão em pacientes diabéticos em idade produtiva (MEDINA; MUÑOZ, 2011).

Essa enfermidade pode afetar tanto pacientes com DMT 1, quanto com DMT 2. Neste sentido, estudos têm demonstrado que quase todos os pacientes com DMT 1 (cerca de 99%) e mais da metade (cerca de 60%) com DMT 2, têm algum grau de retinopatia após vinte anos dessa enfermidade (ROBINSON et al., 2012). Desta forma, é importante que os pacientes com DM tenham suas retinas avaliadas periodicamente através de exames específicos, uma vez que, na maioria dos diabéticos, a cegueira pode ser prevenida se a retinopatia for detectada precocemente e o tratamento adequado for realizado (FERREIRA; NUNES, 2019; PEREIRA et al., 2020).

De acordo com a fase de desenvolvimento da doença, a RD pode ser classificada em dois tipos: a retinopatia diabética não proliferativa (RDNP), prevalente em

90% dos casos, e a retinopatia diabética proliferativa (RDP), prevalente em 10% dos casos (NEHEMY, 1998).

A **RDNP** refere-se à fase inicial da doença e, de acordo com os graus de comprometimento da retina, pode ser subdividida em leve, moderada e avançada. Morfologicamente, as formas leve e moderada caracterizam-se pela presença de microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, exsudatos duros, manchas algodinosas e edema macular. As alterações vasculares que ocorrem no início da RD não proliferativa incluem dilatação dos vasos sanguíneos, obstrução capilar e degeneração, aumento de leucócitos e da permeabilidade associada à ruptura da barreira hematorretiniana, perda de pericitos e formação de microaneurismas (KUSARI et al., 2010).

A forma não proliferativa avançada caracteriza-se pela presença de três ou mais dos seguintes achados: manchas algodinosas, hemorragias intrarretinianas, veias em rosário e alterações microvasculares na retina. No entanto, sua classificação pode ser realizada na presença de pelo menos um dos seguintes achados: presença de hemorragias na retina extensas em quatro quadrantes, veias em rosário em dois ou mais quadrantes, e alterações microvasculares intrarretinianas em um quadrante. Sabe-se também que na RDNP, as anormalidades do fundo do olho estão limitadas à retina e precedem ou acompanham alterações proliferativas que se desenvolvem na superfície da retina ou na cavidade vítrea (NEHEMY, 1998).

A **RDP**, por sua vez, é uma fase mais avançada, onde ocorrem manifestações como hemorragias, proliferação fibrovascular, deslocamento tracional da retina, formação de neovasos e glaucoma. As alterações vasculares e de tecido fibrosos se originam na retina ou no nervo óptico, e se estendem ao longo da superfície interna da própria retina ou do disco óptico, podendo, ainda, estender-se para o interior da cavidade vítrea (BOELTER et al., 2003). Neste tipo de RD, causa baixa de visão acentuada, principalmente em decorrência de hemorragia vítrea e descolamento de retina, diferentemente do que ocorre na RDNP, onde a baixa de visão é discreta a moderada, decorrente principalmente de edema macular (SABROSA et al., 2013). Ainda se sabe que a RDP pode ser classificada em inicial, de alto risco e grave, podendo ou não ser precedida pela forma não proliferativa (PEREIRA et al., 2020).

Classicamente, a RD é descrita como uma complicação microvascular do DM. No entanto, evidências recentes apontam que a fisiopatologia dessa doença inclui não apenas alterações nas células endoteliais, mas inclui danos em pericitos, células gliais, interneurônios, neurônios bipolares e neurônios ganglionares da retina. Alguns estudos ainda apontam que anormalidades da atividade eletrofisiológica da retina e degeneração de células neurais podem ser detectadas antes do apare-

cimento clínico das lesões microvasculares, o que permite classificar a RD como uma doença neurodegenerativa (ANTONETTI et al., 2006; XIN et al., 2012; MALLMANN; CANANI, 2019).

Dados na literatura evidenciam o estado hiperglicêmico crônico como um fator ativador de diversas vias metabólicas relacionadas com a patogênese das anomalias microvasculares e neuronais da retina, como é o caso da via do poliol, da hexosamina, da proteína quinase C, da produção de radicais livres e de PFGAs (produtos finais de glicação avançada). Sabe-se também que nos diabéticos, a quantidade de citocinas pró-inflamatórias é significativamente aumentada e as defesas antioxidantes são reduzidas, fatores considerados cruciais para a RD (FERREIRA et al., 2011; SILVA et al., 2011).

- **Cardiopatía Isquêmica**

As doenças cardiovasculares representam importante causa de morte no mundo. Segundo Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), as doenças que afetam o coração e os vasos, principalmente doenças isquêmicas do coração e acidentes vasculares cerebrais, matam mais pessoas que qualquer outra doença, sendo mais que mais de três quartos dessas mortes ocorrem em países de baixa e média renda (LEMOS; MORAES; PELLANDA, 2016; OPAS, 2021).

As cardiopatias de origem isquêmica (CI) constituem um grupo de enfermidades que afetam os vasos coronários e provocam isquemia e infarto do miocárdico (ALEMAÑY; ALEMAÑY; ESTUPINAN, 2015; ROJAS et al., 2015). Fisiologicamente, a isquemia do miocárdio se caracteriza como um distúrbio que ocorre quando parte desse tecido recebe uma quantidade insuficiente de sangue e oxigênio. Ou seja, é um desequilíbrio entre o fornecimento e a demanda de oxigênio necessária para manter o funcionamento adequado da camada muscular do coração, sendo a arterosclerose a causa mais frequente (CARVALHO; SOUSA, 2001; FENG; PEÑA; LI, 2017).

A aterosclerose consiste em um complexo processo crônico-inflamatório, resultante de uma série de respostas celulares e moleculares específicas, que acomete a túnica íntima de artérias de médio e grande calibre, como as artérias coronarianas. Nesse processo, as células endoteliais passam a expressar uma série de moléculas de adesão, que permitem o depósito de leucócitos, partículas lipídicas e elementos fibrosos na parede arterial, geralmente ocasionando a redução do fluxo sanguíneo arterial (GOWDAK, 2020; SOUZA; RIBEIRO, 2019).

Dentre os vários fatores de risco para o desenvolvimento da doença aterosclerótica, o DM, configura-se como um dos mais danosos, uma vez que a exposição prolongada à hiperglicemia, à hiperinsulinemia e a presença de resistência insulínica provocam alterações celulares em todas as etapas do processo aterosclerótico, exacerbando seu curso clínico (AZEVEDO; VICTOR; OLIVEIRA, 2010). Sabe-se que o DM altera substancialmente o metabolismo lipídico (dislipidemia), com o aumento de triglicerídeos, LDL e redução de HDL, aumentando as chances da doença aterogênica e, conseqüentemente, risco aumentado de CI (PEREIRA, 2017; PINEDA-DE PAZ et al., 2018).

Além disso, tem sido postulado que em pacientes diabéticos, a produção de óxido nítrico (substância com ação vasodilatadora e antiaterogênicas) está comprometida e as células endoteliais são mais propícias a efeitos deletérios, em função da hiperglicemia, produção de PAGAs e estresse oxidativo (OMI et al., 2003; HIGASHI et al., 2009). Há evidências, ainda, que o miocárdio do paciente diabético tem sua capacidade de contração reduzida e os nervos que irrigam o coração são afetados, o que potencializa o desenvolvimento da doença isquêmica do coração (FENG; PEÑA; LI, 2017). Estudos experimentais mostram que a hiperglicemia também parece favorecer a adesão de monócitos nas células endoteliais por ativação do fator transcricional NF-kB, que aumenta a expressão de diversos genes associados a inflamação, incluindo moléculas de adesão (ALEMAN et al., 2018).

Diante do exposto, é justificável que a prevalência de CI seja mais elevada em pacientes diabéticos em comparação com não diabéticos (BLOOMGARDEN, 2010). Assim, a viabilidade de novos recursos terapêuticos que possam ser eficazes na prevenção de doenças cardiovasculares e seus desfechos negativos no paciente diabético, traduz-se em uma necessidade imperativa. Para isso, investigações sobre as vias e processos metabólicos envolvidos tanto no DM quanto na CI são fundamentais, pois possibilitam o conhecimento de novos alvos terapêuticos (ALEMAN et al., 2018).

- **Neuropatia diabética**

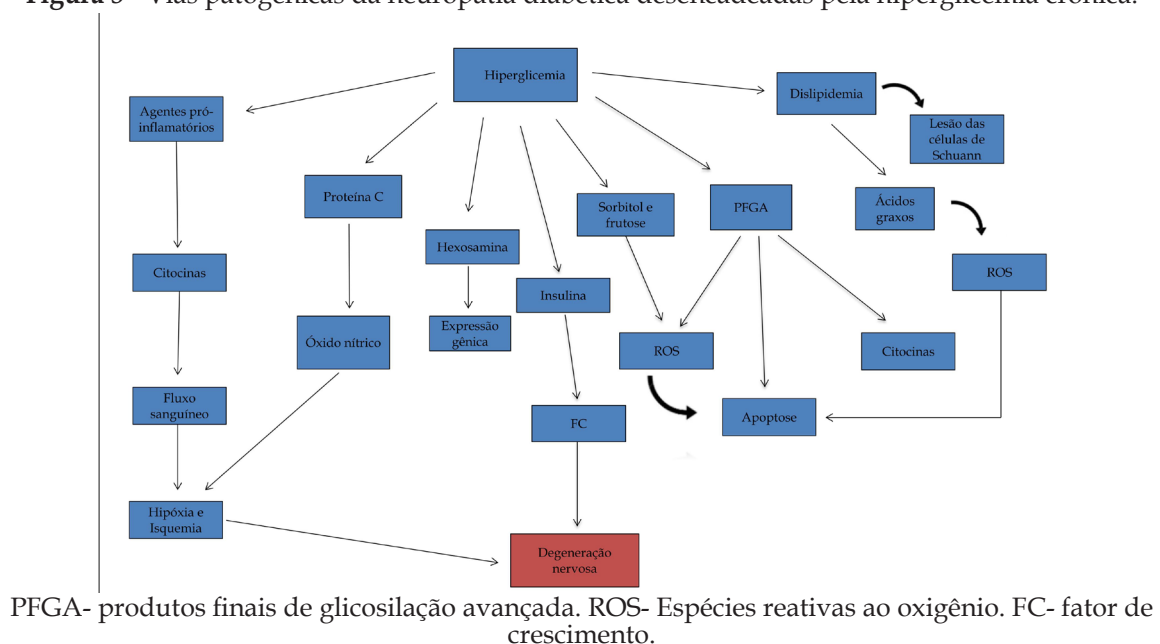
O DM é uma doença de conhecimento milenar pela humanidade. Também já está bem estabelecido que seu controle metabólico deficiente provoque complicações em diferentes órgãos e sistemas. Embora os primeiros trabalhos científicos sobre suas complicações no sistema nervoso tenham surgido no final do século XVII, a compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos das neuropatias decorrentes do DM continuam incompletas (ALMEIDA; CRUZ, 2007; NASCIMENTO; PUPE; CAVALCANTI, 2016).

Atualmente, sabe-se que a neuropatia diabética (ND) é uma das principais complicações crônicas do DM, sendo caracterizada pelo acometimento de fibras sensitivas, motoras e autonômicas do sistema nervoso periférico, com manifestações clínicas ou subclínicas variadas. Ela pode afetar um único nervo, um grupo de nervos ou nervos no corpo inteiro, e pode acometer fibras nervosas proximais ou distais, com instalação aguda ou crônica, de caráter reversível ou irreversível (LONGINOS; TAMAY; MIRANDA, 2018; VELASCO et al., 2017).

Estudos revelam que a ND afeta mais de 50% dos pacientes diabéticos, onde a polineuropatia simétrica distal é a forma mais comum. Apesar das anormalidades neurológicas ocorrerem tanto em pacientes com DMT 1 quanto com DMT 2, estudos mostram que 20% dos adultos com DMT 2, independente do sexo, apresentam alguma manifestação da ND (POP-BUSUI et al., 2017). É importante ressaltar que dados dessa complicação são escassos em crianças e adolescentes. No entanto, mesmo estudos epidemiológicos remanescentes apresentarem uma ampla gama de prevalência da ND nessa faixa etária, eles mostram que essa complicação não é rara, tanto entre os portadores DMT 1 quanto DMT 2 (JAISWAL et al., 2017).

Diversos mecanismos, como os metabólicos, vasculares, autoimunes e neuro-humorais, estão envolvidos no desenvolvimento da ND. Entretanto, a hiperglicemia crônica parece ser o fator causal primário mais importante, uma vez que essa condição leva ao desencadeamento das múltiplas vias patogênicas dessa complicação (FERREIRA et al., 2011). A figura 5 resume esquematicamente as principais vias patogênicas da neuropatia diabética, ativadas pela hiperglicemia.

Figura 5 - Vias patogênicas da neuropatia diabética desencadeadas pela hiperglicemia crônica.



Fonte: Elaboração nossa (2022).

Uma dessas vias é a do poliol, na qual a glicose é metabolizada a sorbitol e frutose dentro das células, leva a alteração dos mecanismos regulatórios intracelulares e gera estresse oxidativo. Outro mecanismo advém da formação de produtos finais de glicosilação avançada (PFGAs), os quais alteram a função intracelular de várias proteínas, causam estresse oxidativo, levam a secreção de citocinas e degradação da matriz extracelular, o que leva, culminando em apoptose celular. Além disso, a via da proteína C quinase, determina a produção de óxido nítrico, o que leva à lesão isquêmica do nervo periférico (GERALDES; KING, 2010; ALEMAN et al., 2018).

Ademais, a dislipidemia causa lesão nas células de Schwann, aumento de substância pró-inflamatórias e do estresse oxidativo. A ativação da via da hexosamina resulta em mudanças na expressão de alguns genes e no funcionamento de proteínas intracelulares. A redução da insulina, também ocasiona a redução da atividade dos fatores de crescimento (FC) insulina-like I e do fator de crescimento neuronal, e, conseqüentemente, degeneração axonal e apoptose do corpo neuronal, fazendo com que a neuropatia gradualmente se instale. Também há evidências que a presença de agentes pró-inflamatórios em pacientes diabéticos promova recrutamento de células inflamatórias, produção de citocinas e redução do fluxo sanguíneo, o que leva a hipóxia e isquemia do nervo periférico, dificultando sua regeneração (DUBY et al., 2004; EDWARDS et al., 2008; NASCIMENTO; PUPE; CAVALCANTI, 2016; ALEMAN et al., 2018).

- **Nefropatia diabética**

A função dos rins é de extrema importância para o corpo humano. É um órgão par que tem como objetivo filtrar e excretar resquícios metabólicos promovendo a eliminação de substâncias nocivas ao organismo, incluindo fosfatos, creatinina, sulfatos, ureia e ácido úrico (DA SILVA; SILVA; ROMÃO, 2020). Os rins atuam também no controle do pH do meio interno, participa do controle da pressão arterial, bem como é o responsável pela filtração do sangue do organismo. Dessa forma, o excesso de glicose na corrente sanguínea ocasiona efeitos danosos aos rins, comprometendo o funcionamento geral do organismo (NEVES et al., 2021)

Entre as complicações crônicas do DM, a Nefropatia Diabética, também denominada como doença renal do diabético, é uma das consequências mais graves decorrentes da hiperglicemia crônica (MACIEL et al., 2019; MENEGUETTI; NUNES, 2019). Ela é responsável por acometer de 20% a 40% das pessoas diagnosticadas com DM, representando a principal causa de doença renal crônica no mundo, além de ser um preditor de doenças cardiovasculares, infecções e morte (FARIAS et al., 2021; MALPAGA et al., 2021).

A nefropatia diabética é descrita como uma síndrome patológica caracterizada pela excreção urinária de proteínas (proteinúria), associada a lesões glomerulares e perda de taxa de filtração glomerular, que por sua vez é considerado o melhor indicador da função renal (THOMAS; KARALLIEDE, 2014; BRITO; OLIVEIRA; SILVA, 2016; FERNANDES et al., 2021). Geralmente, essa condição clínica tem início com um estágio de nefropatia incipiente, tendo a microalbuminúria detectada após cerca de 5 anos da doença. O estado clínico do paciente pode evoluir com proteinúria e, posteriormente, com a instalação da síndrome nefrótica, a qual é caracterizada pela queda da função renal e evolução para insuficiência renal terminal. Desta forma, é importante que o diagnóstico seja realizado o mais cedo possível, pois se sabe que o tratamento adequado pode estender o tempo entre a proteinúria e a nefropatia terminal (WEN et al., 2020).

Como as complicações microvasculares da DM têm mecanismos fisiopatológicos comuns, no qual os fatores metabólicos e hemodinâmicos executam efeitos moleculares sinérgicos entre si, a hiperglicemia crônica é o fator iniciador central de toda a cascata molecular da nefropatia diabética. Entre as drogas usadas para o tratamento dessa patologia, encontram-se os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os bloqueadores de angiotensina II (BOUÇA; BOGALHO; AGAPITO, 2021). No entanto, o tratamento farmacológico disponível atualmente é aplicado para retardar a doença, não conseguindo impedir sua progressão (ASSIS; REGIS, 2018). Nesse sentido, estudos têm sido realizados para o desenvolvimento/ descoberta de agentes químicos com capacidade de nefroproteção, como é o caso da Dapagliflozina ($C_{21}H_{25}ClO_6$), fármaco desenvolvido para o tratamento do DMT 2 que age como inibidor seletivo do co-transportador de sódio-glicose tipo 2 (*sodium-glucose linked transporter 2*, SGLT2) (RIZZATO; SILVA; SOYER, 2021).

No entanto, enquanto não se tenha uma terapêutica eficaz para a prevenção ou cura da nefropatia diabética, a hemodiálise continua sendo uma das principais terapias de substituição da função renal (BORGES; EHRHARDT, 2018). Hoje, ela é uma terapia renal substitutiva necessária para manutenção da vida de muitos portadores da doença renal crônica, pois se trata de um procedimento que consiste na filtração artificial do paciente, trabalho desempenhado pelos rins no paciente saudável (MARINHO et al., 2017; BOUSQUET-SANTOS; COSTA; ANDRADE, 2019).

O Brasil possui o terceiro maior número de pacientes em tratamento por hemodiálise do mundo, onde foi notificado um total de 126.593 pessoas em 2017, o que mostra a nefropatia diabética como um problema de saúde pública (SILVA; STROGOFF-DE-MATOS; LUGON, 2020).

- **Covid-19 e Diabetes Mellitus**

Os coronavírus são um grupo de vírus de RNA pertencentes à família *Coronaviridae*, cujos representantes são responsáveis por causar infecções tanto em humanos quanto em animais (DEEP et al., 2020). Apesar de haver conhecimento anterior de dois coronavírus causadores de doença respiratória grave em seres humanos, o coronavírus causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus causador da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), em 2019 um novo coronavírus foi identificado como o agente etiológico zoonótico responsável por um surto de casos de pneumonia grave em humanos de Wuhan, China (PROMPETCHARA; KETLOY; PALAGA, 2020). Estudos filogenéticos mostraram que se tratava de um novo representante do gênero *Betacoronavirus*, o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-Cov-2), que ao infectar humanos causa a COVID-19 (*Coronavirus disease-2019*), cuja velocidade da disseminação mostrou-se muito mais rápida do que outras viroses, levando a OMS declarar essa doença como pandemia três meses depois de sua descoberta (WHO, 2020).

O espectro clínico da COVID-19 tem se mostrado bastante variado incluindo desde infecções assintomáticas até infecções com manifestações severas, que podem culminar em síndrome do desconforto respiratório agudo grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) e morte. Apesar do mecanismo de patogenicidade do SARS-Cov-2 ainda não estar totalmente elucidado, estudos sugerem que os casos graves estão relacionados com fatores de risco como idade avançada, obesidade, imunossupressão, problemas respiratórios e cardiovasculares preexistentes, hipertensão e diabetes (YANG et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

Quanto ao diabetes, já está bem estabelecido que pessoas com hiperglicemia crônica, têm risco aumentado para infecções severas e de difícil tratamento (MOUTSCHEN; SCHEEN; LEFEBVRE, 1992; BODE et al., 2020). Nesse sentido, o SARS-Cov-2 parece ser um dos agentes capazes de causar infecções severas em pacientes diabéticos, uma vez que a entrada deste vírus nas células-alvo se dá através da ligação da proteína viral Spik com o receptor de membrana ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) (WAN et al., 2020; ZHANG et al., 2020).

ACE2 é uma proteína amplamente expressa em células de diversos tecidos do corpo humano, como gastrointestinal, cardíaco, endotelial, pele, músculo liso, mucosa oral, mucosa nasal, e, principalmente, pulmonar (HAMMING et al., 2004; HE; DENG; LI, 2020). Estudos recentes têm mostrado que a expressão desta enzima é substancialmente em pacientes com DM, o que pode ser um fator predisponente à infecção pelo SARS-CoV-2 (SINGH et al., 2020). Também tem sido a expressão

de ACE2 aumentam em pessoas que fazem uso de agentes inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina II tipo I, como é o caso de diabéticos e hipertensos (FANG; [KARAKIULAKIS](#); [ROTH](#), 2020). Assim, o aumento da expressão de ACE2 facilitaria a infecção por este coronavírus, aumentando o risco de desenvolver COVID-19, grave e fatal.

Outros mecanismos propostos para explicar a associação entre DM e COVID-19 incluem um processo inflamatório exacerbado, alterações na coagulação e na resposta imune, e agressão direta do SARS-CoV-2 às células das ilhotas pancreáticas, responsáveis pela regulação glicêmica (HUSSAIN; BHOWMIK; DO VALE MOREIRA, 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 pode ativar respostas imunológicas de forma descontrolada, de forma que muitos pacientes com COVID-19 no nível severo exibem concentrações séricas expressivamente elevadas de citocinas, as chamadas “tempestades de citocinas” pró-inflamatórias, o que leva ao agravamento do quadro clínico (HUANG et al., 2020; TORRES-TAMAYO et al., 2020). Diante das evidências científicas publicadas até o momento, é plausível sugerir que o novo coronavírus tenha capacidade de causar agressão direta às células produtoras de insulina do corpo, causando alterações no metabolismo da glicose e favorecendo que os acometidos pela COVID-19 desenvolvam DM ou que a severidade da doença seja ampliada nos indivíduos com diabetes pré-existente (ANGHEBEM; REGO; PICHETH, 2020; HUSSAIN; BHOWMIK; DO VALE MOREIRA, 2020; RUBINO et al., 2020; TANG et al., 2021; WU et al., 2021).

A patogênese do DM, por sua vez, envolve um quadro hiperglicêmico que favorece vias metabólicas responsáveis pela formação de produtos finais de glicação avançada, liberação de citocinas pro-inflamatórias e estresse oxidativo (OLIVEIRA et al., 2013). Assim, a associação dessas patologias acaba por gerar graves problemas ao organismo, justificando os piores desfechos da COVID-19 em pacientes diabéticos, quando comparados aos não diabéticos (BODE et al., 2020; BRITTO et al., 2021).

Ademais, tem sido averiguado que esse coronavírus exerce expressiva afinidade pelas células das ilhotas pancreáticas, uma vez que as células produtoras de insulina também expressam receptores ACE2, podendo afetar o metabolismo da glicose, favorecendo a hiperglicemia (SINGH et al., 2020; BRITTO et al., 2021). Outro fator que parece estar relacionado com o aumento da gravidade da infecção por SARS-CoV-2 em indivíduos diabéticos é o aumento da protease furina, a qual está envolvida na entrada e replicação do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. Nos diabéticos, a osteopontina, uma fosfoglicoproteína que impulsiona a expressão de

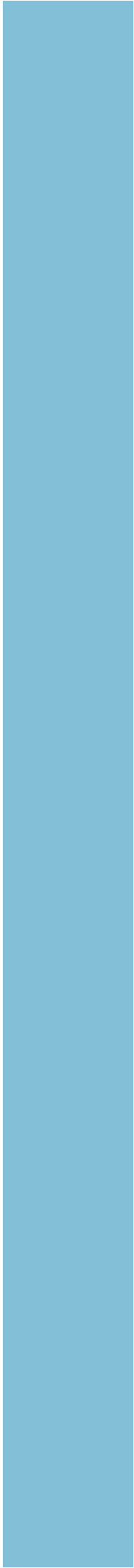
furina, está elevada. Isto indica que a regulação positiva destas proteínas (furina e osteopontina) pode estar relacionada com a promoção da infecção viral e no aumento da disfunção metabólica no paciente diabético (ADU-AGYEIWAAH; GRANT; OBUKHOV, 2020; HOFFMANN; KLEINE-WEBER; POHLMANN, 2020).

Várias evidências associam a infecção pelo SARS-CoV-2 com maior susceptibilidade e severidade de suas complicações nos indivíduos com diabetes. No entanto, mais estudos são necessários para que a conexão entre COVI-19 e diabetes seja mais bem compreendida, possibilitando o desenvolvimento de mais medidas terapêuticas para uma prevenção, tratamento e reabilitação.



CAPÍTULO 6

TRATAMENTO E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS



O DM é responsável por ocasionar limitações à qualidade de vida dos indivíduos acometidos (BERNINI et al., 2017). O diagnóstico precoce e o controle metabólico adequado do DM pode proporcionar uma melhora da qualidade de vida dos pacientes. No entanto, para que isso ocorra, torna-se necessário investir em ações de promoção de saúde, com a incorporação de estratégias e ferramentas eficazes para a prevenção, controle metabólico e adesão medicamentosa dos indivíduos com essa doença (LIRA-NETO et al., 2017).

A Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda que após o diagnóstico da doença, o início do tratamento medicamentoso deva ser baseado no uso de agentes hipoglicemiantes via oral, associado a mudanças no estilo de vida (SBD, 2015; MACHADO et al., 2019). A mudança no estilo de vida inclui adoção de uma dieta equilibrada e de exercícios físicos que, além de auxiliar no controle da glicemia, contribuem para redução dos riscos de problemas cardiovasculares (MENDES et al., 2011).

O DM é responsável por ocasionar limitações à qualidade de vida dos indivíduos acometidos (BERNINI et al., 2017). O diagnóstico precoce e o controle metabólico adequado do DM pode proporcionar uma melhora da qualidade de vida dos pacientes. No entanto, para que isso ocorra, torna-se necessário investir em ações de promoção de saúde, com a incorporação de estratégias e ferramentas eficazes para a prevenção, controle metabólico e adesão medicamentosa dos indivíduos com essa doença (LIRA-NETO et al., 2017).

A Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda que após o diagnóstico da doença, o início do tratamento medicamentoso deva ser baseado no uso de agentes hipoglicemiantes via oral, associado a mudanças no estilo de vida (SBD, 2015; MACHADO et al., 2019).

O quadro 3 descreve alguns dos medicamentos utilizados para controle do DM, assim como suas ações no organismo.

Quadro 3 - Medicamentos utilizados para controle do diabetes.

Classe	Medicamento	Ação	Efeitos adversos
Biguanidas	Metformina	Reduz a produção hepática de glicose; aumenta a sensibilidade do fígado a insulina; aumenta a captação de glicose no músculo.	Cefaleia, distúrbios do sono, vertigens e tontura, e hipotensão postural
Sulfonilureais	Gliclazida, Glibenclamida	Reduz a produção de glicose, promovendo um aumento da secreção de insulina	Hipoglicemia, distúrbios gastrointestinais e ganho de peso
Metiglinidas	Repaglinida, Nateglinida	Estimula a liberação de insulina pelo pâncreas	Hipoglicemia e ganho de peso
Inibidores da α -glicosidase	Acarbose, Miglitol	Retorno da absorção de carboidratos	Flatulência, meteorismo, diarreia e dor abdominal.
Insulina	Glulisina, Asparte, Lispro	Remediam a resposta da insulina, apresentando resposta mais rápida	Hipoglicemia, hipersensibilidade e cutânea e ganho de peso.

Fonte: Com base em SBD (2019) & Brasil (2013a)

A mudança no estilo de vida inclui adoção de exercícios físicos, que além de auxiliar no controle da glicemia contribui para redução dos riscos de problemas cardiovasculares (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012). Estudos também têm mostrado que a realização de atividades físicas, regulares e adequadas, acarretam em benefícios múltiplos à saúde do paciente com o aumento da utilização de glicose pelo músculo, aumento da sensibilidade à insulina e melhora metabólica do paciente (MENDES et al., 2011; LITTLE et al., 2011).

Outro ponto importante para auxiliar no controle e tratamento do DM é manter uma alimentação equilibrada (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2017). A Política Nacional de Alimentação e Nutrição afirma que a adoção de modos de

alimentação pouco saudável, com a adesão a um padrão de dieta rica em alimentos com alta densidade energética e baixa concentração de nutrientes, o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados e o consumo excessivo de nutrientes como sódio, gorduras e açúcar têm relação direta com o aumento do DM e demais doenças crônicas como obesidade e hipertensão (BRASIL, 2013b).

Nesse contexto, manter uma alimentação saudável e praticar atividade física regularmente, agregadas - ou não - a tratamento medicamentoso, é um exemplo de práticas que atuam benéficamente no controle metabólico, nas práticas terapêuticas, além de prevenir as complicações orgânicas causadas pelo DM (STOPA et al., 2018). No entanto, a modificação de estilo de vida, necessária após o diagnóstico de DM, é um desafio que necessita de ação conjunta do paciente, pelos serviços de saúde e pelos poderes públicos.

No Brasil, o Ministério da Saúde, criou vários programas de controles de doenças de maior impacto na população, e no caso do diabetes *mellitus*, foi criado em 2002 o Programa Nacional de Hipertensão e Diabetes *Mellitus* (Hiperdia), na tentativa de reorientar a assistência farmacêutica para o fornecimento contínuo do medicamento, assim como monitoramento das condições clínicas dos usuários dos serviços de saúde. No entanto, diante do cenário atual do DM na população, é necessário que gestores e profissionais envolvidos no cuidado do diabetes reavaliem políticas públicas e serviços destinados ao tratamento desta patologia, de forma a implementar ações que estimulem a prática do autocuidado e garanta uma assistência adequada a estes pacientes, qualificando a linha de cuidados (CORRÊA et al., 2017; TESTON; SALES; MARCON, 2017).



CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diabetes é uma doença complexa e de alta incidência nas populações, configurando um problema importante de saúde pública. Apesar de ser milenarmente conhecido, o controle e tratamento do DM ainda são deficientes, uma vez que essa doença e suas complicações se destacam nos estudos epidemiológicos como um dos principais motivos de morbidade e mortalidade entre os portadores de doenças crônicas.

Observa-se que os tratamentos atuais são baseados no controle da glicemia, que pode ser tanto de forma farmacológica como não farmacológicas. Porém, as complicações do diabetes tem aumentado ao longo dos anos, o que revela a necessidade de realização de ações que possibilitem a prevenção, rastreamento e tratamento adequado de pessoas com essa doença.

REFERÊNCIAS

- ADU-AGYEIWAH, Y.; GRANT, M. B.; OBUKHOV, A. G. The potential role of osteopontin and furin in worsening disease outcomes in COVID-19 patients with pre-existing diabetes. **Cells**, v. 9, n. 11, p. 2528, 2020.
- AFFONSOA, F. J. *et al.* Resistência à insulina e metabolismo de glicose na gestação, um paralelo entre equinos e humanos. **Rev Bras Reprod Anim**, v. 43, n. 3, p. 772-778, 2019.
- ALEMAN, L. *et al.* Diabetes mellitus tipo 2 y cardiopatía isquémica: fisiopatología, regulación génica y futuras opciones terapéuticas. **Revista chilena de cardiología**, v. 37, n. 1, p. 42-54, 2018.
- ALEMAÑY, F. A.; ALEMAÑY, M. A.; ESTUPIÑÁN, F. A. Prevención de la cardiopatía isquémica, un desafío de la atención primaria de salud. **Revista Médica Electrónica**, v. 37, n. 2, p. 141-153, 2015.
- ALMEIDA, T.; CRUZ, S. C. Neuropatia diabética. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 23, n. 5, p. 605-13, 2007.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012. **Diabetes Care**, v. 35, Suppl 1, p. S11-S63, 2012.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, v. 36, n. Suppl 1, p. S67-S74, 2013.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Prevention or delay of type 2 diabetes. **Diabetes Care**. v. 40, n.1, p.44, 2017.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**. v. 42, n. Suppl 1, p.1-193, 2019.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2 Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. **Diabetes Care**, v. 43, n. Suppl 1, p. S14-S31, 2020.
- ANDRADE, L. J. O. Interferon-alfa: um disruptor endócrino? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, p. 72-73, 2012.
- ANGHEBEM, M. I.; REGO, F. G. M.; PICHETH, G. COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p. 154-9, 2020.
- ANTONETTI, D. A. *et al.* Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. **Diabetes**, v. 55, n. 9, p. 2401-2411, 2006.
- ASSIS, L. O.; REGIS, W. C. B. Nefropatia diabética: novas perspectivas de tratamento fitoterápico. **International Journal of Nutrology**, v. 11, n. S 01, p. Trab542, 2018.
- ATKINSON, M. A.; EISENBARTH, G. S.; MICHELS, A. W. Type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 383, n. 9911, p. 69-82, 2014.

AZEVEDO, S.; VICTOR, E. G.; OLIVEIRA, D. C. D. Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. **Rev Bras Clin Med**, v. 8, n. 6, p. 520-6, 2010.

BARROS, M. F. A. *et al.* Impacto de intervenção fisioterapêutica na prevenção do pé diabético. **Fisioterapia em Movimento**, v. 25, p. 747-757, 2012.

BERNINI, L. S. *et al.* O impacto do diabetes mellitus na qualidade de vida de pacientes da Unidade Básica de Saúde. **Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional**, v. 25, n. 3, 2017.

BLOOMGARDEN, Z. T. Cardiovascular disease in diabetes. **Diabetes Care**, v. 33, n. 4, p. e49-e54, 2010.

BOAG, A. K. Ketoacidosis. In: **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**. BSAVA Library, p. 251-258, 2012.

BODE, B. *et al.* Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. **Journal of diabetes science and technology**, v. 14, n. 4, p. 813-821, 2020.

BOELTER, M. C. *et al.* Fatores de risco para retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 66, n. 2, p. 239-247, 2003.

BORGES, P.; EHRHARDT, A. Avaliação de marcadores de lesão renal em pacientes diabéticos submetidos à hemodiálise em um hospital do norte do estado do Rio Grande do Sul. **Rev. Bras. Anal. Clin.**[Internet], v. 50, n. 3, p. 215-20, 2018.

BOUÇA, B.; BOGALHO, A. P.; AGAPITO, A. Nefropatia Diabética. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 16, n. 2, p. 80-89, 2021.

BOUSQUET-SANTOS, K.; COSTA, L. G.; ANDRADE, J. M. L. Estado nutricional de portadores de doença renal crônica em hemodiálise no Sistema Único de Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 1189-1199, 2019.

BRAGG, F. *et al.* Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban Areas of China. **JAMA**, v. 317, n. 3, p. 280-289, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Diabetes Mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p. Il.: (Cadernos de Atenção Básica n. 16). Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus_cab16.pdf

BRASIL a. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 160 p. Il.: (Caderno de atenção básica n. 36). Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_36.pdf

BRASIL b. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Alimentação e Nutrição**. Brasília: Ministério

da Saúde, 2013. 84 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_alimentacao_nutricao.pdf

BREVIDELLI, M. M. *et al.* Factores sociodemográficos, clínicos y psicosociales relacionados con el autocuidado de la diabetes. **Revista Cuidarte**, v. 12, n. 2, 2021.

BRITO, T. N. S.; OLIVEIRA, A. R. A.; SILVA, A. K. C. Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas. **RBAC**, v. 48, n. 1, p. 7-12, 2016.

BRITTO, F. S. *et al.* Mecanismos de virulência do sars-cov-2 e as complicações no prognóstico de pacientes com diabetes mellitus: uma revisão de literatura. **Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, v. 8, p. 818-832, 2021.

CAMPAGNOLO, N. *et al.* Aspectos clínicos e moleculares do Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). **Clinical & Biomedical Research**, v. 24, n. 2-3, 2004.

CARVALHEIRO, M. *et al.* Programa nacional de prevenção e controlo da diabetes. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 2, n. 4, p. 5-13, 2007.

CARVALHO, A. C. C.; SOUSA, J. M. A. Cardiopatia isquêmica. **Rev Bras Hipertens**, v. 8, n. 3, p. 297-305, 2001.

COBO, B.; CRUZ, C.; DICK, P. C. Desigualdades de gênero e raciais no acesso e uso dos serviços de atenção primária à saúde no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 4021-4032, 2021.

CODOGNO, J. S.; FERNANDES, R. A.; MONTEIRO, H. L. Prática de atividades físicas e custo do tratamento ambulatorial de diabéticos tipo 2 atendidos em unidade básica de saúde. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, n. 1, p. 06-11, 2012.

COLE, J. B.; FLOREZ, J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature reviews nephrology**, v. 16, n. 7, p. 377-390, 2020.

COLLETT-SOLBERG, P. F. Diabetic ketoacidosis in children: review of pathophysiology and treatment with the use of the “two bags system”. **Jornal de pediatria**, v. 77, p. 9-16, 2001.

CORGOZINHO, M. L. M. V. *et al.* Educação em diabetes e mudanças nos hábitos de vida. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 3, p. e175932566-e175932566, 2020.

CORRÊA, K. *et al.* Qualidade de vida e características dos pacientes diabéticos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, p. 921-930, 2017.

CORTÉS, M. B.; WÄGNER, A. M. Protocolo diagnóstico etiológico de la diabetes. **Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado**, v. 12, n. 17, p. 982-986, 2016.

CRAIG, M. E. *et al.* Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. **Pediatric Diabetes**, v. 15, n. S20, p. 4-17, 2014.

CRYER, P. E. *et al.* Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 3, p. 709-728, 2009.

CUBAS, M. R. *et al.* Pé diabético: orientações e conhecimento sobre cuidados preventivos. **Fisioterapia em movimento**, v. 26, p. 647-655, 2013.

CONCEIÇÃO, A. M.; ABREU, T. P. Correlação entre a automedicação de corticoides com o desenvolvimento de resistência à insulina e como o farmacêutico pode ajudar na prevenção. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 10, p. 645-657, 2021.

DA SILVA, A. A. S. *et al.* Amputações de membros inferiores por diabetes mellitus nos estados e nas regiões do Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e11910413837-e11910413837, 2021.

DA SILVA, A. P. P.; SILVA, A. R.; ROMÃO, J. A. Nefropatia diabética: uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. e6959109082-e6959109082, 2020.

DA SILVA, V. D.; NOGUEIRA, R. M. Barilli. Diabetes mellitus experimental induzido com aloxana em ratos Wistar. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 1, 2015.

DEEP, A. *et al.* COVID-19: Epidemiology and virology. **Journal of Pediatric Critical Care**, v. 7, n. 7, p. 3, 2020.

DE FERRAN, K.; PAIVA, I. A. Abordagem da cetoacidose diabética na infância e adolescência. **Rev Ped SOPERJ**, v. 17, supl. 1, p. 45-55, dez. 2017.

DEFRONZO, R. A. *et al.* (Ed.). **International textbook of diabetes mellitus**. John Wiley & Sons, 2015.

DEFRONZO, R. A. Glucose intolerance and aging. **Diabetes care**, v. 4, n. 4, p. 493-501, 1981.

DENNEY, J. M.; QUINN, K. H. Gestational diabetes: underpinning principles, surveillance, and management. **Obstetrics and Gynecology Clinics**, v. 45, n. 2, p. 299-314, 2018.

DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP *et al.* 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. **The Lancet**, v. 374, n. 9702, p. 1677-1686, 2009.

DOCÉU ALMEIDA, M. *et al.* Consenso “diabetes gestacional”: Atualização 2017. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 12, n. 1, p. 24-38, 2017.

DO MONTE, D. M. F. M. *et al.* Logística 4.0 no auxílio de transporte de insulina. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 3, p. 24781-24798, 2021.

- DUBY, J. J. *et al.* Diabetic neuropathy: an intensive review. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 61, n. 2, p. 160-173, 2004.
- DURFEY, S. N. M. *et al.* Neighborhood disadvantage and chronic disease management. **Health services research**, v. 54, p. 206-216, 2019.
- EDWARDS, J. L. *et al.* Diabetic neuropathy: mechanisms to management. **Pharmacology & therapeutics**, v. 120, n. 1, p. 1-34, 2008.
- EVARISTO, A. A. C. F. *et al.* Risco para doenças cardiovasculares em universitários: 2. Fatores relacionados com diabetes mellitus. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.2, p. 18659-18673, 2021.
- FAJANS, S. S.; BELL, G. I. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. **Diabetes care**, v. 34, n. 8, p. 1878-1884, 2011.
- FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. e21, 2020.
- FARIAS, A. P. T. *et al.* Redes de pesca e a criação de vídeo: em tela a educação na nefropatia diabética. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 45, 2021.
- FENG, A.; PEÑA, Y.; LI, W. La cardiopatía isquémica en pacientes diabéticos y no diabéticos. **Revista Habanera de Ciencias Médicas**, v. 16, n. 2, p. 217-228, 2017.
- FERNANDES, T. O. *et al.* P2X 7 receptor-nitric oxide interaction mediates apoptosis in mouse immortalized mesangial cells exposed to high glucose. **Brazilian Journal of Nephrology**, 2021.
- FERREIRA, L. T. *et al.* Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v. 36, n. 3, 2011.
- FERREIRA, N. M.; NUNES, C. P. A importância do rastreio precoce na retinopatia diabética. **Revista de Medicina de Família e Saúde Mental**, v. 1, n. 2, 2019.
- FOSS-FREITAS, M. C.; FOSS, M. C. Cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar. **Medicina (Ribeirao Preto Online)**, v. 36, n. 2/4, p. 389-393, 2003.
- FREDERIKSEN, B. *et al.* Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). **JAMA pediatrics**, v. 167, n. 9, p. 808-815, 2013.
- GARCIA, C.; FISCHER, M. Q.; POLL, F. A. Estado nutricional e as comorbidades associadas ao diabetes mellitus tipo 2 no idoso. **Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, v. 21, n. 1, 2016.
- GERALDES, P.; KING, G. L. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. **Circulation research**, v. 106, n. 8, p. 1319-1331, 2010.

GOMES, C. S. *et al.* Estimativas de prevalência de hipertensão e diabetes mellitus segundo índice de vulnerabilidade da saúde em Belo Horizonte, MG, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, 2021.

GOWDAK, L. H. W. Aterosclerose, Inflamação e Genética-E você achava que era só colesterol LDL. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 273-274, 2020.

GRIGOROV, I. *et al.* Hepatoprotective effects of melatonin against pronecrotic cellular events in streptozotocin-induced diabetic rats. **Journal of physiology and biochemistry**, v. 70, n. 2, p. 441-450, 2014.

GRINTSOVA, O.; MAIER, W.; MIELCK, A. Inequalities in health care among patients with type 2 diabetes by individual socio-economic status (SES) and regional deprivation: a systematic literature review. **International journal for equity in health**, v. 13, n. 1, p. 1-14, 2014.

GUPTA, R. K. *et al.* Expansion of adult β -cell mass in response to increased metabolic demand is dependent on HNF-4 α . **Genes & development**, v. 21, n. 7, p. 756-769, 2007.

HAMMING, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland**, v. 203, n. 2, p. 631-637, 2004.

HE, F.; DENG, Y.; LI, W. Coronavirus disease 2019: What we know? **Journal of medical virology**, v. 92, n. 7, p. 719-725, 2020.

HERMAN, W. H.; COHEN, R. M. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 4, p. 1067-1072, 2012.

HEROLD, K. C. *et al.* An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 7, p. 603-613, 2019.

HIGASHI, Y. *et al.* Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. **Circulation journal**, v. 73, n. 3, p. 411-418, 2009.

HIRD, T. R. *et al.* Burden of diabetes and first evidence for the utility of HbA1c for diagnosis and detection of diabetes in urban black South Africans: the Durban diabetes study. **PloS one**, v. 11, n. 8, p. e0161966, 2016.

HÖFELMANN, D. A. *et al.* Chronic diseases and socioeconomic inequalities in quality of life among Brazilian adults: findings from a population-based study in Southern Brazil. **The European Journal of Public Health**, v. 28, n. 4, p. 603-610, 2018.

HOFF, L. *et al.* Diabetes mellitus gestacional: diagnóstico e manejo. **Acta méd.(Porto Alegre)**, p. 8-8, 2015.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; PÖHLMANN, S. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. **Molecular cell**, v. 78, n. 4, p. 779-784. e5, 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

HUSSAIN, A.; BHOWMIK, B.; DO VALE MOREIRA, N. C. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. **Diabetes research and clinical practice**, v. 162, p. 108142, 2020.

IDF- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Belgium: IDF; 2013.

IDF-INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: IDF, 2019.

IDF-INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: IDF, 2021.

IHM, S. H. *et al.* Effect of donor age on function of isolated human islets. **Diabetes**, v. 55, n. 5, p. 1361-1368, 2006.

IHM, S. H. *et al.* Effect of aging on insulin secretory function and expression of beta cell function-related genes of islets. **Diabetes research and clinical practice**, v. 77, n. 3, p. S150-S154, 2007.

ISER, B. P. M. *et al.* Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 305-314, 2015.

ISER, B. P. M. *et al.* Prevalência de pré-diabetes e hiperglicemia intermediária em adultos e fatores associados, Pesquisa Nacional de Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 531-540, 2021.

ISLAM, M.; RUPESHKUMAR, M.; REDDY, B. Streptozotocin is more convenient than Alloxan for the induction of Type 2 diabetes. **International Journal of Pharmacological Research**, v. 7, n. 1, p. 06-11, 2017.

JAISWAL, M. *et al.* Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. **Diabetes care**, v. 40, n. 9, p. 1226-1232, 2017.

KAHN, S. E.; COOPER, M. E.; DEL PRATO, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. **The Lancet**, v. 383, n. 9922, p. 1068-1083, 2014.

KARVONEN, M. *et al.* Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. **Diabetes care**, v. 23, n. 10, p. 1516-1526, 2000.

KATSUYAMA, T. *et al.* Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. **Diabetes research and clinical practice**, v. 108, n. 2, p. 273-279, 2015.

KAWAZOE, T. *et al.* New-onset type 1 diabetes mellitus and anti-aquaporin-4 antibody positive optic neuritis associated with type 1 interferon therapy for chronic hepatitis C. **Internal Medicine**, v. 51, n. 18, p. 2625-2629, 2012.

KERBER, G. F.; MELERE, C. Prevalência de síndromes hipertensivas gestacionais em usuárias de um hospital no sul do Brasil. **Revista Cuidarte**, v. 8, n. 3, p. 1899-1906, 2017.

KUSARI, J. *et al.* Inhibition of vitreoretinal VEGF elevation and blood-retinal barrier breakdown in streptozotocin-induced diabetic rats by brimonidine. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 51, n. 2, p. 1044-1051, 2010.

LAI, S. *et al.* Socioeconomic inequalities in the prevalence of chronic diseases and preventive care among adults aged 45 and older in Shaanxi Province, China. **BMC Public Health**, v. 19, n. 1, p. 1-12, 2019.

LANGE, K. *et al.* Diabetes education in children and adolescents. **Pediatric diabetes**, v. 15, n. S20, p. 77-85, 2014.

LEMOS, C. M. M.; MORAES, D. W.; PELLANDA, L. C. Resiliência em pacientes portadores de Cardiopatia Isquêmica. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 106, p. 130-135, 2016.

LENZEN, S. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. **Diabetologia**, v. 51, n. 2, p. 216-226, 2008.

LIBARINO, G. N. Autocuidado em Indivíduos Diabéticos: O Pé Diabético/Self-Care in Diabetic Individuals: Diabetic Foot. **Saúde em Foco**, v. 7, n. 2, p. 03-24, 2020.

LIMA, M. A. *et al.* Análise quantitativa das células das ilhotas pancreáticas em ratos sob efeito de aloxana. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 34, n. 3/4, p. 308-314, 2001.

LIRA-NETO, J. C. G. *et al.* Controle metabólico e adesão medicamentosa em pessoas com diabetes mellitus. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 30, p. 152-158, 2017.

LITTLE, J. P. *et al.* Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. **Journal of applied physiology**, v. 111, n. 6, p. 1554-1560, 2011.

LONGINOS, S. A. A.; TAMAY, E. D. G.; MIRANDA, M. B. H. Prevalencia de neuropatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en una clínica regional del Estado de México. **Atención Familiar**, v. 25, n. 1, 2018.

LUDVIGSSON, J. F. *et al.* Periconception glycaemic control in women with type 1 diabetes and risk of major birth defects: population based cohort study in Sweden. **bmj**, v. 362, 2018.

MACHADO, A. M. C. *et al.* Avaliação da adesão ao tratamento de pacientes com diabetes mellitus e seus fatores associados. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 19, p. e565-e565, 2019.

MACIEL, R. O. *et al.* Nefropatia diabética-incidência e fatores de risco associados. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 3808-3823, 2019.

MALLMANN, F.; CANANI, L. H. Intravitreal neurodegenerative and inflammatory mediators in proliferative diabetic retinopathy. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, v. 82, p. 275-282, 2019.

MALPAGA, R. S. D. *et al.* A influência da alimentação no desenvolvimento e prognóstico da nefropatia diabética The influence of food on the development and prognosis of diabetic nephropathy. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 19411-19418, 2021.

MALTA, D. C. *et al.* Cuidados em saúde entre portadores de diabetes mellitus autorreferido no Brasil, Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 17-32, 2015.

MAMADE, Y. *et al.* Internamentos por Hipoglicemia num Serviço de Medicina Interna: Uma Análise de 8 Anos. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 16, n. 1, p. 3-8, 2021.

MARINHO, C. L. A. *et al.* Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em hemodiálise. **Rev Rene**, v. 18, n. 3, p. 14, 2017.

MAZZANTI, C. M. *et al.* Extrato da casca de *Syzygium cumini* no controle da glicemia e estresse oxidativo de ratos normais e diabéticos. **Ciência Rural**, v. 33, n. 6, p. 1061-1065, 2003.

MEDINA, N. H.; MUÑOZ, E. H. Atenção à saúde ocular da pessoa idosa. **BEPA-Bol. Epidemiológico Paulista**, p. 23-28, 2011.

MENDES, R. *et al.* Programa de exercício na diabetes tipo 2. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 6, n. 2, p. 62-70, 2011.

MENEGUETTI, B. B.; NUNES, C. P. Os Novos Tratamentos da Nefropatia Diabética: Uma revisão bibliográfica. **Revista de Medicina de Família e Saúde Mental**, v. 1, n. 2, 2019.

MOSEGUI, G. B. G. *et al.* Alfa-pegylated interferons (2a and 2b) and ribavirin for treatment chronic hepatitis C, genotype 1: a cost-effectiveness analysis. **Physis**, v. 21, n. 2, p. 377, 2011.

MOUTSCHEN, M.; SCHEEN, A. J.; LEFEBVRE, P. J. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. **Diabete & metabolisme**, v. 18, n. 3, p. 187-201, 1992.

MUZY, J. et al. Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, 2021.

NASCIMENTO, O. J. M.; PUPE, C. C. B.; CAVALCANTI, E. B. U. Neuropatia diabética. **Revista Dor**, v. 17, p. 46-51, 2016.

NEHEMY, M. B. Retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 61, n. 3, p. 366-370, 1998.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger-7**. Artmed Editora, 2018.

NELSON, R.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. Elsevier Brasil, 2015.

NERY, M. Hipoglicemia como fator complicador no tratamento do diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p. 288-298, 2008.

NEVES, E. I. S. *et al.* Papel dos rins na regulação do ph sanguíneo The role of the kidneys in blood ph regulation. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 90149-90159, 2021.

NEVES, R. G. *et al.* Estrutura das unidades básicas de saúde para atenção às pessoas com diabetes: Ciclos I e II do Programa Nacional de Melhoria do Acesso e da Qualidade. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00072317, 2018.

OLIVEIRA, M. I. *et al.* RAGE receptor and its soluble isoforms in diabetes mellitus complications. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 49, n. 2, p. 97-108, 2013.

OMI, H. *et al.* Statins inhibit high glucose-mediated neutrophil-endothelial cell adhesion through decreasing surface expression of endothelial adhesion molecules by stimulating production of endothelial nitric oxide. **Microvascular research**, v. 65, n. 2, p. 118-124, 2003.

OPAS-ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília: Distrito Federal, 2016. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-gestacional-relatorio.pdf>

OPAS-ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Ministério da Saúde. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento do diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília: Distrito Federal, 2019. Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Consenso_Brasileiro_Manejo_DMG_2019.pdf

OPAS-ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Organização Mundial de Saúde. Doenças cardiovasculares continuam sendo principal causa de morte nas

Américas. Brasília: Distrito Federal, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/29-9-2021-doencas-cardiovasculares-continuam-sendo-principal-causa-morte-nas-americas>.

OSÓRIO, M. J. et al. Diabetes mellitus após terapêutica com peginterferão-alfa 2a para hepatite viral C crônica. **J Port Gastrenterol**, v. 14, p. 147-149, 2007.

PAREDES, S.; ALVES, M. Management and treatment of glucocorticoid-induced hyperglycemia. **Acta Médica Portuguesa**, v. 29, n. 9, p. 556-563, 2016.

PAREDES, S.; RIBEIRO, L. Cortisol: the villain in metabolic syndrome? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 60, p. 84-92, 2014.

PEREIRA, J. A. et al. Atualizações sobre retinopatia diabética: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 49, p. e3428-e3428, 2020.

PEREIRA, R. A relação entre dislipidemia e Diabetes Mellitus tipo 2. **Cadernos Uni-FOA**, v. 6, n. 17, p. 89-94, 2017.

PETERMANN, X. B. et al. Epidemiologia e cuidado à Diabetes Mellitus praticado na Atenção Primária à Saúde: uma revisão narrativa. **Saúde (Santa Maria)**, v. 41, n. 1, p. 49-56, 2015.

PINEDA-DE PAZ, D. et al. Prevalencia de cardiopatía isquémica asintomática en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. **Revista Colombiana de Cardiología**, v. 25, n. 2, p. 116-123, 2018.

POP-BUSUI, R. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 40, n. 1, p. 136-154, 2017.

PROMPETCHARA, E.; KETLOY, C.; PALAGA, T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. **Asian Pacific journal of allergy and immunology**, v. 38, n. 1, p. 1-9, 2020.

RADENKOVIĆ, M.; STOJANOVIĆ, M.; PROSTRAN, M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. **Journal of pharmacological and toxicological methods**, v. 78, p. 13-31, 2016.

RAISON, C. L. et al. Interferon- α effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. **Molecular psychiatry**, v. 15, n. 5, p. 535-547, 2010.

RAMÍREZ, A. C. et al. Interferón alfa y diabetes mellitus tipo. **Revista Cubana de Endocrinología**, v. 24, n. 2, p. 279-296, 2013.

RAO, P. V. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, v. 19, n. Suppl 1, p. S47, 2015.

REGINATTO, C. J. et al. Impacto do diabetes mellitus gestacional sobre a massa placentária humana. **ABCS Health Sciences**, v. 41, n. 1, 2016.

REIS, A.; VELHO, G. Bases genéticas do diabetes mellitus tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, p. 426-432, 2002.

REWERS, M.; LUDVIGSSON, J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. **The Lancet**, v. 387, n. 10035, p. 2340-2348, 2016.

RIBEIRO, G. J. S.; DA SILVA GRIGÓRIO, K. F. S.; PINTO, A. A. Prevalência de internações e mortalidade por diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica em Manaus: uma análise de dados do DATASUS. **Saúde (Santa Maria)**, v. 47, n. 1, 2021.

RIZZATO, A. C.; SILVA, V. R. S.; SOYER, A. B. Doença renal do diabetes: a importância do diagnóstico e tratamento precoces. **Saúde (Santa Maria)**, v. 47, n. 1, 2021.

ROBINSON, R. *et al.* Update on animal models of diabetic retinopathy: from molecular approaches to mice and higher mammals. **Disease models & mechanisms**, v. 5, n. 4, p. 444-456, 2012.

ROCHA, M. F. M. R.; WANDERLEY, F. A. C.; DOS SANTOS, A. A. Programa educativo na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. **Ensino, Saude e Ambiente**, v. 13, n. 3, p. 94-109, 2020.

ROJAS, N. A. R. A. *et al.* Cardiopatía Isquémica en Cuba. Una puesta al día. 2015. **Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular**, v. 21, n. 3, p. 133-138, 2015.

ROZATI, S. *et al.* Real-life experience with pegylated interferon and conventional interferon in adjuvant melanoma therapy. **Journal of Immunotherapy**, v. 36, n. 1, p. 52-56, 2013.

RUBINO, F. *et al.* New-onset diabetes in Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 8, p. 789-790, 2020.

SABROSA, N. A. *et al.* Tratamento cirúrgico da retinopatia diabética. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 72, p. 204-209, 2013.

SACKS, D. A. *et al.* Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. **Diabetes care**, v. 35, n. 3, p. 526-528, 2012.

SANTOS, V. *et al.* Diabetes Mellitus tipo 1 em idade pediátrica: a experiência de 20 anos de consulta. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 6, n. 3, p. 105-109, 2011.

SARTORELLI, D. S.; FRANCO, L. J.; CARDOSO, M. A. Intervenção nutricional e prevenção primária do diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, p. 7-18, 2006.

SBD-SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2014-2015. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015. 390 p.

SBD-SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016**. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016. 348p.

SBD-SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABTES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Clannad, 2019. 491p.

SCHMIDT, A. M. Highlighting diabetes mellitus: the epidemic continues. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 38, n. 1, p. e1-e8, 2018.

SEMZEZEM, C.; OLIVEIRA, A. V. Associação dos Antígenos Leucocitários Humanos com o Diabetes Mellitus Tipo 1. **Saúde e Pesquisa**, v. 2, n. 2, p. 233-239, 2009.

SILVA, A. P. R.; STROGOFF-DE-MATOS, J. P.; LUGON, J. R. Metabolic acidosis in hemodialysis: a neglected problem in Brazil. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 42, p. 323-329, 2020.

SILVA, J. V. M. et al. Avaliação do Programa de Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus na visão dos usuários. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 68, p. 626-632, 2015.

SILVA, M. et al. Efeito da estreptozotocina sobre os perfis glicêmico e lipídico e o estresse oxidativo em hamsters. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, p. 46-53, 2011.

SILVA, M. E. R.; MORY, D.; DAVINI, E. Marcadores genéticos e auto-imunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, p. 166-180, 2008.

SINGH, A. K. *et al.* Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 4, p. 303-310, 2020.

SKYLER, J. S. et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. **Diabetes**, v. 66, n. 2, p. 241-255, 2017.

SOLLA, M. F. *et al.* Descompensação diabética hiperosmolar (DDH)-pós transplante renal. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 17, n. Supl., 2015.

SOUSA, J. R.; RIBEIRO, J. K. C. A Aterosclerose, suas Causas e a Importância da Adiponectina. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 7, n. 3, p. 49-55, 2019.

STOPA, S. R. et al. Prevalência da hipertensão arterial, do diabetes mellitus e da adesão às medidas comportamentais no Município de São Paulo, Brasil, 2003-2015. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, 2018.

SZKUDELSKI, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. **Physiological research**, v. 50, n. 6, p. 537-546, 2001.

TALPAZ, M. *et al.* Re-emergence of interferon- α in the treatment of chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 27, n. 4, p. 803-812, 2013.

TANG, X. *et al.* SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. **Cell metabolism**, v. 33, n. 8, p. 1577-1591. e7, 2021.

TANQUEIRO, M. T. O. S. A gestão do autocuidado nos idosos com diabetes: revisão sistemática da literatura. **Revista de Enfermagem Referência**, v. 3, n. 9, p. 151-160, 2013.

TEIXEIRA, D. B. S. Atenção à saúde do homem: análise da sua resistência na procura dos serviços de saúde. **Revista Cubana de Enfermería**, v. 32, n. 4, 2016.

TESTON, E. F.; SALES, C. A.; MARCON, S. S. Perspectivas de indivíduos com diabetes sobre autocuidado: contribuições para assistência. **Escola Anna Nery**, v. 21, 2017.

THOMAS, S.; KARALLIEDE, J. Diabetic nephropathy. **J Medicine**, v. 43, p. 20-25, 2014.

TORRES-TAMAYO, M. *et al.* Coronavirus infection in patients with diabetes. **Archivos de cardiologia de Mexico**, v. 90, p. 67-76, 2020.

URAKAMI, T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, v. 12, p. 1047, 2019.

VELASCO, M. B. *et al.* Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. **Angiología**, v. 69, n. 3, p. 174-181, 2017.

VOLTARELLI, J. C. *et al.* Terapia celular no diabetes mellitus. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 149-156, 2009.

WAN, Y. *et al.* Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. **Journal of virology**, v. 94, n. 7, p. e00127-20, 2020.

WEN, H. *et al.* Effect of febuxostat on renal function in patients from South China with CKD3 diabetic nephropathy. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 42, p. 393-399, 2020.

WOLFRAN, L.; OYAFUSO, M. K.; OSAKI, S. C. Cetoacidose diabética: Revisão. **PUBVET**, v. 13, p. 148, 2019.

WOLFSDORF, J. I. *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. **Pediatric diabetes**, v. 15, n. S20, p. 154-179, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: WHO, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Noncommunicable diseases. Geneva: WHO; 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global research on coronavirus disease (COVID-19). Geneva: WHO, mar./2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>.

WU, C. T. *et al.* SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. **Cell metabolism**, v. 33, n. 8, p. 1565-1576. e5, 2021.

XIN, H. *et al.* Icariin ameliorates streptozotocin-induced diabetic retinopathy in vitro and in vivo. **International journal of molecular sciences**, v. 13, n. 1, p. 866-878, 2012.

YANG, J. *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **International journal of infectious diseases**, v. 94, p. 91-95, 2020.

ZHANG, H. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 4, p. 586-590, 2020.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

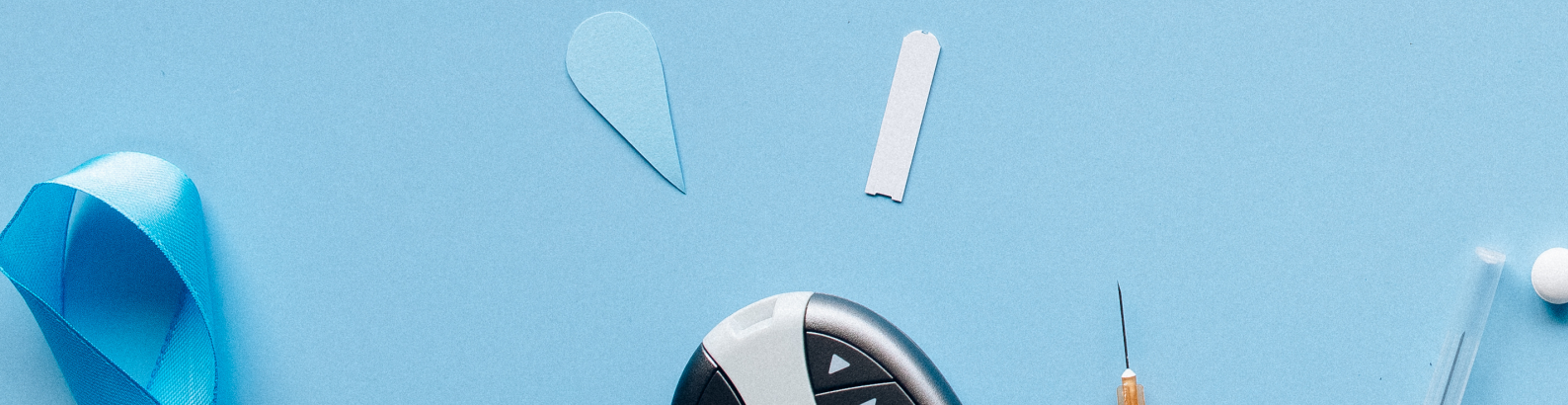
ÍNDICE REMISSIVO

- B** 46, 48, 52, 53, 61, 68
- Brasil 17, 18, 19, 23, 26, 51, 57, 58, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 73
- C**
- Células 12, 23, 24, 25, 27, 29, 30, 31, 38, 46, 47, 48, 50, 52, 53, 67
- Complicações 12, 16, 17, 23, 25, 26, 34, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 51, 54, 58, 60, 62, 65, 69
- D**
- Desenvolvimento 12, 16, 18, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 45, 48, 49, 51, 54, 63, 68
- Diabetes 12, 17, 22, 26, 34, 35, 36, 37, 44, 52, 56, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 70, 71, 72, 73
- Diagnóstico 12, 18, 19, 23, 24, 29, 35, 36, 37, 43, 51, 56, 58, 63, 66, 70, 71, 73
- Doença 12, 13, 16, 17, 18, 24, 25, 29, 30, 34, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 56, 60, 62, 68
- E**
- Estudos 16, 18, 24, 30, 37, 48, 49, 52, 57, 65
- F**
- Fatores 12, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 43, 47, 48, 50, 51, 52, 66, 68
- G**
- Glicose 24, 26, 27, 29, 30, 31, 35, 36, 37, 42, 43, 44, 50, 51, 53, 57, 60
- H**
- Hiperglicemia 12, 17, 22, 24, 25, 26, 30, 34, 36, 37, 43, 44, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 65, 66
- I**
- Insulina 12, 18, 23, 24, 25, 27, 29, 30, 31, 42, 43, 44, 50, 53, 57, 60, 63, 64
- P**
- Pacientes 24, 30, 37, 40, 42, 43, 44, 45, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 58, 61, 62, 63, 64, 67, 68, 70
- R**
- Risco 12, 17, 18, 19, 24, 25, 34, 35, 37, 38, 40, 43,

Welma Emidio da Silva
Ismaela Maria Ferreira de Melo
Bruno José da Silva Bezerra
Luis Eduardo Santos Paz

DIABETES MELLITUS

EPIDEMIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA,
TRATAMENTO E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS



RFB Editora
Home Page: www.rfbeditora.com
Email: adm@rfbeditora.com
WhatsApp: 91 98885-7730
CNPJ: 39.242.488/0001-07
Av. Augusto Montenegro, 4120 - Parque Verde,
Belém - PA, 66635-110

