

# DIABETES MELLITUS AUTOIMUNE

---

*Data de aceite: 15/12/2022*

**Alice Acirole Brito**  
**Anna Ritha Correia de Sá**  
**Bárbara Melo de Sousa**  
**Haphaelle Albuquerque de Senna Palhano**  
**Kássia Cristina Amaral**  
**Leandro de Jesus Souza**  
**Letícia Souza Maia**  
**Geórgia Gama Bonifácio**  
**Deyvd Anntony Lima Grangeiro**

insulina, pela resistência dos receptores desse peptídeo. No Brasil, o diabetes e a hipertensão arterial são as principais doenças crônicas não transmissíveis, que respondem por parte significativa de hospitalizações e amputações de membros inferiores, além de serem importantes causas de mortalidade (BRASIL, 2013).

Pode-se dividir as apresentações do diabetes mellitus em quatro tipos principais: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), diabetes gestacional (DMG) e outros tipos de diabetes. Sendo que o DM1 decorre da deficiência da produção de insulina, o DM2 da resistência à insulina, o DMG é desenvolvido durante a gestação e os outros tipos estão relacionados a alterações genéticas, doenças do pâncreas, endocrinopatias, uso de fármacos, infecções, dentre outras. Ainda, o DM1 pode ser subdividido em autoimune e idiopático (RODACKI et al., 2021).

É importante salientar que o DM1 autoimune pode estar associado a outras doenças autoimunes, tais como a Tireoidite de Hashimoto, a Doença de Graves, a

## ASPECTOS GERAIS DA DOENÇA

O diabetes mellitus é caracterizado por hiperglicemia, decorrente de vários mecanismos patológicos. Tal disfunção, quando não tratada, provoca alterações em vários órgãos, tais como olhos, rins, coração e vasos sanguíneos. A hiperglicemia pode ser resultante da incapacidade ou diminuição da secreção de insulina pelas células  $\beta$  do pâncreas ou da diminuição da ação da

Gastrite Atrófica Autoimune, a Anemia Perniciosa, a Doença Celíaca, a Doença de Addison e o Vitiligo (SBD, 2020).

## ETIOPATOGENESE

O DM1 autoimune decorre da destruição das células  $\beta$  pancreáticas, resultando na deficiência ou incapacidade na produção de insulina. Tal destruição é desencadeada por fatores que envolvem a regulação da resposta imune, predisposição genética e fatores ambientais (SESTERHEIM et al, 2007).

No DM1, predomina-se a reação de hipersensibilidade do tipo IV, que é mediada por células CD4+ Th1 e células TCD8+, além da produção de citocinas e anticorpos direcionados a antígenos das células pancreáticas, o que resulta na destruição das células  $\beta$  (ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2019).

A insulite é a lesão pancreática que surge nos estágios iniciais da doença, sendo caracterizada por lesão tecidual e infiltrados de células imunes, tais como linfócitos TCD4+ e TCD8+. Os linfócitos CD4+ Th1 produzem citocinas que estimulam a ativação de células que medeiam a destruição das células pancreáticas. Já os linfócitos TCD8+ reconhecem os autoantígenos presentes nessas células, induzindo sua apoptose por meio da liberação de granzimas e perforinas (SESTERHEIM et al, 2007; ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2019).

Embora a contribuição dos autoanticorpos na patogenia do DM1 ainda tenha que ser elucidada, tais anticorpos podem ser detectados e utilizados, inclusive, como método de diagnóstico. São produzidos anticorpos anti-ilhota, anti-insulina, anti descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD), anti tirosina fosfatase (anti-IA2) e anti transportador de zinco 8 (anti-Znt8) (SESTERHEIM et al, 2007; ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2019; RODACKI et al., 2021).

Quanto aos fatores genéticos que influenciam no desenvolvimento da autoimunidade, são relatados polimorfismos nos genes HLA-DR, sendo HLA-DR3 e HLA-DR4 presentes em grande parte dos portadores de DM1. Ainda, polimorfismos no gene da insulina, *IL2* e *CD25* já foram descritos e relacionados à predisposição ao DM1 (SESTERHEIM et al, 2007; ABBAS, LICHTMAN e PILLAI, 2019).

Finalmente, os fatores ambientais envolvidos no desenvolvimento de DM1 incluem infecções prévias, embora alguns estudos demonstrem que a presença recorrente de infecções possa ser protetora contra o DM1. Ainda, o tipo de alimentação, estresse emocional, influências climáticas, sazonalidade e acesso aos cuidados de saúde já foram relacionadas aos fatores que levam a tal condição (SESTERHEIM et al, 2007).

## SINAIS E SINTOMAS

A sintomatologia do diabetes mellitus é compatível com aqueles resultantes de hiperglicemia, tais como poliúria, polidipsia, polifagia e perda involuntária de peso. Tais sintomas estão presentes no DM1 e DM2, além dos demais tipos. Ainda, em estágios iniciais, os acometidos podem apresentar-se assintomáticos. Outros sintomas, como fadiga, fraqueza, letargia e turvação visual podem estar presentes (BRASIL, 2013; SDB, 2020). Os sintomas tendem a ser mais evidentes em DM1, embora ocorram nos demais tipos de diabetes mellitus (BRASIL, 2013; SDB, 2020).

## DIAGNÓSTICO

A análise dos sinais e sintomas, bem como do histórico familiar e das características clínicas é essencial para que a suspeita de DM1 seja considerada. (BRASIL, 2013; SDB, 2020).

Embora se desenvolva com mais frequência durante a infância e adolescência, o DM1 também pode se desenvolver na fase adulta, que é denominada de diabetes autoimune latente do adulto (do inglês, *latente autoimmune diabetes in adults* - LADA) (SDB, 2020).

Os exames laboratoriais utilizados no diagnóstico de diabetes mellitus são a glicemia plasmática de jejum, o teste de tolerância oral à glicose (TOTG) e dosagem de hemoglobina glicada (HbA1c). Um resultado de glicemia em jejum maior ou igual a 126 mg/dL, TOTG de duas horas maior ou igual a 200 mg/dL e HbA1c maior ou igual que 6,5% são indicativos da doença. Ainda, a alteração em somente um exame não é suficiente e é necessária a repetição para confirmação (COBAS et al, 2020).

A diferenciação entre DM1 e os demais tipos pode ser feita pelos critérios clínicos, como idade no início da doença, histórico familiar e índice de massa corpórea (IMC), sendo que DM1 costuma se apresentar na infância ou adolescência, em pessoas com IMC normal e com histórico de DM1 na família, embora a análise com base somente nesses critérios possa ser insuficiente para a diferenciação. A pesquisa de autoanticorpos, tais como anti-GAD, anti-IA2, anti-ZnT8 e anti-insulina, além da dosagem de peptídeo C podem ser utilizados para a diferenciação, sendo que os autoanticorpos estão presentes até mesmo na fase inicial da doença, ainda assintomática, e se observa uma diminuição gradual do peptídeo C, indicando falha na produção de insulina (RODACKI et al., 2021).

## MANEJO

O acompanhamento do paciente com DM1 deve se dar por uma equipe multiprofissional, de maneira individualizada. O manejo baseia-se no controle do nível

glicêmico, de maneira a se evitar complicações vasculares a longo prazo, de acordo com as características clínicas, tais como idade, comorbidades associadas e estado cognitivo. O monitoramento é feito por exames laboratoriais e pelo automonitoramento, que pode ser feito pela análise de glicemia capilar ou por sistemas de monitoramento contínuo (SBD, 2020; PITITTO et al, 2020).

São analisadas a HbA1c e dosagem da glicemia sérica de jejum, pré-prandial, pós-prandial (2h após a refeição) e ao deitar. Ainda, com o monitoramento contínuo, analisa-se o tempo no alvo (do inglês *time in range* – TIR), tempo em hipoglicemia, coeficiente de variação e glicemia média estimada (SBD, 2020; PITITTO et al, 2020).

Em pacientes adultos, sem comorbidades, estipula-se uma HbA1c menor que 7%, com glicemia em jejum de 80 a 130 mg/dL e pós-prandial menor que 180 mg/dL. Para crianças e adolescentes, os níveis são similares, exceto pela glicemia em jejum, que deve ser de 70 a 130 mg/dL. Tais metas podem ser mais ou menos rígidas dependendo do estado do paciente (PITITTO et al, 2020).

Para aqueles que têm acesso ao monitoramento contínuo, adota-se um TIR de 70 a 180 mg/dL de mais de 70%, com tempo de hipoglicemia (<70 mg/dL) de menos de 4% e tempo de glicemia (<54 mg/dL) de menos de 1% (PITITTO et al, 2020).

Para o manejo dos níveis glicêmicos, são adotadas medidas farmacológicas e não farmacológicas. As medidas não farmacológicas incluem hábitos saudáveis, como dieta adequada e combate ao sedentarismo (Brasil, 2013). A educação nutricional, visando à adequada ingestão de macronutrientes e micronutrientes, além de exercícios aeróbicos e não aeróbicos, adequadamente monitorados, facilitam o controle glicêmico, auxiliando na prevenção de complicações no DM1. Ainda o controle do consumo de álcool e o abandono do tabagismo podem ser benéficos no controle do DM1 (SBD,2020).

As medidas farmacológicas baseiam-se, principalmente na insulinoterapia, que pode ser administrada pelo próprio paciente. São utilizadas insulinas com diferentes tempos de ação e diferentes esquemas terapêuticos, de acordo com o estágio da doença e características do paciente. Na fase inicial, conhecida por “lua de mel”, onde ainda há produção residual de insulina, costuma-se utilizar doses menores, em comparação com fases mais tardias da doença, onde a produção de insulina cessa (SDB, 2020).

Podem ser utilizadas insulinas de ação ultrarrápida, como a lispro, asparte ou gulisina, no controle da glicemia pós-prandial. A insulina regular também pode ser utilizada para esse fim, embora tenha um início mais lento de ação, o que favorece hiperglicemias pós-prandiais, além de hipoglicemia entre as refeições. A insulina basal pode ser mantida com o uso de insulina protamina neutra Hagedorn (do inglês *neutral protamine Hagedorn* – NPH), de duas a quatro vezes ao dia, e análogos de ação prolongada, como glargina,

detemir e degludeca, de uma a duas vezes ao dia (SBD, 2020).

Existem, ainda, sistemas de infusão contínua de insulina, que utilizam apenas insulina regular ou de ação ultrarrápida. Tais sistemas otimizam o uso da insulina, melhorando o controle glicêmico e prevenindo hiper e hipoglicemias (SBD, 2020).

A hipoglicemia é um efeito adverso a ser monitorado na insulinoterapia, sendo um fator limitante no controle do DM1 (SBD, 2020).

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Diabetes Mellitus. Brasília, 2013.

COBAS, R.; et al. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/2021/diagnostico-e-rastreamento-do-diabetes-tipo-2/>>.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020. Disponível em: <<http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>>.

NUNES, J.S. Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 (100 perguntas chave na diabetes). Disponível em: [https://www.researchgate.net/profile/Jose\\_SilvaNunes/publication/326190002\\_Fisiopatologia\\_da\\_diabetes\\_mellitus\\_tipo\\_1\\_e\\_tipo\\_2\\_100\\_perguntas\\_chave\\_na\\_diabetes/links/5b3cff1daca27207851187a5/Fisiopatologia-da-diabetes-mellitus-tipo-1-e-tipo-2-100-perguntas-chave-na-diabetes.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Jose_SilvaNunes/publication/326190002_Fisiopatologia_da_diabetes_mellitus_tipo_1_e_tipo_2_100_perguntas_chave_na_diabetes/links/5b3cff1daca27207851187a5/Fisiopatologia-da-diabetes-mellitus-tipo-1-e-tipo-2-100-perguntas-chave-na-diabetes.pdf).

PITITTO, B. A.; et al. Metas no tratamento do diabetes. Disponível em <<https://diretriz.diabetes.org.br/2021/metas-no-tratamento-do-diabetes/>>. Acesso em: 20 de mai. 2020.

RODACKI, M et al. Classificação do diabetes. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**, [S.L.], p. 1-2, 1 jan. 2021. Conectando Pessoas. <http://dx.doi.org/10.29327/540652.1-1>

SBD (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES). Doenças Autoimunes Associadas ao Diabetes Mellitus Tipo 1. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/colunas/24-drantonio-carlos/61-doencas-autoimunes-associadas-ao-diabetes-mellitus-tipo-1>>.

SES/PR (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ). Superintendência de Atenção à Saúde. Linha Guia de Diabetes Mellitus. Curitiba, 2018.

SESTERHEIM, P. et al. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogenia auto-imune. *Scientia Medica*, Porto Alegre, v. 17, n. 4, p. 212-217, out./dez, 2007.

SPD (SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETES). Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Disponível em: <<https://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/28-classificao-dediabetes-mellitus/58-definio-diagnostico-e-classificao-da-diabetes-mellitus>>.