

Campus Realengo

Graduação em Farmácia

Thayane Laís da Silva

**DIABETES MELLITUS: PREVALÊNCIA NO BRASIL,
FATORES DE RISCO, PREVENÇÃO E SUAS
COMPLICAÇÕES**

Rio de Janeiro

2020

THAYANE LAÍS DA SILVA

**DIABETES MELLITUS: PREVALÊNCIA NO BRASIL, FATORES DE RISCO,
PREVENÇÃO E SUAS COMPLICAÇÕES**

Projeto de Pesquisa apresentado à coordenação do Curso de Farmácia, como cumprimento parcial das exigências para conclusão do curso.

Orientado por Professor Dr. Itallo Collopy Junior

Rio de Janeiro
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Karina Barbosa dos Santos

Bibliotecária - CRB 7 nº 6212

S586 Silva, Thayane Lais da

Diabetes mellitus: prevalência no brasil, fatores de risco, prevenção e suas complicações./ Thayane Lais da Silva, 2020.

33f.:il.

Orientador (a): Prof. Itallo Collopy Junior

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2020.

1. Diabetes mellitus. 2. Nefropatia diabética. 3. Retinopatia diabética. 4. Cetoacidose. 5. Neuropatia diabética. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Collopy Junior, Itallo. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus primeiramente, por me fazer forte nos momentos que achei que não conseguiria, por guiar meus passos e iluminar meus caminhos.

Dedico este trabalho aos meus pais, Sandra e Robson, que nunca mediram esforços para me ver formada e sempre estiveram ao meu lado. E aos meus irmãos, Rômulo e Giovanna, por sempre me motivarem a seguir em frente.

Agradeço ao meu namorado, Rodrigo, pelo companheirismo, paciência, e incentivo. Aos meus amigos e familiares que de alguma forma contribuíram para a realização desse sonho.

Agradeço a minha fiel escudeira, Ana Carolina, por se manter ao meu lado durante toda esta caminhada. Por todos os estudos e desesperos durante esses anos de graduação.

E finalmente, a todos os professores do Instituto Federal do Rio de Janeiro, Campus Realengo, que me ajudaram significativamente em meu crescimento pessoal e profissional durante todos esses anos. E a todas as pessoas que cruzaram meu caminho dentro desta Instituição que me ajudaram a tornar este sonho real.

RESUMO

O diabetes mellitus é uma doença metabólica ocasionada pelo aumento da glicemia na corrente sanguínea, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, podendo ocasionar complicações em longo prazo. Este distúrbio está associado a diversas complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade. O diabetes pode ser classificado em Diabetes Tipo I, quando a insulina deixa de ser produzida pelas células beta-pancreáticas e Diabetes tipo II quando a insulina é produzida em quantidade insuficiente ou de forma ineficiente. Em casos de hiperglicemia durante a gestação, sem evidências anteriores, o diabetes pode ser classificado em diabetes gestacional. O objetivo deste estudo é desenvolver uma pesquisa bibliográfica sobre o Diabetes mellitus para identificar sua prevalência no Brasil, fatores de risco associados a doença, prevenções descritas na literatura e principais doenças associadas para compreender esta doença. Trata-se de uma revisão de literatura realizada em bases de dados eletrônicas como: Scientific Electronic Library Online (*SciELO*), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scholar Google*, além de diretrizes sobre a patologia em questão e cartilhas disponibilizadas pelo Ministério da Saúde, além de teses, dissertações e livros, procurando aprofundar questões relacionadas ao tema. Com este trabalho, espera-se conseguir, fomentar pesquisas futuras e estimular, tanto em âmbito prático como teórico, a efetuação de novos estudos e pesquisas que visem melhorar as condições de vida dos diabéticos.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a metabolic disease caused by an increase in blood glucose in the bloodstream, resulting from a deficiency in insulin production or its action, which can cause long-term complications. This disorder is associated with several chronic micro and macrovascular complications, increased morbidity, reduced quality of life and increased mortality rate. Diabetes can be classified into Type I Diabetes, when insulin ceases to be produced by beta-pancreatic cells and Type II Diabetes when insulin is produced in insufficient or inefficient amounts. In cases of hyperglycemia during pregnancy, without previous evidence, diabetes can be classified into gestational diabetes. The objective of this study is to develop a bibliographic research on Diabetes mellitus to identify its prevalence in Brazil, risk factors associated with the disease, preventions described in the literature and main associated diseases to understand this disease. It is an integrative literature review carried out in electronic databases such as: Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Scholar Google, in addition to guidelines on the pathology in question and booklets made available by the Ministry of Health, in addition to theses, dissertations and books, seeking to deepen issues related to the theme. With this work, it is hoped to achieve, foster future research and stimulate, both in practical and theoretical scope, the carrying out of new studies and research aimed at improving the living conditions of diabetics.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM – Diabetes *mellitus*

DM1 – Diabetes *mellitus* tipo 1

DM2 – Diabetes *mellitus* tipo 2

DMG – Diabetes *mellitus* gestacional

TFG – Taxa de Filtração Glomerular

RD – Retinopatia Diabética

NeD – Neuropatia Diabética

AGEs – Produtos Finais de Glicação Avançada

CAD - Cetoacidose Diabética

CC – Corpos Cetônicos

AADE - American Association of Diabetes Educators

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	11
2.2	OBJETIVO GERAL.....	11
2.3	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3	METODOLOGIA	12
3.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	12
3.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	12
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
4.1	PREVALÊNCIA.....	13
4.2	CONCEITO E DESCRIÇÃO.....	14
4.3	ETIOLOGIA	14
4.4	MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	16
4.5	FATORES DE RISCO	17
4.6	COMPLICAÇÕES	18
	• Nefropatia Diabética	19
	• Retinopatia Diabética.....	20
	• Neuropatia diabética	21
	• Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs)	24
	• Cetoacidose	25
4.7	PREVENÇÃO	27
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
	REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

Entre as importantes causas de morbidade e mortalidade da população, na atualidade, encontra-se o diabetes *mellitus* (DM). Trata-se de uma doença metabólica complexa, multifatorial e está presente em todos os países, independente do seu grau de desenvolvimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes o DM pode ser definido como (2017-2018):

Diabetes *mellitus* (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos, ocasionando complicações em longo prazo. A hiperglicemia persistente está associada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade. Os fatores causais dos principais tipos de DM – genéticos, biológicos e ambientais – ainda não são completamente conhecidos.

O DM está entre as 10 principais causas de morte no Brasil. Cerca de 425 milhões de pessoas em todo o mundo, ou 8,8% dos adultos entre 20 e 79 anos, possuem diabetes. A maior incidência é em regiões onde a economia possui níveis de baixa e média renda (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

Estima-se que mais de 30 mil brasileiros sejam portadores de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e que o Brasil ocupe o terceiro lugar em prevalência de DM1 no mundo. O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) corresponde a 90 a 95% de todos os casos do diabetes *mellitus* (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017-2018).

A rápida urbanização, hábitos alimentares, estilo de vida sedentário, excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e, também, à maior sobrevivência dos indivíduos com diabetes, são fatores que contribuem para o aumento de indivíduos portadores da doença (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018) alerta que o diabetes e suas complicações são uma das principais causas de morte precoce em diversos países. Aproximadamente 5 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram

em decorrência do diabetes em 2015. No mundo, o diabetes é responsável por 14,5% de mortalidade.

Com o aumento dessas faixas etárias, surgem desafios para a saúde pública como os de prevenir e retardar as incapacidades oriundas das doenças crônicas. No caso do diabetes, quando não diagnosticado e tratado corretamente, surgem complicações que podem ser agudas ou crônicas como hiperglicemia, cetoacidose diabética, nefropatia diabética, complicações cardiovasculares, alterações no sistema hemostático, amputação de membros inferiores e cegueira que são as maiores responsáveis pela morbidade e mortalidade da doença, ocasionando perdas importantes de qualidade de vida, além de resultar em altos gastos para saúde pública (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

A elevada morbi-mortalidade associada à diabetes *mellitus*, demonstra que a prevenção do diabetes e de suas complicações deve ser prioridade na saúde pública (FLOR; CAMPOS, 2017).

O tratamento do diabetes *mellitus* constitui um desafio, pois interfere no estilo de vida, depende de autodisciplina e é essencial à sobrevivência. A abordagem do tratamento envolve vários níveis de atuação como: orientação alimentar, a aquisição de conhecimentos sobre a doença, a habilidade de aplicação da insulina e o autocontrole da glicemia, a manutenção da atividade física regular e o apoio psicossocial (GÓES; VIEIRA; JÚNIOR, 2007).

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica acerca do Diabetes *Mellitus*, como proposta de um referencial teórico para profissionais de saúde, estudantes e indivíduos portadores do DM, para melhoria no entendimento da complexidade da doença e maior eficácia no tratamento.

2 OBJETIVOS

2.2 OBJETIVO GERAL

- Realizar uma pesquisa bibliográfica sobre o Diabetes mellitus para identificar sua prevalência no Brasil, fatores de risco associados à doença, prevenções descritas na literatura e principais doenças associadas.

2.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão bibliográfica e descritiva acerca do diabetes;
- Analisar os principais fatores de risco e mecanismos de prevenção;
- Identificar e descrever as principais doenças associadas ao Diabetes.

3 METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico durante os meses de Setembro de 2019 a Janeiro de 2021 acerca do Diabetes Mellitus, sua prevenção, fatores de risco, complicações e atuais tratamentos. Foram utilizados bases de dados como: Scientific Eletronic Library Online (*SciELO*), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*LILACS*), *Scholar Google*, além de diretrizes sobre a patologia em questão e cartilhas disponibilizadas pelo Ministério da Saúde, além de teses, dissertações e livros, procurando aprofundar questões relacionadas ao tema.

Para o levantamento do material utilizou-se os seguintes descritores: 1) Diabetes mellitus tipo 1; 2) Diabetes mellitus tipo 2; 3) Diabetes mellitus gestacional; 4) prevenção do diabetes mellitus; 4) tratamento do diabetes mellitus; 5) prevalência do diabetes mellitus no Brasil; 6) Complicações diabetes mellitus; 7) nefropatia diabética; 8) neuropatia diabética; 9) retinopatia diabética.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2000 e 2021, em Português, Inglês e Espanhol e específicos de fontes confiáveis (institutos, órgão governamentais, associação científica e revistas conceituadas).

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os materiais que não atendiam ao tema proposto e que foram publicados anteriormente aos anos 2000, foram automaticamente descartados.

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 PREVALÊNCIA

Diabetes *mellitus* é considerada como uma epidemia mundial e um problema de saúde pública, com crescente prevalência e considerada em todo o mundo. Dentre os principais fatores associados à prevalência do diabetes estão: rápida urbanização, transição epidemiológica, transição nutricional, maior frequência de estilo de vida sedentário, maior frequência de excesso de peso, crescimento e envelhecimento populacional e, também, à maior sobrevivência dos indivíduos com diabetes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017-2018).

Segundo o *International Diabetes Federation* (2019) 1 em cada 11 pessoas com idade entre 20 e 79 anos tem diabetes, cerca de 463 milhões de pessoas, o que representa 9,3% da população mundial nesta faixa etária. Há uma perspectiva de que em 2045 este número aumente em 51%, aproximadamente 700 (10,9%) milhões de novos diagnósticos da doença.

O Brasil está em 5º lugar no ranking mundial de pessoas com diabetes mellitus, é o país com maior número de pessoas com diabetes da América Latina, com cerca de 16,8 milhões de pessoas diagnosticadas. Estima-se que 1,1 milhões de crianças e adolescentes (menores de 20 anos) tem diabetes tipo 1. Aproximadamente 15,8% dos nascidos vivos são afetados por hiperglicemia na gravidez no ano de 2019 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019-2020).

Diabetes e suas complicações constituem as principais causas de mortalidade precoce na maioria dos países; aproximadamente 4 milhões de pessoas com idade entre 20 e 79 anos morreram por diabetes em 2015, o equivalente a um óbito a cada 8 segundos. O número de mortes resultantes de diabetes e suas complicações em 2019 são estimados em 4,2 milhões (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019-2020).

No Brasil, vale a pena destacar um estudo sobre a incidência de amputações de membros inferiores na região metropolitana do Rio de Janeiro que destacou que há uma incidência 13 vezes maior de amputações na população com diabetes. Segundo o estudo, 13,9 por 100 mil habitantes da população geral sofrem amputações, enquanto na população com diabetes 180,6 por 100 mil habitantes sofrem desta complicação devido à doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020).

4.2 CONCEITO E DESCRIÇÃO

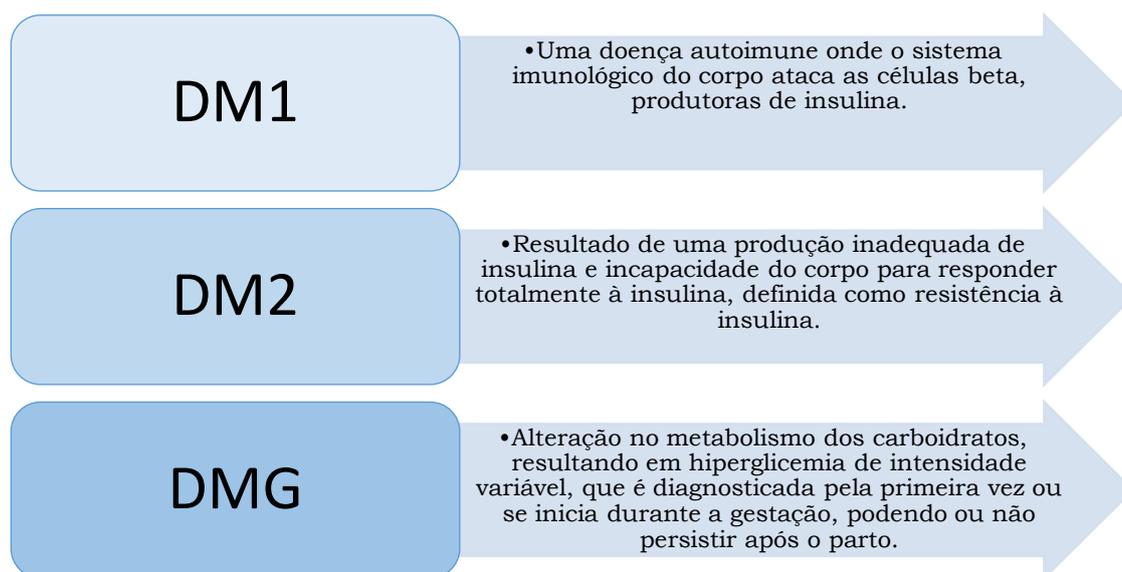
Diabetes *mellitus* (DM) trata-se uma doença metabólica crônica não transmissível de origem multifatorial caracterizada pelo aumento permanente dos níveis glicêmicos decorrente da ausência e/ou incapacidade da insulina de exercer sua função fisiológica, gerando uma série de complicações e disfunções de órgãos essenciais (LIMA, *et al.*, 2018).

O diabetes pode se apresentar de diversas formas e possui classificações diferentes: diabetes *mellitus* do tipo I, diabetes *mellitus* do tipo II e o diabetes *mellitus* gestacional.

4.3 ETIOLOGIA

O DM é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta e/ou da incapacidade de a insulina exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por níveis elevados de glicose com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas (ROLIM, *et al.*, 2016).

A **Figura 1** abaixo demonstra as definições dos diferentes tipos de diabetes *mellitus*:



Fonte: INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012.

As causas deste processo destrutivo das células beta no diabetes mellitus tipo 1 não são totalmente entendidas, mas pode ser uma combinação de suscetibilidade genética e gatilhos ambientais, como infecção viral, toxinas ou alguns fatores alimentares. A doença pode se desenvolver em qualquer idade, mas o diabetes tipo 1 ocorre com mais frequência em crianças e adolescentes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

A etiologia do diabetes mellitus tipo 2 envolve uma complexa interação entre genética, epigenética, e fatores ambientais (SILVA, *et al.*, 2015).

As causas estão vinculadas à obesidade, idade e histórico familiar. Também podem ser citados alguns fatores de risco modificáveis como: dieta e nutrição inadequadas, sedentarismo, tabagismo, entre outros (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

4.4 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico correto e precoce do DM e da intolerância á glicose permite a adoção de medidas terapêuticas que sejam retardadas as complicações crônicas nos pacientes diagnosticados com a doença.

A investigação desta doença baseia-se fundamentalmente nas alterações da glicose plasmática de jejum ou após uma sobrecarga de glicose por via oral.

A identificação do DM é feita baseada nos sintomas característicos apresentados pelo portador e na detecção de três parâmetros, que são os exames utilizados para o diagnóstico, como a glicemia de jejum, teste oral de tolerância á glicose com sobrecarga de 75g em duas horas e, a hemoglobina glicada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020).

O paciente antes de ser diagnosticado passa por estágios intermediários, que ocorrem ao longo de um período de tempo variado. Tais períodos recebem a denominação de glicemia de jejum alterada (entre 100 e 126 mg/dl), porém ainda não foi oficializado pela OMS, e tolerância à glicose diminuída (glicemia entre 140mg/dl e 199mg/dl), medida duas horas após uma sobrecarga de setenta e cinco gramas de glicose. Esses estágios são provenientes de uma combinação de resistência à ação da insulina e disfunção de célula beta pancreática. Tais valores estão listados no **Quadro 1**, sendo possível comparar e diferenciar os valores de glicemia em jejum dos estágios pré-clínicos e quando se caracteriza a doença propriamente dita (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014-2015).

Atualmente são três os critérios aceitos para o diagnóstico de DM com utilização da glicemia:

Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual > 200 mg/dl (compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições). Glicemia de jejum \geq 126 mg/dl (7 mmol/l). Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia. Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose > 200 mg/dl (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014-2015).

Quadro 1. Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos.

Categoria	Jejum	2h após 75g de glicose	Casual
Glicemia normal	<100	> 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a <126	≥ 140 a > 200	
Diabete Mellitus	≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas clássicos

Fonte: (ADAPTADO DE Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019-2020)

4.5 FATORES DE RISCO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) corresponde a 90 a 95% de todos os casos de DM. Trata-se de doença poligênica, com forte herança familiar, ainda não completamente esclarecida, cuja ocorrência tem contribuição significativa de fatores ambientais. Dentre eles, hábitos dietéticos e inatividade física, que contribuem para a obesidade, destacam-se como os principais fatores de risco. Os consagrados fatores de risco para DM2 são: história familiar da doença, avançar da idade, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou diabetes mellitus gestacional (DMG) e presença de componentes da síndrome metabólica, tais como hipertensão arterial e dislipidemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020).

Ainda segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020), embora sua fisiopatologia não seja totalmente conhecida, o diabetes mellitus tipo 1, envolve, além da predisposição genética, fatores ambientais que desencadeiam a resposta autoimune. Entre as principais exposições ambientais associadas ao DM1 estão infecções virais, componentes dietéticos e certas composições da microbiota intestinal.

Dentre os principais fatores de risco para desenvolvimento do diabetes mellitus gestacional (DMG) são: idade materna avançada, sobrepeso, obesidade ou ganho de peso na gravidez atual, deposição central excessiva de gordura corporal, histórico familiar de diabetes em parentes de primeiro grau, crescimento fetal excessivo, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gravidez atual, antecedentes obstétricos

de abortamentos de repetição, malformações, morte fetal ou neonatal, síndrome de ovários policísticos, baixa estatura (inferior a 1,5m), entre outros (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017-2018).

4.6 COMPLICAÇÕES

Frequentemente, o diabetes está associado a outras morbidades. Estudos demonstram que dentre os indivíduos que declaram apresentar diabetes, 26,6% tinham relato de outra morbidade associada; 23,2% de outras duas; e 32,0%, de outras três ou mais morbidades associadas (RZEWUSKA, *et al.*, 2017).

Podemos classificar as complicações do DM em agudas e crônicas: As complicações agudas decorrem geralmente de eventos esporádicos, enquanto as complicações crônicas do DM são decorrentes principalmente do controle inadequado, do tempo de evolução e fatores genéticos da doença (TSCHIEDEL, *et al.*, 2014).

As consequências do DM, em longo prazo, incluem disfunção e falência de vários órgãos, principalmente rins, nervos, olhos, coração e vasos sanguíneos (ROLIM, *et al.*, 2016).

As complicações crônicas microvasculares englobam a nefropatia diabética, a retinopatia diabética e a neuropatia diabética. As complicações crônicas macrovasculares, como o próprio nome diz, são resultantes de alterações nos grandes vasos e causam infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica (TSCHIEDEL, *et al.*, 2014).

Além disso, o DM tem sido responsabilizado por contribuir para agravos no sistema musculoesquelético, no sistema digestório, na função cognitiva e na saúde mental, além de ser associado a diversos tipos de câncer (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020).

As complicações crônicas macrovasculares do DM, também chamadas de doenças cardiovasculares, atingem o coração (infarto agudo do miocárdio), o cérebro (acidente vascular cerebral) e os membros inferiores (doença vascular periférica), e acometem tanto o paciente com DM2 como aquele com DM1 (TSCHIEDEL, *et al.*, 2014).

Ainda segundo Tschiedel, *et al.* (2014), existem diversos mecanismos que participam do aumento do risco de doença macrovascular no diabético. A hiperglicemia é apenas um deles, como também estão envolvidos a hipertensão arterial, a dislipidemia e o fumo.

O pé diabético aparece como consequência de alterações vasculares nos membros inferiores (doença vascular periférica) e/ou complicações neuropáticas (polineuropatia periférica sensitivo-motora).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020), indivíduos com diabetes possuem 2,4 vezes mais chance de ser acometido por hipertensão arterial. Em indivíduos com menos de 44 anos de idade, essa chance pode ser de 3,8 vezes maior. O DM também é responsável por aumentar a gravidade e várias doenças endêmicas, como tuberculose, melioidose e infecção pelo vírus da dengue.

Nesta revisão bibliográfica, iremos aprofundar nas complicações microvasculares do DM.

- Nefropatia Diabética

Também classificada como doença renal do diabetes, a nefropatia diabética trata-se de uma complicação crônica do DM que acomete cerca de 35% dos pacientes. Em $\frac{1}{4}$ dos pacientes a anormalidade observada é o aumento da excreção de albumina e em aproximadamente $\frac{1}{5}$ observa-se a redução isolada da taxa de filtração glomerular (TFG) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014-2015).

O comprometimento glomerular no DM inicia-se, geralmente, cinco a 10 anos depois da evolução do diabetes, apresentando um aumento de incidência após 15 anos de doença. Essa fase inicial geralmente é assintomática. A nefropatia diabética era definida classicamente pela presença de proteinúria $> 0,5\text{g}/24\text{h}$ (TSCHIEDEL, *et al.*, 2014).

Segundo Salgado, *et al.* (2004), a nefropatia diabética é classificada em quatro estágios principais:

Estágio 1: Hiperfiltração - Observam-se aumento do ritmo de filtração glomerular (elevação do *clearance* da creatinina) e normoalbuminúria. A hiperfiltração é a expressão inicial do envolvimento renal no diabetes mellitus.

Estágio 2: Microalbuminúria ou nefropatia incipiente - A excreção urinária de albumina situa-se entre 20-200µg/min ou 30-300mg/24h. O ritmo de filtração glomerular, usualmente, encontra-se elevado de início, com tendência ao declínio quando a albuminúria alcança valores superiores a 70mg/min.

Estágio 3: Proteinúria ou nefropatia clínica - A excreção urinária de albumina atinge valores superiores a 200µg/min ou 300mg/24h. Observam-se queda progressiva do ritmo de filtração glomerular e aparecimento de hipertensão.

Estágio 4: Nefropatia terminal - Pacientes com insuficiência renal crônica, em programas de diálise e transplante renal.

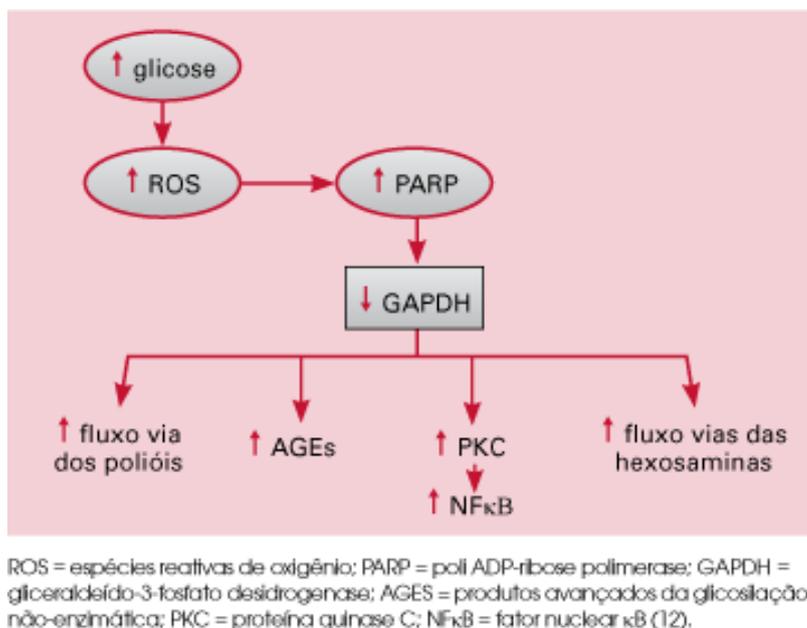
- Retinopatia Diabética

A retinopatia diabética (RD) é umas das principais complicações relacionadas ao diabetes mellitus (DM) e a principal causa de cegueira em pessoas com idade entre 20 e 74 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014-2015).

A retinopatia é das complicações mais comuns e está presente tanto no diabetes tipo 1 quanto no tipo 2, especialmente em pacientes com longo tempo de doença e mau controle glicêmico. Os níveis séricos elevados de glicose induzem a uma série de anormalidades bioquímicas e celulares na retina, que podem provocar as alterações vasculares encontradas na RD (BOSCO, *et al.*, 2005).

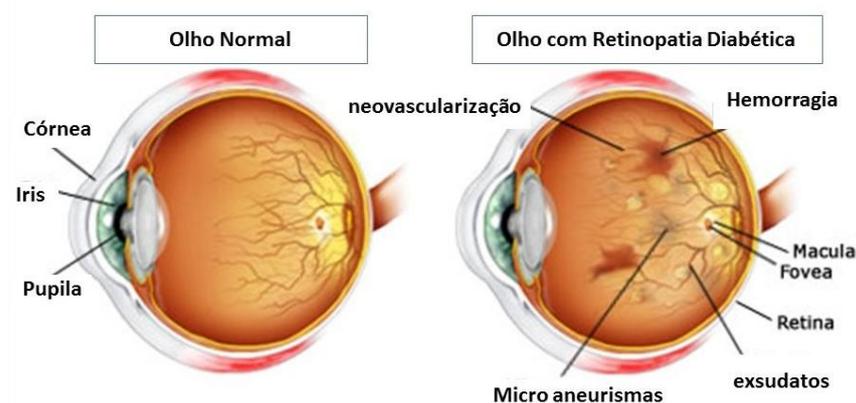
Os efeitos da hiperglicemia crônica sobre a RD têm sido explicados por diferentes mecanismos bioquímicos, como o acúmulo de polioliol, a formação de produtos da glicação avançada, o estresse oxidativo, a ativação da proteinoquinase C e o aumento da via da hexosamina, conforme mostra a **Figura 1**. (ESTEVES, *et al.*, 2008).

Figura 1 – Mecanismo unificado de dano celular induzido pela hiperglicemia.



Fonte: REIS, J. S., VELOSO, C. A., MATTOS, R. T., PURISH, S., NOGUEIRA-MACHADO, J. A, 2008.

Figura 2. Comparação entre um olho saudável e um olho com Retinopatia Diabética.



Fonte: EYECO BLOG, 2021.

- Neuropatia diabética

A neuropatia diabética (NeD) é a complicação tardia mais frequente do diabetes e pode ser evidenciada no DM2, muitas vezes no momento do diagnóstico, enquanto no DM1 geralmente aparece cinco anos ou mais após o diagnóstico (TSCHIEDEL, *et al.*, 2014).

Trata-se de um distúrbio neurológico demonstrável clinicamente ou por métodos laboratoriais em pacientes diabéticos, excluindo-se outras causas de neuropatia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2014-2015).

Segundo Tschiedel, *et al.* (2014), a neuropatia diabética abrange um grupo de alterações relacionadas ao envolvimento estrutural e funcional de fibras nervosas sensitivas, motoras e autonômicas, que podem ser reversíveis ou permanentes. Clinicamente, manifestam-se de formas muito variáveis, desde síndromes dolorosas graves, agudas, secundárias a oscilações glicêmicas, até formas assintomáticas.

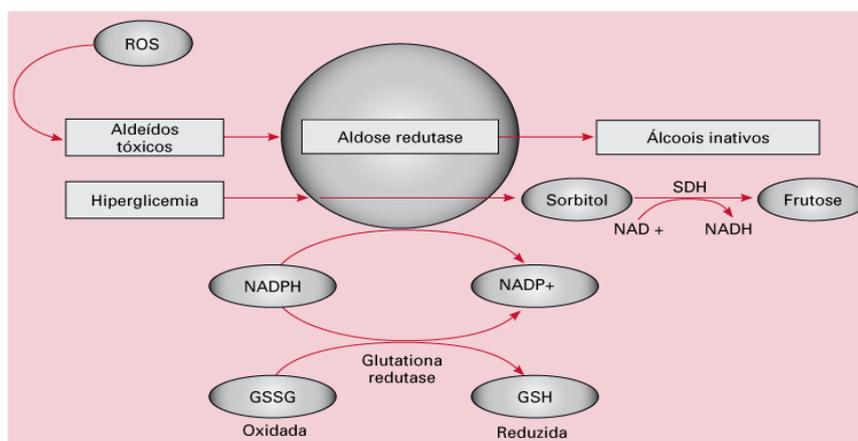
A NeD é o agente causal, ou seja, que inicia o processo fisiopatológico, levando à ulceração e à amputação. Além disso, a NeD por si só é suficiente para causar parestesia dolorosa, ataxia sensorial e deformidade de Charcot (GAGLIARDI, 2020).

A neuropatia periférica, em última instância, leva ao desenvolvimento de pés insensíveis e à perda da capacidade proprioceptiva, o que reduz o arco reflexo de defesa contra os traumas. A neuropatia periférica gera uma lesão autonômica e somática, com perda da função nervosa periférica do pé e do tornozelo. Isso leva à perda da propriocepção e da sensibilidade protetora; também expõe as articulações distais dos membros inferiores aos traumatismos repetitivos e, conseqüentemente, à destruição articular progressiva – articulação de Charcot. Os traumatismos predis põem ao desenvolvimento de deformidades osteoarticulares do pé e do tornozelo e à formação de úlceras plantares decorrentes da distribuição anormal da pressão de apoio do peso corporal durante a marcha. As úlceras podem contaminar-se e provocar, secundariamente, infecção das partes moles ou mesmo do osso adjacente (STÉFANI, K.C; MERCADANTE, M.T, 2003).

O principal fator desta patogênese é a hiperglicemia. Ficou demonstrado que o bom controle metabólico, através da terapêutica intensiva com insulina, melhora a neuropatia em diabéticos tipo 1. No entanto, esse benefício, apesar de também ser real, é menor no diabetes tipo 2. Outros mecanismos estão também implicados na patogênese desta situação, nomeadamente a ativação da via polioliol, levando à acumulação de sorbitol, com conseqüente alteração do NAD (nicotinamida adenina

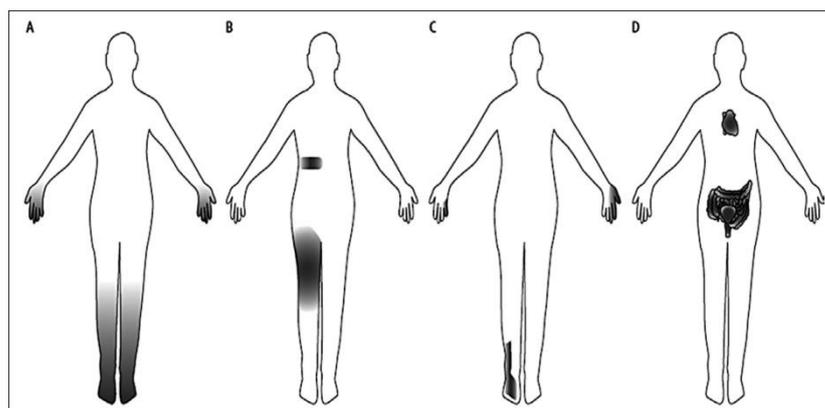
dinucleotídeo) para NADH (forma reduzida do NAD), levando a lesão do nervo (ALMEIDA; CRUZ, 2007).

Figura 3 – Via dos Polióis



Fonte: REIS, J. S., VELOSO, C. A., MATTOS, R. T., PURISH, S., NOGUEIRA-MACHADO, J. A, 2008.

Figura 4. Desenho esquemático - diferentes padrões clínicos da neuropatia diabética.



Fonte: NASCIMENTO, *et. al.*, 2006.

- Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs)

Outros fatores que contribuem para as complicações crônicas do diabetes é o alto consumo de AGEs, produtos altamente reativos, provenientes principalmente de açúcares redutores e lipídeos. Esses produtos são altamente utilizados na indústria alimentícia, mas também podem se formar em alimentos preparados em casa (AVELINO; DE OLIVEIRA CHRISTOFF, 2016).

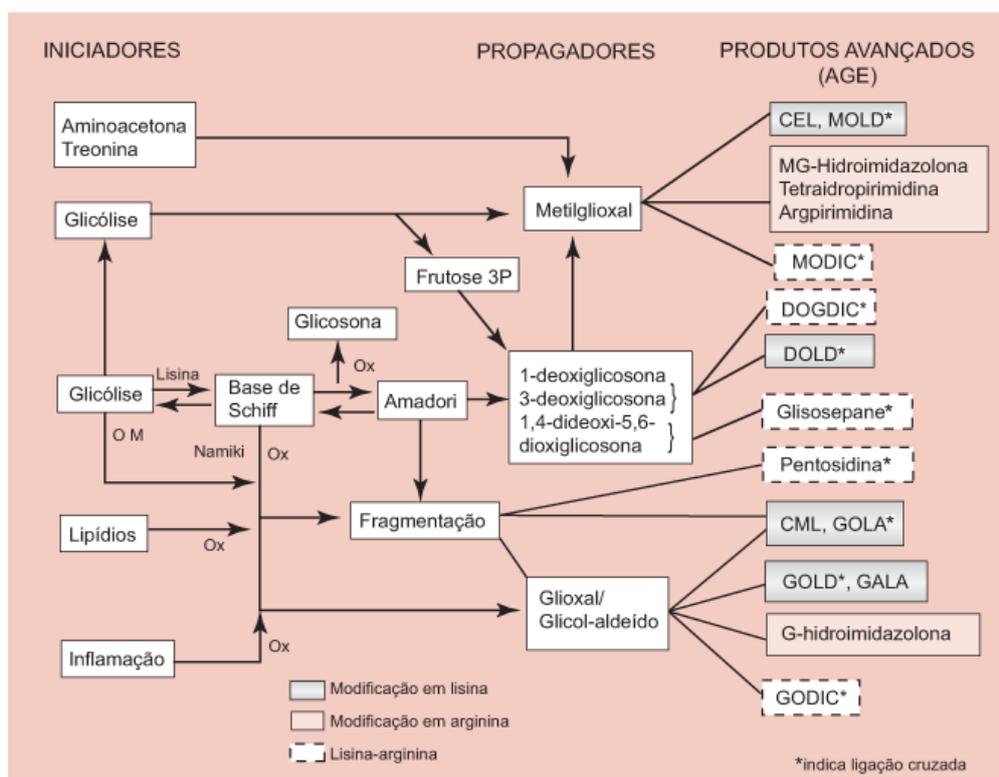
É aceita hoje como "reação de *Maillard*" uma série de reações paralelas e subsequentes que levam à formação de uma grande variedade de compostos que conferem aroma e cor aos alimentos, bem como à formação dos chamados produtos de glicação (AGEs, do inglês *Advanced Glycation Endproducts*) (BARBOSA, 2016).

Os AGEs dietéticos apresentam propriedades pró-oxidantes e pró-inflamatórias, que adicionados a outros fatores da dieta, conduzem a desordens no sistema cardiovascular, aumentando o risco para aterosclerose, severidade de eventos cardiovasculares mais complexos e consequentemente índices significativos de morbimortalidade (OLIVEIRA, *et al.*, 2016).

Os AGEs podem causar prejuízos ao metabolismo por meio de dois mecanismos básicos: 1) modificação da estrutura nativa de biomoléculas, destacadamente a alteração conformacional de proteínas intra e extracelulares e 2) interação desses produtos com receptores sensíveis a AGEs, presentes em uma grande variedade de células, tais como as endoteliais, os monócitos, macrófagos, adipócitos e podócitos, induzindo ao estresse oxidativo, à produção de citocinas inflamatórias e de fatores de crescimento, contribuindo assim para o surgimento e a progressão de diversas patologias (BARBOSA, 2016).

Os danos oxidativos hiperglicêmicos podem levar ao desenvolvimento de patologias associadas à diabetes como catarata, microangiopatias, nefropatias, aterosclerose, infecções e alterações neurológicas (ROCHA, 2006).

Figura 5. Rotas de formação e produtos finais de glicação avançada (AGE).



CML: carboximetil-lisina; carboxietil-lisina (CEL); DOGDIC: ligação cruzada imidazolina derivada de 3-deoxiglicossina; DOLD: dímero de lisina e 3-deoxiglicossina; GOLA: glioxal lisina amida; GOLD: dímero de glioxal-lisina, GALA: ácido glioxílico lisina amida; GODIC: ligação cruzada imidazolina derivada de glioxal; MODIC: ligação cruzada imidazolina derivada de metil glioxal; MOLD: dímero de metilglioxal-lisina (adaptado 7).

Fonte: BARBOSA, J.H.P.; OLIVEIRA, S.L.; SEARA, L.T, 2008.

- Cetoacidose

A Cetoacidose Diabética (CAD) é uma complicação aguda do Diabetes Mellitus caracterizada por hiperglicemia, acidose metabólica, desidratação e cetose, na ocorrência de deficiência de insulina. Acomete principalmente pacientes com DM tipo 1 e geralmente é precipitada por condições infecciosas ou omissão da administração de insulina (BARONE, *et al.*, 2007).

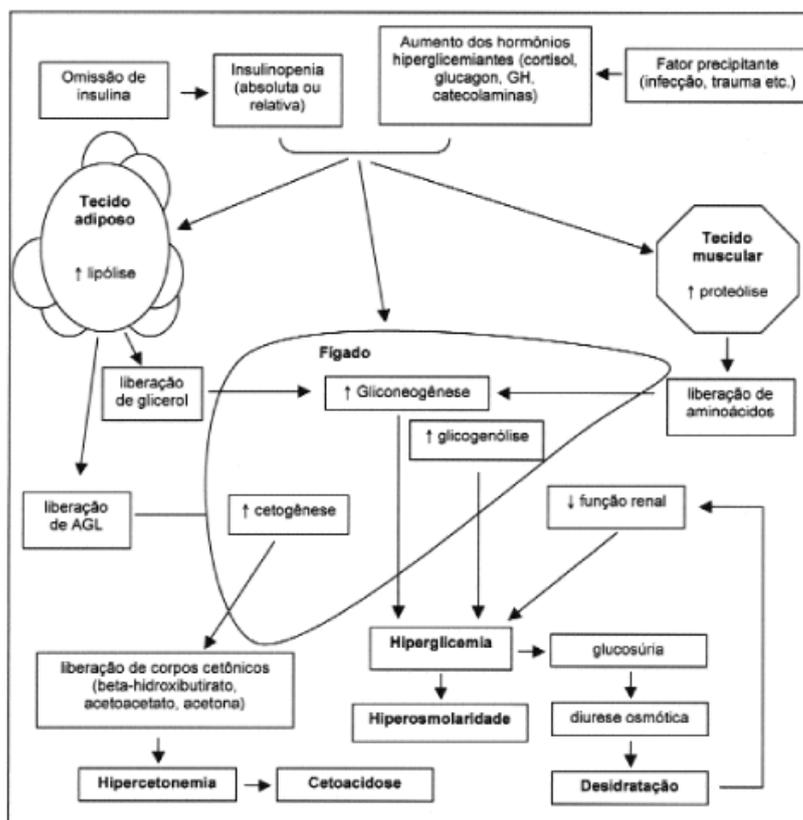
Segundo Santos, *et al.*, (2008), a deficiência de insulina favorece processos catabólicos, como a glicogenólise, a gliconeogênese e a lipólise, além da diminuição da utilização periférica de glicose. Essas alterações metabólicas desencadeiam hiperglicemia com cetonemia, glicosúria e diurese osmótica, além da perda hidroeletrólítica, desidratação e diminuição da taxa de filtração glomerular.

A associação da hipoinsulinemia com o aumento dos hormônios contrareguladores ativa a lipase hormônio-sensível, no tecido adiposo, liberando ácidos graxos livres, para a circulação. No fígado, o metabolismo lipídico é desviado para a oxidação de ácidos graxos livres. (SANTOS, *et al.*, 2008).

Conforme a **Figura 5** demonstra, através da oxidação, os ácidos graxos são convertidos em acetil-CoA. Quando a produção de acetil-CoA ultrapassa a capacidade de utilização hepática, a substância passa a ser convertida em corpos cetônicos (CC): acetoacetato, beta-hidroxibutirato (BHB, que corresponde ao acetoacetato reduzido e é o principal CC da CAD) e acetona (BARONE, *et al.*, 2007).

O aumento da oxidação de ácidos graxos é acompanhado da diminuição da sua metabolização, o que agrava a hipercetonemia e a acidose metabólica. Instala-se o distúrbio hidroeletrolítico, com excreção adicional de íons positivos (Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , NH_4^+ e Mg^{+2}) (SANTOS, *et al.*, 2008).

Figura 6 – Patogênese da Cetoacidose Diabética



Fonte: BARONE, *et al.*, 2007

4.7 PREVENÇÃO

A prevenção do diabetes mellitus pode ser realizada das seguintes maneiras: prevenção do seu início (prevenção primária), prevenção de suas complicações agudas e crônicas (prevenção secundária) ou reabilitação e limitação das incapacidades produzidas pelas suas complicações (prevenção terciária) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020).

A prevenção primária é caracterizada por remover os fatores de risco através da educação e conscientização da população, enfatizando o controle do tabagismo, da obesidade, do sedentarismo, do consumo de bebidas alcoólicas e ao estímulo a uma alimentação saudável. Já a prevenção secundária, a partir da avaliação dos fatores de risco, tem como objetivo a detecção e o tratamento precoce do DM2, quando possível alcançar a remissão da doença, evitar o aparecimento de complicações e retardar a progressão do quadro clínico. A prevenção terciária tem por finalidade prevenir e retardar o desenvolvimento de complicações agudas e crônicas derivadas do DM e também evitar mortes precoces e nessa fase efetua-se a reabilitação de indivíduos já acometidos por alguma complicação (BRASIL, 2013).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020) aponta que:

Indivíduos com DM, tipos 1 e 2, e seus familiares devem ser inseridos em programas de educação nutricional desde o diagnóstico, com abordagem sobre a importância do autocuidado e da independência quanto a decisões e atitudes ligadas à alimentação e ao controle metabólico. Por meio desse conhecimento, o indivíduo com DM poderá compreender a importância e a influência dos alimentos na homeostase glicêmica, bem como estar ciente da prevenção de complicações.

As medidas de prevenção do DM2 envolvem intervenções farmacológicas e não farmacológicas. As medidas não farmacológicas para prevenção ou retardo no desenvolvimento de DM2 incluem modificações da dieta alimentar e atividade física, constituindo, portanto, mudanças do estilo de vida.

De acordo com a literatura, existem vários agentes farmacológicos foram efetivos em diminuir a incidência de DM2 quando administrados a pacientes com pré-diabetes, conforme descrito no **Quadro 2** (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020).

Quadro 2 – Principais fármacos utilizados no tratamento de DM2.

Principais Medicações	Classe terapêutica	Mecanismo de ação
Metformina	Biguanidas	Diminui a produção de glicose pelo fígado, e melhora a utilização de glicose pelo corpo
Glibenclamida, Glimpirida, Glipizida, Gliclazida	Sulfonilureias	Estimula e aumenta a produção de insulina pelo pâncreas
Acarbose, Miglitol	Inibidores da alfa-glicosidase	Diminui a absorção da glicose dos alimentos pelo intestino
Rosiglitazona, Pioglitazona	Tiazolidinedionas	Melhora a utilização da glicose pelo corpo
Exenatida, Liraglutida	Agonistas do GLP-1	Aumenta a liberação de insulina, diminui a glicose, aumenta a saciedade e facilita o emagrecimento
Saxagliptina, Sitagliptina, Linagliptina	Inibidores da DPP-4	Diminui a glicose após as refeições, aumentando a produção de insulina
Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina	Inibidor da SGLT2	Aumenta a eliminação de glicose pela urina e facilita o emagrecimento

Fonte: TUA SAÚDE, 2020.

A American Association of Diabetes Educators (AADE) sugere sete medidas para aplicação em programas de educação efetivo. São elas: comer saudavelmente, praticar atividade física, vigiar taxas, tomar os medicamentos, adaptar-se saudavelmente, resolver problemas que possam dificultar o tratamento e controle adequados e reduzir os riscos.

A educação e o apoio ao autocuidado do diabetes podem ser ministrados em grupos e/ou ambientes individuais e/ou usando tecnologia. Dinâmicas de grupo são um forte incentivo para a educação em diabetes. Por serem interativas, valorizam o relato de experiências dos próprios participantes, permitindo um processo integrador (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019-2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O DM é uma doença crônica que atualmente, com o aumento da expectativa de vida da população, vem se tornando um dos grandes problemas de saúde pública. Destaca-se pelos altos índices de morbidade e mortalidade, principalmente de suas complicações, quando não tratado corretamente.

Desta forma, espera-se ter contribuído com os estudos teóricos no que se refere à diabetes *mellitus*, para estudantes, profissionais de saúde e pacientes com Diabetes *Mellitus* para melhoria e maior eficácia no tratamento desta doença tão complexa considerando sua prevalência, fatores de risco, prevenção e doenças associadas. É preciso conhecer todos os aspectos desta doença para aplicar este conhecimento em assistência farmacêutica.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Tânia; CRUZ, Sónia Cunha. Neuropatia diabética. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 23, n. 5, p. 605-13, 2007.

American Association of Diabetes Educators. **AADE7 self-care behaviors** [Internet]. [acesso em Jan. 2021]. Disponível em: <http://www.diabeteseducator.org/ProfessionalResources/AADE7>.

AVELINO, L.O; DE OLIVEIRA CHRISTOFF, A. A Geração de Produtos Finais da Glicação Avançada (AGEs) durante o preparo ou processamento de alimentos e seus efeitos nas complicações do Diabetes Mellitus. **Anais do EVINCI-UniBrasil**, v. 2, n. 2, p. 707-723, 2016.

BARBOSA, J, H, P; *et al.* A determinação dos produtos avançados de glicação (AGES) e de lipoxidação (ALES) em alimentos e em sistemas biológicos: Avanços, desafios e perspectivas. **Química Nova**, v. 39, n. 5, p. 608-620, 2016.

BARBOSA, J.H.P.; OLIVEIRA, S.L.; SEARA, L.T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 6, p. 940-950, 2008.

BARONE, B., *et al.* Cetoacidose diabética em adultos: atualização de uma complicação antiga. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 9, p. 1434-1447, 2007.

BOSCO, Adriana *et al.* Retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 2, p. 217-227, 2005.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Seção 1 n. 96, 20 de maio de 2004. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

DE OLIVEIRA, I. F., *et al.* Contribuição do enfermeiro na assistência à pessoa idosa com diabetes mellitus. 2016.

DUNCAN, B. B; SCHMIDT M.I; GIUGLIANI E.R.J; DUNCAN, M.S; GIUGLIANI C. **Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. 4. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2013.

ESTEVES, Jorge *et al.* Fatores de risco para retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 431-441, 2008.

Eyeco Blog. **Retinopatia Diabética é uma das principais complicações da diabetes** [Internet]. [acesso em Jan. 2021]. Disponível em: <https://www.eyeco.com.br/blog/retinopatia-diabetica-e-uma-das-principais-complicacoes-da-diabetes/>.

FLOR, L.S; CAMPOS, M.R. Prevalência de diabetes *mellitus* e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. Rio de Janeiro, Brasil. p. 16-29, 2017.

GAGLIARDI, Antonio RT. Neuropatia diabética periférica. **Jornal vascular brasileiro**, v. 2, n. 1, p. 67-74, 2020.

GÓES, A.P.P; VIEIRA, M.R.R; JÚNIOR, R.D.R.L. Diabetes mellitus tipo 1 no contexto familiar e social. **Revista Paulista de Pediatria**. São José do Rio Preto, São Paulo – Brasil. p. 124-8, 2007.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Atlas**. 8 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.

JEONG, S; LEE, M.; JI, E. Effect of pharmaceutical care interventions on glycemic control in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Therapeutics and Clinical Risk Management**. Incheon, Republic of Korea. p.1813–1829, 2018.

LIMA, R.L; FUNGHETTO, S.S; VOLPE, C.R.G; SANTOS, W.S; FUNEZ, M.I; STIVAL, M.M. **Qualidade de vida e o tempo do diagnóstico do diabetes mellitus em idosos**. Brasília, Distrito Federal, Brasil, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de Atenção Básica, n. 16**. Diabetes Mellitus. Brasília, 2006. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus.PDF> Acesso em: 04 out. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de Atenção Básica, n. 36**. Diabetes Mellitus. Brasília, 2013. Disponível em <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_36.pdf> Acesso em: 27 out. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Atenção Básica. **Cadernos de Atenção Básica, n. 32**. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília, 2012. Disponível em <http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/caderno_atencao_pre_natal_baixo_risco.pdf> Acesso em: 03 Nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Organização Pan-Americana da Saúde. **A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não-transmissíveis: DCNT** no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro. Brasília, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Est. para o cuid. da pes. com doen. crôn. - DM**. Caderno de Atenção Básica. Brasília, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde: Departamento de Informação e Análise Epidemiológica. **Principais causas de mortalidade no Brasil**. Disponível em: <<http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/gbd-brasil/principais-causas/>> Acesso em: 04 out. 2019.

MOURAO A. O. M, et al. Pharmaceutical care program for type 2 diabetes patients in Brazil: a randomised controlled trial. **International journal of clinical pharmacy**, v. 35, n. 1, p. 79-86, 2013.

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

OLIVEIRA, E.B., et al. Produtos de glicação avançada e desenvolvimento da aterosclerose. **Nutrição Brasil**, v. 15, n. 4, p. 219-228, 2016.

REIS, J. S., VELOSO, C. A., MATTOS, R. T., PURISH, S., NOGUEIRA-MACHADO, J. A. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 7, p. 1096-1105, 2008.

ROCHA, F.D., et al. Diabetes mellitus e estresse oxidativo: produtos naturais como alvo de novos modelos terapêuticos. **Rev Bras Farm**, v. 87, n. 2, p. 49-54, 2006.

ROLIM, C.E., et al. A importância da atenção farmacêutica e a diabetes mellitus tipo 2. **Informativo Técnico do Semiárido**, v. 10, n. 2, p. 92-104, 2016.

RZEWUSKA, M., et al. Epidemiology of multimorbidity within the Brazilian adult general population: Evidence from the 2013 National Health Survey (PNS 2013). **PloS one**, v. 12, n. 2, p. e0171813, 2017.

SALGADO, P.P.C.D.E., et al. Fisiopatologia da nefropatia diabética. **Rev Med Minas Gerais**, v. 14, n. 3, p. 180-5, 2004.

SANTOS, C. et al. Cetoacidose diabética. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 18, n. 3 Supl 4, p. S6-S10, 2008.

SILVA, E.E.F., et al. **COMPLICAÇÕES CRÔNICAS EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM ATENDIMENTO AMBULATORIAL**. Minas Gerais, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018)**. São Paulo: Editora Clannad, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2014-2015)**. São Paulo: Editora Clannad, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020)**. São Paulo: Editora Clannad, 2019.

STÉFANI, K.C; MERCADANTE, M.T. Princípios do tratamento da neurartropatia de Charcot no pé e no tornozelo. **Rev Bras Ortop**, v. 38, n. 9, p. 497-506, 2003.

TRIPATHI, B.K.; SRIVASTAVA, A.K. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. **Medical science monitor**, v. 12, n. 7, p. RA130-RA147, 2006.

TSCHIEDEL, B., et al. Complicações crônicas do diabetes. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 102, n. 5, p. 1-10, 2014.

VENDRAME, E.F., et al. PERFIL E INCIDÊNCIA DE DIABETES MELLITUS TIPO II NO BRASIL, NO PARANÁ E EM MARINGÁ. **REVISTA UNINGÁ**, [S.l.], v. 56, n. 2, p. 34-43, jun. 2019. ISSN 2318-0579. Disponível em: <<http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/2775>>. Acesso em: 21 dez. 2020.