

# DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM ADOLESCENTES E OS RISCOS DO DESENVOLVIMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

*Data de aceite: 01/09/2023*

### **Carlos Alberto Alves Dias Filho**

Universidade Federal do Maranhão  
(UFMA), São Luís, Brasil  
Laboratório de Adaptações  
Cardiovasculares ao Exercício – LACORE,  
Universidade Federal do Maranhão, São  
Luís, Brasi  
Docente da Faculdade de medicina ITPAC  
Santa Inês -MA

### **Rodrigo Guimarães Vieira de Carvalho**

Docente da Faculdade de medicina ITPAC  
Santa Inês -MA  
Membro Titular da Sociedade Brasileira de  
Cardiologia SBC-AMB

### **João Guilherme Patriota Carneiro**

Discente da Faculdade de medicina  
ITPAC Santa Inês -MA

### **José Carlos Gomes Patriota Neto**

Discente da Universidade Federal do  
Maranhão (UFMA), Pinheiro, Brasil

### **Lara Teles Sousa Rocha**

Discente da Faculdade de medicina  
ITPAC Santa Inês -MA

### **Paula Athaicy Veras Rodrigues**

Discente da Faculdade de medicina  
ITPAC Santa Inês -MA

## **DIABETES MELLITUS**

Segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020), o diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que cursa com hiperglicemia persistente, devido a incapacidade do corpo em produzir insulina ou não conseguir empregar a sua função adequadamente. A hiperglicemia persistente implica em condições negativas para a qualidade de vida desses pacientes devido a complicações crônicas vasculares. O DM tipo 1 é caracterizado pela deficiência total ou quase total da produção de insulina pelas células  $\beta$  das ilhotas pancreáticas, que geralmente está associado a um processo de autoimunidade. Já o diabetes tipo 2 tem herança poligênica e está associado a fatores hereditários e ambientais, como sedentarismo e estilo de vida, o que culmina em um estado de resistência periférica à insulina (XU et al., 2019).

## EPIDEMIOLOGIA

Atualmente, de acordo com dados do Atlas de Diabetes da International Diabetes Federation (IDF), 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos vivem com diabetes em todo o mundo (IDF, 2021). O mais alarmante são os dados para as projeções do ano de 2045, os quais apresentam estimativa de 783 milhões de pessoas afetadas mundialmente. Nesse contexto, o Brasil é o sexto no ranking de países com mais pessoas vivendo com essa comorbidade, constando cerca de 15,7 milhões de pessoas em todo seu território. Quando se fala em mortalidade, a taxa no ano de 2019 no Brasil foi 31,7%, com maior ocorrência no sexo feminino (ORGANIZATION, 2019). O aumento da prevalência dessa doença tem relação direta com a mudança no estilo de vida e processo de urbanização que resultam em maior número de sedentários e aumento de casos de sobrepeso e de obesidade (SBD, 2019- 2020).

O diabetes é um importante problema de saúde pública que possui alta prevalência e constitui foco de cuidados longitudinais na Atenção Primária que objetiva primordialmente o controle e prevenção da doença e de suas complicações. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2013, o Brasil apresenta uma prevalência de 9,2% para o diabetes mellitus tipo 2 e os casos de subnotificação estão em torno de 42,5%, avançando esse número para 72,8% na região norte. Dentre as suas principais complicações, destacam-se a retinopatia, neuropatia, nefropatia, pé diabético e amputações (MUZY et al., 2021).

O rastreio das complicações relacionadas ao DM2 deve ser constantemente investigado, entretanto isso ainda ocorre de maneira insuficiente, dentre os perfis analisados, a realização de exames como fundo de olho e tratamento de feridas ulcerosas nos pés ainda são negligenciadas, destacando-se que apenas 20% dos diabéticos nunca realizaram exame de fundoscopia. Nesse mesmo estudo as complicações mais prevalentes foram a neuropatia e retinopatia diabética, o que aumenta as taxas de internação hospitalar e desfechos adversos (MUZY et al., 2021).

Cerca de 90% dos portadores de DM desenvolvem complicações vasculares, sendo a DRD considerada um dos mais graves desfechos clínicos, acometendo 20 a 40% dos seus portadores, a maioria dos portadores de DRD são diabéticos do tipo 2 (DMT2). A DRD constitui, atualmente, a principal causa de doença renal dialítica em países desenvolvidos, segunda maior no Brasil (AMORIN et al., 2019).



Figura 1: Prevalência mundial do diabetes melito. A estimativa global é de 415 milhões de indivíduos com diabetes em 2017. São mostradas as estimativas regionais do número de indivíduos com diabetes (20 a 79 anos de idade) (2017). (Adaptada de IDF Diabetes Atlas, The International Diabetes Federation, 2017.)

Fonte: JAMESON, Medicina Interna de Harrison, 2020.

## DIABETES MELLITUS TIPO 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é o tipo mais comum, presente em mais de 95% dos casos, combina fatores genéticos e ambientais à sua etiologia e está associado a condições como estilo de vida, sedentarismo, triglicerídeos elevados, sobrepeso, obesidade e envelhecimento. Essa patologia crônica tem início insidioso e é caracterizado por resistência tecidual à insulina e deficiência parcial de secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. Apresenta frequentemente características clínicas, como *acantose nigricans* e hipertrigliceridemia (SBD, 2022).

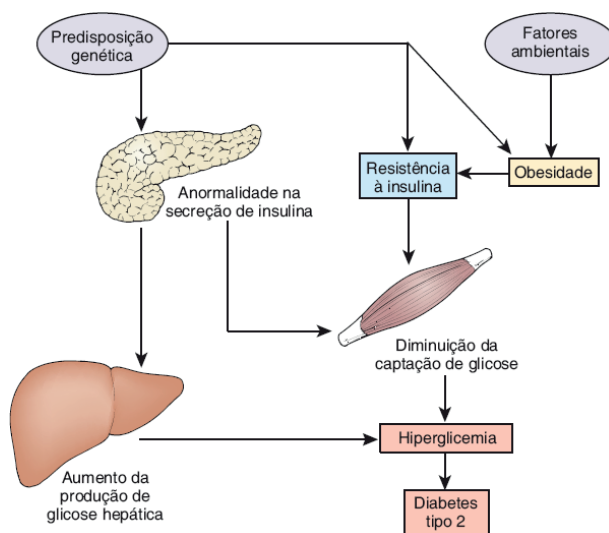


Figura 2: Patogênese do DM tipo 2.

Fonte: Porth CM, Matfin G., 2010

O diabetes, é um fator de risco considerável para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, em destaque para a IC. Sabe-se que o diabetes leva a modificações a nível funcional e estrutural, gerando, por consequência, uma cascata de processos inflamatórios. O estado de hiperglicemia torna-se um fator lesivo para o miocárdio devido ao aumento de radicais livres e oxidantes (ZAVERI et., al 2020).

As espécies reativas de oxigênio (ROS) quando em quantidades fisiológicas atuam promovendo processos de sinalização celular. Entretanto, quando ocorre estresse celular os níveis e ROS tendem a aumentar e por exercerem alta reatividade no organismo acabam gerando um cenário de modificação de lipídeos, proteínas e mais espécies de oxigênio, implicando em estado de estresse oxidativo. Além disso, fisiologicamente a homeostase do corpo é mantida pela estratégia do sistema imunológico em eliminar o excesso das espécies reativas de oxigênio, todavia, quando acontece a falha nesse mecanismo o indivíduo se torna mais propenso em adquirir doenças como câncer, aterosclerose e diabetes.

Além disso, a falta de eliminação de ROS acelera a inflamação e danifica o reparo dos tecidos, reduz o NO biodisponível o que resulta em exocitose endotelial descontrolada com aumento da inflamação vascular e migração de leucócitos. Por outro lado, os neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) geram aumento de ROS no local da inflamação promovendo injúria tecidual, disfunção endotelial e estresse oxidativo. Esse estresse oxidativo, por sua vez, prejudica a junção interoendotelial causando aberturas nestas e maior estímulo à migração de células inflamatórias.

Portanto ROS e inflamação têm uma intrínseca relação e são fatores centrais na patogênese do diabetes, por fim, a produção crônica de ROS desencadeia uma reação inflamatória crônica que predispõe, dentre outros distúrbios à aterosclerose, por outro lado, a produção aguda de espécies reativas de oxigênio leva à trombose (HALIM; HALIM, 2019)

Por conseguinte, a lesão de endotélio expõe fatores que ativam a cascata inflamatória e com isso também se torna pró-aterogênico, devido a formação de fatores de crescimento vascular, P selectina, fator transformador de crescimento  $\beta$ . Tais alterações resultam em fibrose miocárdica e deposição de colágeno, aumentando a suscetibilidade cardíaca. (PALAZZUOLI; IACOVIELLO 2022)

Portanto, o dano cardiovascular é causado pela ativação de vários mecanismos sistêmicos. Um dos pontos principais dessa fisiopatologia se deve a resistência insulínica, a qual é responsável por gerar uma glicotoxicidade sistêmica acionando vias metabólicas alternativas como a beta oxidação de ácidos graxos livres que leva a um estado de lipotoxicidade, ativação de citocinas pró-inflamatória e apoptose de miócitos. (PALAZZUOLI; IACOVIELLO 2022).

Com a progressão dessas alterações, desenvolve-se uma cardiomiopatia diabética com fibrose, remodelamento disfuncional do miocárdio, levando a hipertrofia e disfunção diastólica. Por consequência, distúrbios metabólicos agravam essa condição, como a ativação do SRAA e envolvimento do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS)

## COMPLICAÇÕES METABÓLICAS

O estado hiperosmolar não cetônico e a cetoacidose diabética são complicações agudas presentes no diabetes. Ambos implicam em distúrbios neurológicos, deficiência insulínica e diminuição do volume. Ao contrário da cetoacidose que está mais presente no diabetes tipo 1, o estado hiperosmolar não cetótico é mais frequente em pacientes com DM2, tendo maior predominância em idosos e resulta em diversas manifestações e agravos clínicos como sintomas neurológicos que incluem alteração do estado mental, letargia e obnubilação até convulsões, manifestações no sistema urinário e cardiovascular também estão presentes nesse quadro. A etiologia desse quadro tem como base distúrbios ocasionados pela má ingestão de líquidos, deficiência de insulina e diurese osmótica com diminuições volumétricas no espaço intravascular devido a excessiva condição de hiperglicemia (HALIM; HALIM, 2019).

As complicações sistêmicas cardíacas são de caráter crônico e compreendem complicações vasculares e não vasculares (disfunção erétil, doenças de pele). As de origem vascular são classificadas em microvasculares e macrovasculares. Nos distúrbios microvasculares estão enquadrados a retinopatia, neuropatia e nefropatia e estão associadas a prevalência de doença renal crônica, retinopatia que leva a cegueira irreversível e amputação das pernas por pé diabético. As alterações macrovasculares implicam em maior risco de morbimortalidade para o paciente diabético, como doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular (AVC), e doença vascular periférica (DVP) (HALIM; HALIM, 2019).

Alguns fatores podem estar relacionados à patogênese das complicações do diabetes, porém faltam mais esclarecimentos. Os níveis altos de glicemia intracelular levam à hidrogenação da glicose, resultando no acúmulo de sorbitol, o qual em excesso, pode alterar a função celular. Consequentemente, ocorre desequilíbrio osmótico e influxo de água, o que pode causar lesão de endotélio e afetar a circulação da retina (CAMPOS 2019).

Além disso, glicoproteínas incomuns podem desestruturar membranas oftálmicas, renais e vasculares, enquanto funções alteradas das hemácias parecem causar danos microvasculares devido à ineficiência na oxigenação dos tecidos. Tais desequilíbrios aumentam as espécies reativas de oxigênio, secundários as altas taxas glicêmicas de longas datas (CAMPOS 2019).

No Brasil, a nefropatia diabética é a segunda causa de doença renal crônica, causada por hiperglicemia prolongada e pode culminar em insuficiência renal terminal (MACIEL et al., 2019).

Sua patogênese configura-se de vários fatores, dentre eles hemodinâmicos metabólicos e de inflamação. A hiperfiltração glomerular resultante da glicemia alta

associada a vasodilatação da arteríola aferente, em oposição à eferente, aumentando o fluxo e pressão dentro dos capilares. O hiperfluxo gera estresse hemodinâmico, o que resulta em nefropatia diabética (DE FIGUEIREDO, 2021). Com a progressão da doença, devido às alterações hemodinâmicas e metabólicas, surge a microalbuminúria (excreção de 30 a 300mg/dia) e após período de 4 a 5 anos, a albuminúria passa de 300mg/dia, com consequente diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) (OHKUMA et al., 2016).

A neuropatia diabética é a complicação tardia mais frequente do diabetes. Existem dois tipos de disfunções patológicas nos pacientes com neuropatia diabética. Primeiramente, há o espessamento das paredes dos vasos responsáveis pela nutrição e irrigação do nervo, causando isquemia vascular. Em segundo plano, evidencia-se desmielinização segmentar das células de Schwann, causando diminuição da velocidade de condução neural (GAGLIARDI 2020).

Outra complicação relacionada ao diabetes mellitus está relacionada ao processo de cicatrização, um processo de renovação da integridade de tecidos que necessita de eventos bioquímicos e celulares para que funcione de maneira adequada, em casos de falhas, irá haver letargia na cicatrização (MASI et al, 2016).

Na cicatrização tecidual de um paciente com essa condição, há alterações estruturais na membrana da célula, modificação na quimiotaxia e fagocitose de leucócitos, culminando em uma diminuição da vascularização tecidual, por conseguinte redução do fenômeno da angiogênese e um aumento de metaloproteinases (MMPs). Com isso, as respostas inflamatórias e estresse oxidativo ficam alterados, tendo a formação de espécies glicoxidativas avançadas (AGEs), levando a diminuição da oferta de nutrientes ou deficiência na entrega de fatores de crescimento, o que facilita o processo de lesão contínua (ANDRADE; SANTOS, 2016).

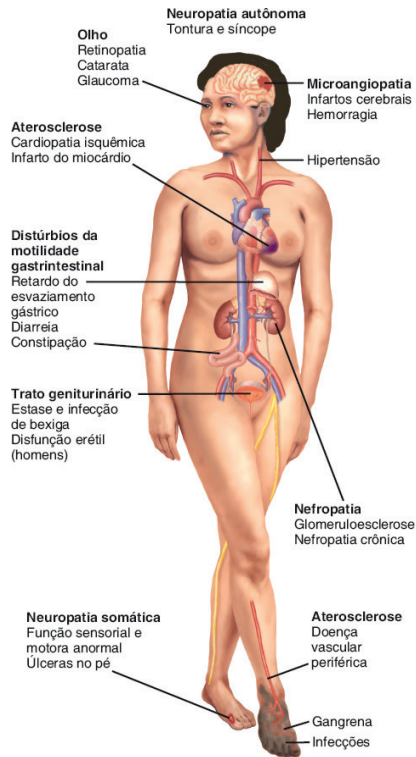


Figura 3: Complicações do diabetes melito a longo prazo

Fonte: Porth CM, Matfin G. Fisiopatologia. 8ª ed, 2010

## DIABETES MELLITUS EM ADOLESCENTES

Nos últimos anos a prevalência do diabetes mellitus tipo 2 vem aumentando entre crianças e adolescentes, acometendo com maior frequência a faixa etária entre 10 e 19 anos. Segundo o estudo ERICA, no Brasil, a prevalência de adolescentes com DM2 e pré-diabetes foi de 3,3% e 22% respectivamente, dentre o público pré-diabético, a prevalência foi maior em homens do que em mulheres. Com relação aos indivíduos pré-diabéticos, fatores socioeconômicos estiveram envolvidos, notou-se um perfil de estudantes de escolas públicas em área urbana ficaram evidentes, quanto aos estudantes diabéticos tipo 2, 70% eram do sexo feminino e de minorias étnicas. (TELO et al., 2019).

A etnia se mostrou como um importante condicionante de risco no DM2, as pesquisas atuais sugerem que a etnia pode ter maior influência no início da juventude, quando comparados com o início na vida adulta. Nativos americanos, hispânicos asiáticos, negros não hispânicos e moradores da ilha do Pacífico estão entre os grupos que o componente étnico mais se destacou (SINGHAL; KUMAR, 2021). O histórico familiar também representa um forte fator de risco para a doença, 45 a 80% dos jovens afetados têm ao menos um familiar de primeiro ou segundo grau com diabetes tipo 2. Filhos em que os pais possuem

DM2 estão mais sujeitos a serem obesos e desenvolverem alteração na pressão arterial, triglicerídeos, insulina e glicose em jejum com maiores valores (SHAW 2007).

No contexto mundial a diabetes juvenil está atrelada ao crescimento da urbanização e aumento do sobrepeso e obesidade, representando um grande risco à saúde para essa faixa etária. O risco em comparação com adultos de desenvolver complicações secundárias mais precocemente é maior, além do fato de que adolescentes com DM tipo 2 apresentam piores resultados ao tratamento, incluindo um descontrole muito mais acelerado da glicemia. Somado a isso, os adolescentes com essa comorbidade também terão um risco cardiovascular elevado devido ao estado de predisposição que envolve a própria obesidade e o quadro inflamatório causado pelo depósito de gordura, dislipidemia e hipertensão (VALAIYAPATHI et al., 2020). O risco cardiovascular aumenta conforme a precocidade do início de DM2, estando esse grupo mais propensos a eventos vasculares (PASTORE et al., 2020).

A fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 2 em adolescentes está associada à puberdade e seus hormônios. Durante essa fase ocorre um aumento do hormônio do crescimento e do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-1) e hormônios sexuais androgênicos, os quais juntos contribuirão para o aumento da resistência insulínica. O sexo feminino possui maior risco para desenvolver tal patologia, pois o estrogênio atua de forma a superestimular os receptores de insulina nas células  $\beta$  (VALAIYAPATHI et al., 2020).

Um dos efeitos no organismo com a adolescência é a maior produção de hormônio do crescimento (GH), que têm efeitos de diminuição da captação de glicose pelos tecidos, como musculoesquelético e adiposo; aumento da produção de glicose pelo fígado e aumento da secreção de insulina. Esse hormônio está ligado a alterações metabólicas que resultam em resistência a insulina, pois ele estimula a captação e uso da glicose dos músculos e tecido adiposo e tem efeito inibitório sobre a gliconeogênese, provocando o aumento da concentração de glicose no sangue, que é acompanhado da secreção de insulina. É devido a isso que o GH tem efeito diabetogênico, e o excesso desse hormônio pode levar a quadro semelhante a de paciente portadores de DM2, não dependentes de insulina (GUYTON, 2017).

A obesidade destaca-se como um dos eixos principais vinculado à suscetibilidade em desenvolver DM2, sendo um processo complexo que envolve distúrbios metabólicos com deposição de gordura, resistência insulínica, dislipidemias e intolerância à glicose. Em um estudo realizado com um grupo de adolescentes e crianças obesos os resultados obtidos evidenciaram um aumento na prevalência de valores alterados da insulina e do metabolismo da glicose, com 80% desse público apresentando alteração no resultado de glicose e 30% estado de hiperinsulinemia. (ASSUNÇÃO et al., 2018). O diabetes mellitus tipo 2 apresenta fisiopatologia semelhante tanto no adulto como adolescente, entretanto, na população de jovens a progressão da doença se dá de uma forma mais agressiva resultando em alterações da glicemia e perda acelerada da funcionalidade das células  $\beta$



(ELDER et al., 2017).

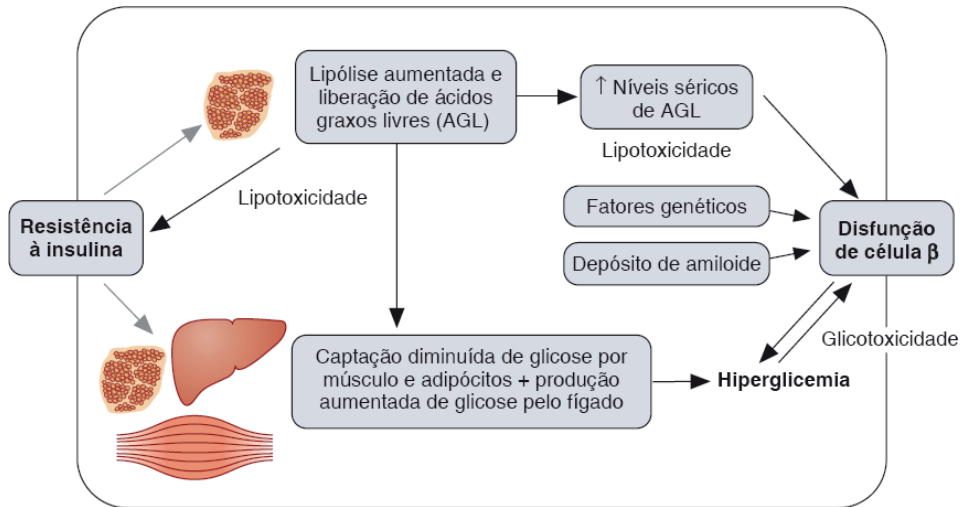


Figura 4: Patogênese do diabetes melito tipo 2

Fonte: VILAR, Lúcio. Endocrinologia Clínica, 2020.

O estudo RISE mostrou um comparativo entre adultos e adolescentes obesos, no qual o resultado impactou em jovens com sensibilidade à insulina 46% menor do que adultos com glicemia alterada e sobrepeso comparável. Dados sobre o metabolismo da glicose também possibilitaram inferir que a depuração hepática de insulina é reduzida na fase juvenil, o que resulta em uma maior quantidade de insulina na periferia. Nesse mesmo estudo verificou-se que os jovens manifestam uma hiper responsividade das células  $\beta$  pancreáticas mesmo a longo prazo, o que sugere que as células pancreáticas são mais sobrecarregadas do que em adultos com DM2, contribuindo, assim, para o declínio mais acelerado destas (SHARON, 2018).

## FATORES DE RISCO CV EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DM

Em relação aos fatores de risco cardiovasculares existem os que são modificáveis e não modificáveis. Quanto aos não modificáveis, estão enquadrados a idade de início e duração da doença, genética/epigenética, histórico familiar, estado étnico-racial e minoritária, gestação da mãe complicada por diabetes mellitus gestacional e resistência fisiológica à insulina da puberdade. Por outro lado, os fatores de risco modificáveis estão relacionados com a presença da obesidade, estilo de vida que culmina em uma alimentação com alta ingestão de calorias, pouca aderência a atividade física e aumento dos comportamentos de sedentarismo. Além disso, incluímos outros fatores comportamentais, como estresse e humor deprimido (ARSLANIAN et al., 2018).

Nessa análise, a literatura mostra que o início precoce de diabetes mellitus culmina em piora do risco cardiovascular no público mais jovem, com chances de mortalidade prematura por causa cardiovascular e aumento na mortalidade por todas as causas em quatro vezes. Nesses indivíduos há uma suscetibilidade aumentada em manifestarem complicações vasculares resultando em maior probabilidade do acometimento por infarto agudo do miocárdio, angina e acidente vascular cerebral (AVC) (PASTORE et al., 2020).

Outro fator associado ao desenvolvimento de doença cardiovascular é o estado pró-inflamatório condicionado ao diabetes, o qual é potencializado com o quadro de obesidade observado em grande parte dos pacientes jovens com DM2. Em ambas as condições estão presentes um estado de inflamação crônica e sistêmica que tem como bases fisiopatológicas a resistência insulínica, produção de radicais livres que geram estresse oxidativo e disfunção do endotélio, distúrbios que propiciam o aparecimento de doença aterosclerótica precoce. Nesses indivíduos ocorre aumento da circulação de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa, interleucina-6, fator de necrose tumoral-  $\alpha$  e leptina com destaque para a diminuição da adiponectina tanto em crianças como adolescentes com diabetes. Entretanto, apesar da obesidade aumentar a condição inflamatória no diabetes, estudos mostram que mesmo em pacientes magros com DM e controle glicêmico adequado os níveis de marcadores pró-inflamatórios estão elevados. (PASTORE et al., 2020).

Em um importante ensaio clínico titulado como *Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescent and Youth (TODAY)* foi observado que o diabetes mellitus tem influência na progressão de outros fatores cardiovasculares adicionais, tais como hipertensão, dislipidemia de LDL-C ou hipertrigliceridemia e tabagismo. No início 23,7% dos jovens com diabetes tipo 2 apresentavam hipertensão, progredindo esse número para 33,8% ao final do estudo. Os participantes estavam na média 14 anos de idade e ao final do estudo 83% dos que tinham DM2 manifestaram um ou mais fatores de risco cardiovascular adicionais (SHAH et al., 2022). A constatação do acompanhamento a longo prazo nesse estudo comprovou que os pacientes adolescentes com DM2 estabelecida apresentam altas taxas de complicações cardiovasculares em idade adulta jovem (SHAH et al., 2011).

Ainda nessa perspectiva, o surgimento do diabetes mellitus tipo 2 em idade jovem tem uma letalidade aumentada em duas vezes em comparação com o DM1 com mortes cardiovasculares que acontecem no auge da vida, atreladas a uma maior prevalência de doenças vasculares nesses indivíduos e uma sobrevivência diminuída. Portanto, devido ao potencial de alto risco que essa comorbidade representa, medidas de intervenção devem ser aplicadas com mais afinco, as quais devem ser direcionadas tanto para o tratamento glicêmico como para os fatores de risco cardiovascular que representam elevada porcentagem de complicações e de morte precoce (CONSTANTINO et al., 2013).

## MANEJO DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 NA ADOLESCÊNCIA

A Sociedade Americana de Diabetes (ADA) aborda critérios para o diagnóstico preciso do diabetes, que são eles: glicose plasmática em jejum  $\geq 126$  mg/dL, Teste Oral de Tolerância à glicose (TOTG)  $\geq 200$  mg/dL após 2 horas e hemoglobina glicada  $\geq 6,5\%$ . A glicose plasmática aleatória  $\geq 200$  mg/dL, juntamente com a presença de sintomas de hiperglicemia também entra como critério. Na conduta inicial desses pacientes é recomendado a realização da busca de autoanticorpos pancreáticos para distinguir DM2 de DM1, pois nos pacientes com diabetes tipo 1 a evolução do quadro é mais severa, progredindo rapidamente para o uso da insulinoterapia. Além disso, essa distinção se faz importante, uma vez que no contexto atual a prevalência da obesidade está aumentada nos adolescentes e sua presença mesmo que tenha uma estrita relação com o surgimento de DM2 não exclui por si só o diabetes tipo 1 (SINGHAL; KUMAR, 2021).

Em relação a triagem, a Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda que seja feita a investigação de pré- diabetes e diabetes tipo 2 baseada nos seguintes critérios: após início da puberdade ou em pacientes  $\geq 10$  anos de idade os quais tenham sobrepeso associado a um ou mais fatores de risco adicionais para diabetes. Em resultados dentro da normalidade, novos exames podem ser realizados dentro do intervalo de 3 anos, a depender do resultado do IMC (SBD 2022).

### Critérios para rastreamento de DM2 em crianças e adolescentes assintomáticos

- Jovens com sobrepeso e obesidade com, pelo menos, um fator de risco:
  - História de diabetes materno
  - História familiar de parente de primeiro ou segundo grau com DM2
  - Etnia de risco
  - Sinais de resistência à insulina:
    - Acantose nigricans
    - Hipertensão Arterial
    - Dislipidemia
  - Adolescente com SOP
  - Baixo peso ao nascimento

Quadro 1: Critérios para rastreamento de DM2 em crianças e adolescentes assintomáticos

Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2023

No DM2 juvenil o tratamento deve objetivar o controle glicêmico, identificação precoce de fatores de risco para doença cardiovascular e prevenção das complicações vasculares. Nesse intuito, tais pacientes necessitam de um tratamento abrangente com uma equipe multidisciplinar e apoio voltado tanto para o âmbito nutricional como o âmbito da psicoterapia, educador físico e profissional médico para acompanhamento da evolução

do quadro clínico. Ademais, as famílias também devem ser integradas no tratamento de modo a receberem uma educação sobre autogerenciamento do estilo de vida, sendo enquadradas em programas educativos (DRAZNIN et al., 2022).

A modificação do estilo de vida deve ser inserida como terapia em todos os pacientes com DM2 no momento do diagnóstico. Os pacientes devem ser instruídos a adotarem padrões alimentares saudáveis, de modo a substituir a ingestão de alimentos hipercalóricos por aqueles que contêm um componente nutricional mais rico. Os cuidados com a alimentação são essenciais no controle do diabetes e objetivam como meta mínima a redução de 7 a 10 % do peso corporal, pois contribui para uma diminuição importante no valor da hemoglobina glicada (SINGHAL; KUMAR, 2021).

A prática de atividades físicas atua como elo importante na melhora das disfunções metabólicas. Compreende-se que tanto a atividade aeróbica como os treinos de resistência muscular melhoram significativamente a captação de glicose pelo músculo e melhora da ação insulínica, além disso a associação entra ambos demonstra ter maior eficácia que a prática destas isoladamente. A prática de atividade física se relaciona com a melhora da sensibilidade insulínica mesmo que não haja mudança no peso corporal, portanto o ciclo de sedentarismo na adolescência precisa ser desfeito. Os jovens devem ser instigados a praticar exercício físico, seja moderado a vigoroso em torno de 30 a 60 minutos por no mínimo 5 dias na semana para diminuição do risco cardiovascular (SINGHAL; KUMAR, 2021).

O monitoramento da glicemia necessita ser individualizado e o estado glicêmico como um todo precisa ser avaliado a cada 3 meses. A meta da HbA1c visa alcançar níveis <7% para a maioria dos adolescentes. Metas mais rigorosas com <6,5% podem ser aplicadas desde que individualizadas para cada caso, geralmente aqueles com menor risco de desenvolverem hipoglicemia, incluindo os que têm pouca disfunção das células (DRAZNIN et al., 2022).

Em relação à terapia farmacológica, as orientações atuais recomendam que o tratamento medicamentoso em crianças e adolescentes seja feito no início do diagnóstico a preferir pelo uso da metformina como droga de escolha em pacientes com A1C < 8,5% fora do estado de acidose ou cetose e sem doença renal. Nos casos de hiperglicemia acentuada com hemoglobina glicada A1C  $\geq$  8,5% e glicose sanguínea  $\geq$ 250 mg/dL, sem condições de acidose ou sintomas de hiperglicemia, a terapia inicial inclui insulina basal associada a metformina (DRAZNIN et al., 2022).

A metformina faz parte da classe das biguanidas nos medicamentos antidiabéticos, sua função é desempenhada por meio da inibição da gliconeogênese e diminuição hepática da produção de glicose, essa droga também atua aumentando a sensibilização da insulina nos tecidos periféricos. A dose inicial de metformina é de 500 a 1000 mg por dia e a graduação da dose se dá conforme a necessidade terapêutica. O uso por tempo prolongado dessa medicação desencadeia efeitos colaterais no trato gastrointestinal, levando a diminuição das vitaminas lipossolúveis, vitamina B12 e ácido fólico (SINGHAL; KUMAR, 2021).

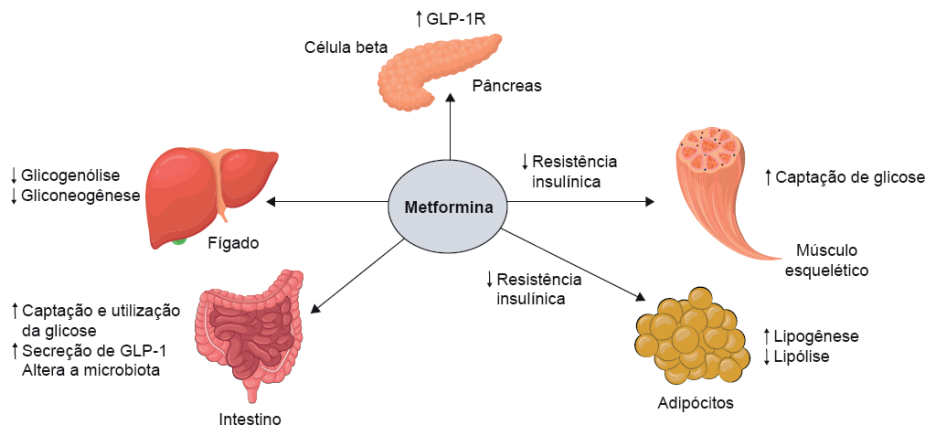


Figura 5: Efeitos sistêmicos da metformina

Fonte: VILAR, Lúcio. Endocrinologia Clínica, 2020

Em 2019, a liraglutida foi aprovada para crianças com idade  $\geq 10$  anos e para os adolescentes com DM2. Uma vez que as metas glicêmicas não forem alcançadas com a metformina em crianças de 10 anos ou mais, com ou sem insulina basal, as recomendações das diretrizes são para considerar o uso da liraglutida no manejo desses indivíduos. A liraglutida é um análogo do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), que é produzido no intestino, secretado após a ingestão de alimento e estimula a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas, além disso, também atua no retardamento gástrico e inibição da liberação do glucagon. Os estudos mostram que o uso da liraglutida diminui a hemoglobina glicada e contribui para a perda de peso (TAMBORLANE et al., 2019).

## DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma patologia ligada à elevação da resistência da insulina durante o período de gravidez, que tem uma prevalência aumentada nos últimos anos. O DMG é um diagnóstico relevante pois essa doença pode levar a partos prematuros, abortos, hipoglicemia neonatal, pré-eclampsia e outras complicações graves, tanto para a mãe como para o bebê (CHOUDHURY, DEVI RAJESWARI, 2021; MOON; JANG, 2022).

Na gestação saudável, o corpo da mãe passa por muitas alterações fisiológicas em diversos sistemas do organismo, sendo o aumento dos níveis de glicose uma delas, no entanto, há excessiva produção de hormônios como progesterona, estrogênio, cortisol, leptina e outros, levam ao estado de resistência insulínica e uma diminuição da recaptação da glicose (PLOWS et al., 2018).

Os efeitos da glicose alta durante a gestação são inúmeros, no entanto, sabe-se que altas concentrações têm efeitos teratogênicos para o feto que está sendo desenvolvido,

levando também a hiperglicemia do feto, devido a circulação materno fetal, estimulando a produção de insulina do feto. A insulina estimulada pode provocar em efeitos anabólicos e de crescimento, que levam a macrosomia. No entanto, é comum a reversão para uma tolerância normal à glicose depois do parto (JAMESON, 2020).

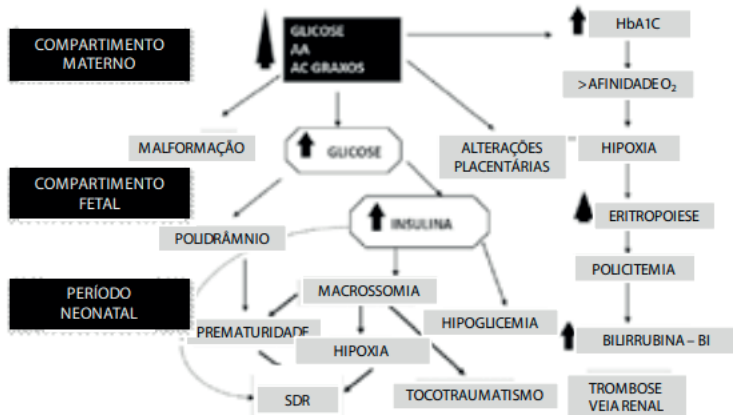


Figura 6: Fisiopatologia do feto e recém-nascido de mães diabéticas (modificada do Manual de Gestação de Alto Risco / FEBRASGO 2010, em publicação).

Fonte: BOLOGNANI, Cláudia Vicari. Diabetes mellitus gestacional: enfoque nos novos critérios diagnósticos, 2011.

## FATORES DE RISCO, RASTREAMENTO E DIAGNÓSTICO DA DIABETES GESTACIONAL

O desenvolvimento da DMG é mais prevalente em mulheres gestantes que apresentam condições como sobrepeso e obesidade, tendo como base o IMC acima de 25 kg/m<sup>2</sup>. Vale lembrar que pessoas com essas condições tem um acúmulo e aumento de lipídios, como triglicerídeos no tecido adiposo ou fígado, o que leva ao aumento da resistência à insulina. Outra questão importante é a deficiência de vitamina D e elevação da carga ácida na alimentação ou até mesmo síndromes metabólicas (ALEJANDRO et al, 2020).

Ainda é importante a observação da idade materna e etnia, já que com o envelhecimento há um aumento da resistência a insulina, além de ser condição mais comum em mulheres hispânicas, afro-americanas e asiáticas, devido a cargas genéticas. Todos esses fatores de risco podem levar ao desenvolvimento da diabetes gestacional, além de ser um fator de risco para o desenvolvimento de DM2 (ALEJANDRO et al, 2020).

Para o diagnóstico e rastreamento da DMG é realizado o exame de glicemia em jejum nas primeiras consultas do acompanhamento pré-natal, mesmo que a mãe não venha apresentar fatores de risco. O exame de glicemia é muito realizado pela praticidade,

baixo custo e precisão (SBD, 2015; JACOB et al., 2014; ABI-ABIB et al., 2014).

O rastreamento da diabetes mellitus gestacional possui protocolos que levam em consideração a associação da glicemia de jejum igual ou superior a 85 ou 90 mg/dL juntamente com a presença de fator de risco. Já outros protocolos aconselham a realização do Teste Oral de Tolerância à Glicose simplificado (TOTG 50g), feito em gestantes durante a 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semana (ADA, 2010).

## DISFUNÇÃO CARDÍACA

O quadro de inflamação prolongada na DM leva a uma condição crônica de lesão tecidual que somado a outros distúrbios metabólicos culmina em alterações a níveis funcionais e estruturais do miocárdio. Considerando o estado de hiperglicemia que se instala, este é responsável por desencadear processos de deposição tecidual de produtos finais da glicação avançada (AGEs) e aumento da produção de matriz extracelular que gera fibrose e remodelamento ventricular, responsável pelo surgimento da cardiomiopatia diabética. (PASTORE et al., 2020).

O mecanismo de fibrose precursor à instalação da doença envolve a quebra no equilíbrio da transição endotelial-mesenquimal (EndMT), que em condições de hiperglicemia gera um fenótipo alterado nas células endoteliais e estas passam a ter caráter fibroblástico. Dessa forma, as células endoteliais começam a ter uma produção exacerbada de proteínas da matriz extracelular e atuam no tecido lesado como fibroblasto ocasionando a fibrose miocárdica (MACVANIN et al., 2023).

O excesso de oxidação de ácidos graxos livres na patogênese da DM2 atua como fator agressor à atividade normal dos cardiomiócitos, a lipotoxicidade gera morte das células cardíacas por meio da produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), disfunção a nível mitocondrial e diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico. Tais mecanismo contribuem para que se prossiga uma disfunção endotelial e aterosclerose (MACVANIN et al., 2023).

Há evidências de que longas cadeias de RNA não codificante (lncRNA) e microRNA (miRNA) exerçam papel na fisiopatologia da cardiomiopatia diabética. miRNAs são RNAs não codificantes que atuam na expressão de diversos genes que regulam o complexo metabólico de apoptose, diferenciação e proliferação celular e estresse oxidativo, o que faz pesquisas apontarem o seu envolvimento nos distúrbios de hipertrofia do músculo cardíaco, disfunção mitocondrial e fibrose cardíaca. Já os lncRNAs estariam envolvidos na transcrição e splicing de RNA (MACVANIN et al., 2023).

Em síntese, estudos evidenciam que adolescentes e adultos jovens com obesidade e DM2 apresentam uma morfofisiologia anormal do miocárdio e aumento da função sistólica quando se compara com o grupo de indivíduos magros. A função diastólica nesses pacientes apresenta um declínio elevado em comparação com adolescentes obesos não diabéticos.

Esse fator é primordial na evolução da cardiomiopatia diabética para insuficiência cardíaca. (SHAH et al., 2011).

Ademais, os adolescentes com DM2 demonstram menor capacidade de aumentar o desempenho físico cardíaco durante o exercício e em repouso os volumes diastólicos e sistólicos finais do ventrículo esquerdo são menores, além de complacência diminuída. Tais disfunções são consequência da agressão irreversível do acúmulo crônico dos produtos finais de glicação avançada (PINTO et al., 2014).

## DEFINIÇÃO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada uma síndrome clínica de caráter sistêmico, definida como uma disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender as necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou o faz com elevadas pressões de enchimento (ROHDE et al., 2018).

## EPIDEMIOLOGIA

A IC é uma síndrome grave, responsável por alto índice de morbimortalidade e internações hospitalares, acometendo mais de 23 milhões de pessoas no mundo. Possui mau prognóstico, a sobrevida após 5 anos de diagnóstico pode ser de apenas 35%, com prevalência que aumenta conforme a faixa etária (aproximadamente de 1% em indivíduos com idade entre 55 e 64 anos, chegando a 17,4% naqueles com idade maior ou igual a 85 anos (ALEXANDER et al., 2021).

Segundo o DATASUS, a IC corresponde a maior causa de morbimortalidade no Brasil e informações *Brazilian Registry of Acute Heart Failure* (registro BREATHE) evidenciam altos índices de mortalidade hospitalar e reinternação, além de baixa adesão ao tratamento medicamentoso (ROCHA; MARTINS, 2019).

A insuficiência cardíaca descompensada resulta em elevados custos para a saúde pública devido a recorrência da necessidade de internações. A estatística cardiovascular-Brasil 2020 trouxe dados que mostrou a insuficiência cardíaca como principal responsável pelos custos de hospitalização dentre as doenças cardiovasculares, com 2.862.739 hospitalizações no período entre 2008 e 2018, o que implica, portanto, em pior prognóstico para esses pacientes. Em relação à prevalência, em 2017 foi observado que esta foi maior em mulheres do que em homens e que as maiores e menores taxas, respectivamente, foram nos estados do Rio Grande do Norte e Acre. Ainda no contexto epidemiológico, os grupos etários de 15-49 anos ao de 50-69 anos tiveram aumento da incidência em 10 vezes e 6 vezes no grupo com 70 anos ou mais, tanto no comparativo de mulheres quanto homens. (OLIVEIRA et al., 2020)



## CLASSIFICAÇÃO

A IC pode ser determinada de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE); pela gravidade dos sintomas através da classificação funcional da *New York Heart Association (NYHA)*; e pelo tempo e progressão da doença, conforme os diferentes estágios (ROCHA; MARTINS, 2019).

### DE ACORDO COM A FEVE

IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) – IC sintomática com FEVE  $\leq 40\%$ . IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFElr) – IC sintomática com FEVE 41-49% (anteriormente rotulada como IC com fração de ejeção intermediária) e IC com fração de ejeção preservada (ICFEP) – IC sintomática com FEVE  $\geq 50\%$  (CASTRO et al., 2021).

### DE ACORDO COM OS ESTÁGIOS

Devido a sua característica de evolução gradativa, pode ser classificada em quatro estágios, sendo que no estágio A estão os pacientes com fatores de risco para desenvolver IC; no estágio B, os que possuem doença estrutural, mas sem sintomas de IC; no estágio C aqueles com manifestações clínicas de IC e estágio D aqueles que mesmo em tratamento medicamentoso, precisam de suporte avançado como transplante cardíaco, dispositivos para auxiliar a circulação ou palição (ROCHA; MARTINS, 2019).

### DE ACORDO COM A CLASSE FUNCIONAL

Existe ainda, a categorização segundo a sintomatologia, de acordo com a classe funcional da *New York Heart Association (NYHA)* em:

*NYHA I*: ausência de sintomas.

*NYHA II*: atividades habituais causam sintomas (limitação leve).

*NYHA III*: atividades menos intensas que os habituais causam sintomas (limitação importante).

*NYHA IV*: incapacidade para realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto (CASTRO et., al 2021).

## FISIOPATOLOGIA

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao desenvolvimento e progressão da IC são complexos, envolvendo predominantemente o aumento da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático. A ativação desses sistemas é contrabalançada por peptídeos endógenos (por exemplo, peptídeos natriuréticos), que são

liberados em resposta ao estiramento do miocárdio resultante de atividade neuro-hormonal excessiva (SOKOS et al., 2020).

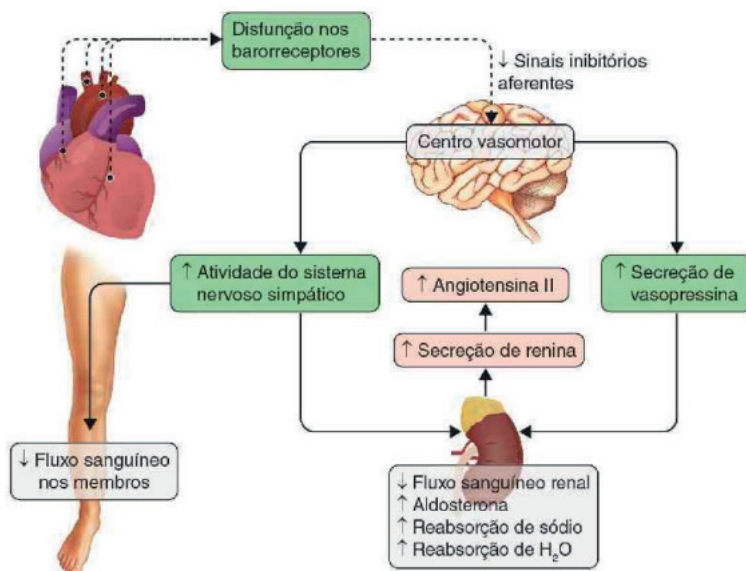


Figura 7: Ativação dos sistemas neuro-hormonais na insuficiência cardíaca (IC)

Fonte: JAMESON, Medicina Interna de Harrison, 2020.

Tal síndrome se instala com a ocorrência de um evento índice que gera danos ao coração e que pode ser resultado de vários fatores, causando instalação aguda, como acontece no infarto do miocárdio e miocardite viral ou de caráter progressivo (hipertensão arterial, diabetes mellitus, miocardiopatias), desenvolvendo estratégias de compensação frente à disfunção cardíaca. A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS) são os mecanismos compensatórios mais importantes, porém, têm efeitos degradantes com o passar do tempo, como aumento da frequência cardíaca, aumento da pós carga, remodelamento cardíaco e fibrose miocárdica (ROCHA; MARTINS, 2019).

A dopamina é um neurotransmissor importante na fisiopatologia da insuficiência cardíaca, pois é produzida nos rins e tem ação de controle da pressão arterial, equilíbrio de íons, além de regular as funções adrenérgicas e renais. A dopamina apresenta dois receptores importantes, DA1 que fica no órgão efetor, tendo efeito de hipotensão, diminuição da pós-carga, aumento da volemia e da excreção de água e sódio. Já o receptor DA2, que possuem agonistas que promovem o efeito hipotensivo, além de provocar bradicardia, redução da pós-carga, mas ainda podem ter ação vasodilatadora em alguns locais específicos (POLONIA; GOLÇALVES, 2019)

É importante destacar que alterações cardíacas estruturais ou funcionais podem ser a causa dessa síndrome que tem como características a redução do débito cardíaco e/ou das elevadas pressões de enchimento em situações de repouso ou de esforço. (ROHDE et al., 2018). Importantes alterações do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) somado a um desequilíbrio autonômico cardíaco podem colaborar para desenvolvimento de anormalidades da função sistólica ou da diastólica e da frequência cardíaca, resultando em defeitos no enchimento ventricular. (DIAS-FILHO et al., 2021; ROHDE et al., 2018). Portanto, a fisiopatologia é complexa e associada a múltiplos fatores como idade e comorbidades, como diabetes mellitus, o que irá influenciar no prognóstico do paciente. (ZAKERI, 2018).

Além disso, algumas comorbidades pioram o prognóstico da IC, com destaque para o diabetes, sabe-se que esta patologia quando em associação com a IC aumenta consideravelmente a mortalidade dos pacientes. O diabetes também atua como fator de risco para o desenvolvimento de IC e torna-se um fator complicador quando ambas comorbidades se apresentam, de modo que estudos trazem que pacientes que tem IC com DM apresentam pior prognóstico do que aqueles sem DM (PARK, 2021; DE DIABETES, 2019).

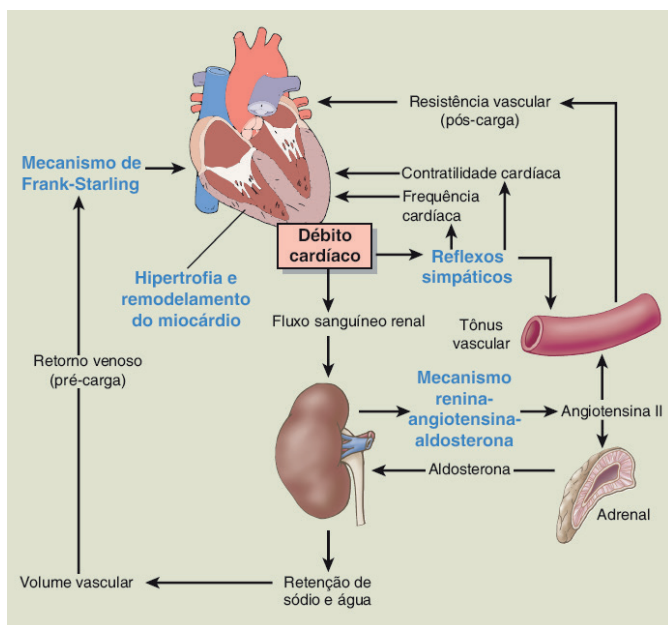


Figura 8: Fisiopatologia da IC

Fonte: KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul; ASTER, Jon. Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças, 2016.

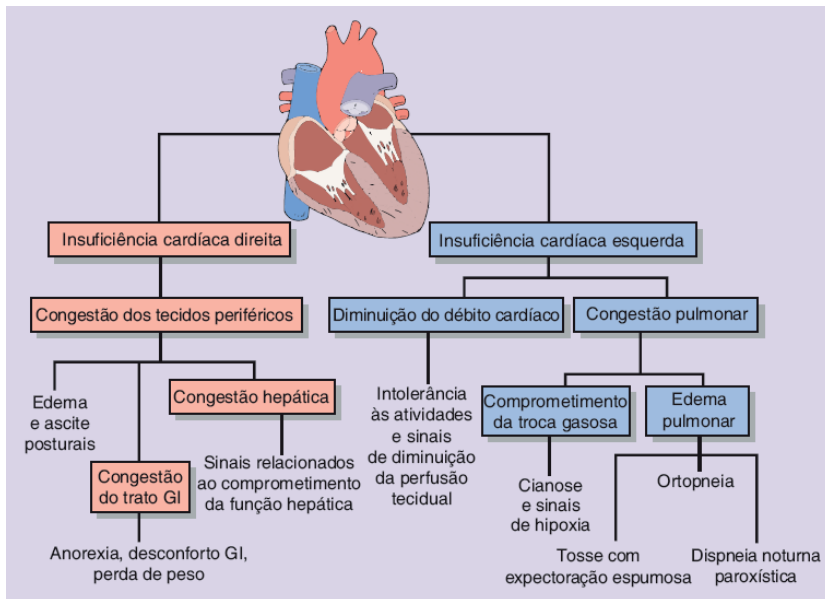


Figura 9: Acometimentos da IC

Fonte: KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul; ASTER, Jon. Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças, 2016.

## SINAIS E SINTOMAS DA IC

Os principais sintomas de IC são dispneia e fadiga, sendo a última atribuída ao baixo débito cardíaco nessa patologia, porém, acredita-se que ainda possa existir outras causas não cardíacas contribuindo para a manifestação desse sintoma. Inicialmente a dispneia é observada apenas ao realizar esforços, mas com a evolução clínica da doença pode chegar a provocar falta de ar até mesmo em repouso (JAMESON, 2020).

O principal mecanismo que explica a dispneia na IC é a congestão pulmonar, que tem o acúmulo de líquido no interstício ou nos alvéolos, ativando receptores J justacapilares, levando a uma respiração superficial e ligeira. Outros fatores podem estar relacionados com esse sintoma, como a redução da complacência pulmonar, fadiga dos músculos respiratórios, anemia e aumento da resistência das vias aéreas (JAMESON, 2020).

Além desses sintomas, o paciente com insuficiência cardíaca pode apresentar também ortopneia, que é a dificuldade de respirar em posição deitada, necessitando de uma elevação para que haja melhora da respiração; dispneia paroxística noturna (DPN) que pode se manifestar com tosse e sibilos a noite, geralmente 1 a 3 horas após se deitar, ocorrendo devido ao aumento da resistência das vias aéreas. É possível que o paciente ainda apresente respiração de Cheyne-Stokes, edema agudo de pulmão e outros (PORTH, C.; GASPARD, K. J., 2015).

SINTOMAS TÍPICOS	SINTOMAS MENOS TÍPICOS	SINAIS MAIS ESPECÍFICOS	SINAIS MENOS ESPECÍFICOS
Falta de ar/dispneia	Tosse noturna	Pressão venosa jugular elevada	Creptações pulmonares
Ortopneia	Ganho de Peso	Refluxo hepatojugular	Taquicardia
Dispneia Paroxística Noturna	Doa abdominal	Terceira Bulha Cardíaca	Hepatomegalia e ascite
Fadiga/Cansaço	Perda de apetite/peso	Impulso apical desviado para esquerda	Extremidades frias
Intolerância ao exercício	Noctúria e oligúria		Edema periférico

Figura 10: Principais sinais e sintomas de IC.

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia (2018).

## INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E DIABETES MELLITUS

A coexistência de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e insuficiência cardíaca (IC) é frequente na prática clínica com prevalência que varia entre 30% e 40%, independentemente da fração de ejeção do VE (SEFEROVIC et., al 2018). Essa condição está associada a um risco significativamente maior de desfechos adversos, tendo em vista que pacientes com IC e DM apresentam número superior de hospitalizações e maior taxa de mortalidade por todas as causas cardiovasculares (CV) (MONTEIRO et al., 2019).

Importantes estudos observacionais e clínicos, como CHARM e EMPHASIS-HF demonstraram que pacientes com IC têm um risco maior de desenvolverem o diabetes mellitus tipo 2 e que quanto maior a gravidade funcional da IC mais elevado corresponderia esse risco. Ainda nesse contexto, independentemente da fração de ejeção, os pacientes com DM2 se mostraram com pior classe funcional NYHA do que pacientes sem DM2 (SEFEROVIC et al., 2018).

Essa piora na evolução clínica é consequência da apresentação de características desfavoráveis, em comparação com aqueles indivíduos sem diabetes, esse grupo de pacientes expressa mais alterações na frequência cardíaca e pressão arterial sistólica, valores aumentados do índice de massa corporal, nível de creatinina e peptídeo natriurético do tipo N-terminal pró-B, o que cursa com resultado clínico desfavorável. (PETRIE et al., 2020).

Portanto, DM2 e IC estão inter-relacionados: assim como DM2 aumenta o risco de IC, a IC pode aumentar o risco de desenvolver DM2. Estudos apontam que na IC também ocorre o desenvolvimento de resistência insulínica, mediada, principalmente pela hiperatividade do sistema nervoso autônomo simpático e ativação neuro-hormonais. As catecolaminas ao estimularem os receptores alfa-adrenérgico desencadeiam vasoconstrição e baixa perfusão sanguínea no musculo esquelético, o que gera redução da captação de glicose e consequente resistência insulínica. A presença das catecolaminas também está associada

ao aumento da oxidação de lipídeos e estresse inflamatório. (PALAZZUOLI; IACOVIELLO; PALMEZANO-DÍAZ, 2022).

A lipotoxicidade do miocárdio é proveniente do excesso de ácidos graxos livres que vem da diabetes e obesidade que se acumulam no tecido adiposo em forma de triglicerídeos. Essa gordura se acumula não só nos adipócitos, mas também em outros órgãos como no fígado, células  $\beta$  pancreáticas, músculo esquelético e no miocárdio, resultando em intolerância à glicose e outros problemas (SHIMABUKURO M., 2009).

## CONTROLE DA GLICEMIA

O controle terapêutico da glicemia exerce importante influência na evolução clínica. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) a glicemia elevada destacou-se como relevante fator de risco metabólico para todas as causas de óbito, sendo responsável pela taxa de 80,4 óbitos por 100 mil em 2019 (BRASIL, 2022). Em estudos mostrados na literatura níveis elevados de HbA1C em DM2 e IC estão consistentemente relacionados à maior mortalidade (SEFEROVIC et al., 2018).

Há na literatura uma relação direta entre o nível de glicose e hemoglobina glicada com o prognóstico da IC. AGUILAR (2009), fez uma relação entre hemoglobina glicada em pacientes com IC e diabetes, onde observou que pacientes com taxas inferiores e superiores de HbA1C (HbA1C menor que 7,1% e maior que 7,8%) têm uma mortalidade maior do que pacientes com controle glicêmico modesto. Além disso, nesse estudo a relação da hemoglobina A1C e mortalidade demonstrou que a incidência de hospitalização por IC em dois anos aumentou à medida que os níveis de HbA1C aumentaram e que houve crescimento da prevalência de complicações diabéticas. Por outro lado, em um estudo retrospectivo foi verificado que pacientes com nível glicêmico abaixo de 100 mg/dl estiveram associados a um maior risco de mortalidade em relação a pacientes ambulatoriais (ISSA, 2010).

Tais eventos, estão associados ao maior risco de hipoglicemia que assim como a hiperglicemia, também representa um mecanismo de lesão miocárdica, tanto por desencadear efeitos pro-arrítmicos imediatos, como por levar a efeitos pró-inflamatórios e aterogênicos (DE LEÓN ESPITIA, 2017). Além disso, na hipoglicemia a via metabólica alternativa da beta oxidação de ácidos graxos é acionada, levando a deposição de lipídeos no miocárdio, hiperativação dos  $\beta$ -adrenoceptores via sistema nervoso simpático, que, por sua vez, promovem sobrecarga de influxo de cálcio para os miócitos, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) gerando lesão e morte de cardiomiócitos. (HUANG et al., 2022)

De fato, a maioria dos estudos referem um risco aumentado de desfechos cardiovasculares adversos com o controle rigoroso da hemoglobina glicada, bem como estudos como EMPA-REG evidenciaram uma redução significativa da mortalidade e risco de IC apesar da HbA1 ter alcançado valores de 7,8%. Sugere-se, ainda, descompensação

cardiológico em pacientes com IC e DM com hemoglobina glicada acima de 8. Por isso, a Sociedade Americana de Cardiologia sugere buscar metas entre 7 e 8 (ROSANO et al., 2017).

## REFERÊNCIAS

ABI-ABIB, Raquel C.; CABIZUCA, Carolina A.; CARNEIRO, João Regis I.; BRAGA, Fernanda O.; COBAS, Roberta A.; GOMES, Marília B.; JESÚS, Guilherme R. de; MIRANDA, Fátima R. D. Diabetes na gestação. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p.40-47, 29 jul. 2014.

ALEJANDRO, E. U. et al. **Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes**. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 14, p. 5003, 15 jul. 2020.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes care**, 33 Suppl 1(Suppl 1), S62–S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>

AMORIM, Rayne Gomes et al. Kidney disease in diabetes mellitus: cross-linking between hyperglycemia, redox imbalance and inflammation. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 112, p. 577-587, 2019.

ANDRADE S. M., SANTOS I. C. R. V. Oxigenoterapia hiperbárica para tratamento de feridas. **Revista Gaúcha de Enfermagem**. 2016; 37(2). doi: 10.1590/1983-1447.2016.02.59257

ARSLANIAN, Silva et al. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. **Diabetes care**, v. 41, n. 12, p. 2648-2668, 2018.

ASSUNÇÃO, Silvana Neves Ferraz de et al. Glucose alteration and insulin resistance in asymptomatic obese children and adolescents. **Jornal de pediatria**, v. 94, p. 268-272, 2018.

BOCCHI, Edimar Alcides et al. Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2 (SGLT2) na IC. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 355-358, 2021.

BOLOGNANI, Cláudia Vicari; SOUZA, Sulani Silva de; PARANHOS CALDERON, Iracema de Mattos. Diabetes mellitus gestacional: enfoque nos novos critérios diagnósticos. **Comun. ciênc. saúde**, p. [31-42], 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. **Estratégia de Saúde Cardiovascular na Atenção Primária à Saúde: instrutivo para profissionais e gestores**. / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Primária à Saúde. - Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

CAMPOS, Joanny Elizabeth Maria Pimentel. COMORBIDADE CRÔNICA NA DIABETES MELLITUS: RETINOPATIA DIABÉTICA. **SEMPESeq-Semana de Pesquisa da Unit-Alagoas**, n. 7, 2019.

CASTRO, Iran. **Livro-texto da sociedade brasileira de cardiologia. 3.ed.** São Paulo: Editora Manole, 2021.

CERIELLO, Antonio *et al.* Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. **Cardiovascular Diabetology**, v. 20, n. 1, p. 1-19, 2021.

CHOUHDURY, A. A.; DEVI RAJESWARI, V. **Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder**. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 143, p. 112183, nov. 2021.

CONSTANTINO, Maria I. et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. **Diabetes care**, v. 36, n. 12, p. 3863-3869, 2013.

DE FIGUEIREDO, Bárbara Queiroz et al. Complicações crônicas decorrentes do Diabetes mellitus: uma revisão narrativa de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e96101421794-e96101421794, 2021.

DE INSUFICIÊNCIA, Comitê Coordenador da Diretriz; COLABORADORES, Cardíaca; ROHDE, Luis Eduardo Paim. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arq Bras Cardiol**, v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018.

DRAZNIN, Boris et al. 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. **Diabetes Care**, v. 45, n. Supplement\_1, p. S208-S231, 2022.

DUNLAY, Shannon M. et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. **Circulation**, v. 140, n. 7, p. e294-e324, 2019.

ELDER, Deborah A. et al.  $\beta$ -Cell function over time in adolescents with new type 2 diabetes and obese adolescents without diabetes. **Journal of Adolescent Health**, v. 61, n. 6, p. 703-708, 2017.

Federação Internacional de Diabetes. **IDF Diabetes Atlas**. 10. ed. Bruxelas, Bélgica, 2021.

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

GOTTSCHALK, Michael et al. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. **Diabetes Care**, v. 30, n. 4, p. 790-794, 2007.

GUYTON, A.C. e Hall J.E. – **Tratado de Fisiologia Médica**. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

HALIM, Michael; HALIM, Alice. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). **Diabetes & metabolic syndrome: clinical research & reviews**, v. 13, n. 2, p. 1165-1172, 2019.

ISSA, Victor S. et al. Glycemia and prognosis of patients with chronic heart failure—subanalysis of the long-term prospective randomized controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients (remadhe) trial. **American Heart Journal**, v. 159, n. 1, p. 90-97, 2010.

JACOB, Thales Abel; SOARES, Leticia Ramos; SANTOS, Marina Ramos; SANTOS, Lorena Ramos; SANTOS, Eduardo Ramos; TORRES, Guilherme Costa; SILVA, Vanessa Yuri Nakaoka Elias da; KASHIWABARA, Tatiliana Geralda Bacelar. Diabetes mellitus gestacional: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research -BJSCR**, [S.l.], v. 6, n. 2, p.33-37, 2014.

JAMESON, J. L. et al. **Medicina interna de Harrison**. 20. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2020. 2v.



LAFFEL, L. M. B. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in young people with Type 2 diabetes: a randomized trial. **Diabetic Medicine**, v. 35, n. 8, p. 1096-1104, 2018.

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

MACVANIN, Mirjana T. et al. Diabetic cardiomyopathy: The role of microRNAs and long non-coding RNAs. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, 2023.

MASI E. C. D. J., Campos A. C. L., Masi F. D. J., Soattiratti M. A., Shinike I, Masi R. D. J. A influência de fatores de crescimento na cicatrização de feridas cutâneas de ratas. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. 2016; 82(5): 512-521. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.09.011

Metabolic contrasts between youth and adults with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes: II. Observations using the oral glucose tolerance test. **Diabetes care**, v. 41, n. 8, p. 1707-1716, 2018.

MONTEIRO, Pedro et al. Effect of empagliflozin beyond glycemic control: Cardiovascular benefit in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. **Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)**, v. 38, n. 10, p. 721-735, 2019.

MOON, J. H.; JANG, H. C. **Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications**. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 46, n. 1, p. 3–14, 31 jan. 2022

MUZY, Jéssica 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.

NHLBI OBESITY EDUCATION INITIATIVE *et al.* **The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults**. The Institute, 2002.

OHKUMA, Toshiaki et al. Effects of smoking and its cessation on creatinine-and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. **Hypertension Research**, v. 39, n. 10, p. 744-751, 2016.

OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de *et al.* Estatística Cardiovascular—Brasil 2020. **Arquivos brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 308-439, 2020.

OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de et al. Estatística Cardiovascular—Brasil 2020. **Arquivos brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 308-439, 2020.

Organization, W. H. (2017). "Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). 2000." Geneva: World Health Organization Google Scholar.

PALAZZUOLI, Alberto; IACOVIELLO, Massimo. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. **Heart Failure Reviews**, p. 1-12, 2022.

PALMEZANO-DÍAZ, Jorge Mario et al. Diabetes mellitus tipo 2 en una clínica de insuficiencia cardiaca de un centro de referencia latinoamericano. **Medicina Interna de México**, v. 38, n. 5, p. 990-1000, 2022.

PARK, Jin Joo. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes. **Diabetes & metabolism journal**, v. 45, n. 2, p. 146-157, 2021.

PASTORE, Ida et al. The impact of diabetes mellitus on cardiovascular risk onset in children and adolescents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 14, p. 4928, 2020.

PETRIE, Mark C. *et al.* Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. **Jama**, v. 323, n. 14, p. 1353-1368, 2020.

PINTO, Teresa E. et al. Systolic and diastolic abnormalities reduce the cardiac response to exercise in adolescents with type 2 diabetes. **Diabetes care**, v. 37, n. 5, p. 1439-1446, 2014.

PLOWS, J. et al. **The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus**. International Journal of Molecular Sciences, v. 19, n. 11, p. 3342, 26 out. 2018.

POLÓNIA, J.; GONÇALVES, F. R.; The historical evolution of knowledge of the involvement of neurohormonal systems in the pathophysiology and treatment of heart failure. **Rev Port Cardiol**, v. 38, n. 12, p. 883---895, 2019.

PORTH, C.; GASPARD, K. J. **Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States**. 4. ed. [s.l.] Philadelphia Wolters Kluwer, 2015.

ROCHA, Ricardo Mourilhe *et al.* **Manual de Insuficiência Cardíaca**. Rio de Janeiro: SOCERJ, 2019. Disponível em: file:///C:/Users/Lara/Downloads/Manual%20de%20Insuficie%CC%82ncia%20Cardi%CC%81aca%20SOCERJ2019.pdf. Acesso em: 23 nov. 2022.

ROSANO, Giuseppe MC; VITALE, Cristiana; SEFEROVIC, Petar. Heart failure in patients with diabetes mellitus. **Cardiac failure review**, v. 3, n. 1, p. 52, 2017.

SBD. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

SEFEROVIĆ, Petar M. *et al.* Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. **European journal of heart failure**, v. 20, n. 5, p. 853-872, 2018.

SHAH, A. S. et al. The effects of obesity and type 2 diabetes mellitus on cardiac structure and function in adolescents and young adults. **Diabetologia**, v. 54, p. 722-730, 2011.

SHAH, Rachana D. et al. Cardiovascular risk factor progression in adolescents and young adults with youth-onset type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 36, n. 3, p. 108123, 2022.

SHAW, Jonathan. Epidemiology of childhood type 2 diabetes and obesity. **Pediatric diabetes**, v. 8, p. 7-15, 2007.

SHIMABUKURO, M. **Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk**: New concept and clinical implication. *Circ. J.* 2009, 73, 27-34.

SINGHAL, Sachi; KUMAR, Seema. Current perspectives on management of type 2 diabetes in youth. **Children**, v. 8, n. 1, p. 37, 2021.

SINGHAL, Sachi; KUMAR, Seema. Current perspectives on management of type 2 diabetes in youth. **Children**, v. 8, n. 1, p. 37, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arq Bras Cardiol**, v. 111, n.3, p.436-539, 2018.

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

SOKOS, George G.; RAINA, Amresh. Understanding the early mortality benefit observed in the PARADIGM-HF trial: considerations for the management of heart failure with sacubitril/valsartan. **Vascular Health and Risk Management**, v. 16, p. 41, 2020.

TAMBORLANE, William V. et al. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 7, p. 637-646, 2019.

TELO, Gabriela H. et al. Prevalence of type 2 diabetes among adolescents in Brazil: Findings from Study of Cardiovascular Risk in Adolescents (ERICA). **Pediatric diabetes**, v. 20, n. 4, p. 389-396, 2019.

VALAIYAPATHI, Badhma; GOWER, Barbara; ASHRAF, Ambika P. Pathophysiology of type 2 diabetes in children and adolescents. **Current diabetes reviews**, v. 16, n. 3, p. 220-229, 2020.

WAYNE, P. A. Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **DIABETES**, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 12 nov. 2022

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Who Mortality Database: Interactive platform visualizing mortality, 2019. Disponível em: <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/indicator-groups/indicator-group-details/MDB/diabetes-mellitus>. Acesso em: 10 nov. 2022.

XU, Hang *et al.* Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 1, p. 128, 2018.

ZAKERI, Rosita; COWIE, Martin R. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. **Heart**, v. 104, n. 5, p. 377-384, 2018.

ZAVERI, Mitul P. *et al.* Diabetic cardiomyopathy as a clinical entity: is it a myth? **Cureus**, v. 12, n. 10, 2020.