

COMPLICAÇÕES VASCULARES DO DIABETES MELLITUS: AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL E DO ESTRESSE OXIDATIVO

Luis Felipe Fernandes Gomes¹; Isis de Siqueira Silva²; Aristócles Hitallo Bezerra²; Fernanda Lícia Linhares Maranhão²; Adriana Amorim de Farias Leal

¹Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM-CG) lfernandes530@gmail.com;
hitallo95@gmail.com; drafernandamaranhao@gmail.com.

² Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), E-mail: isis1998.siqueira.silva@gmail.com

³Docente/Orientador - Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM-CG),
E-mail: aafl.cg@gmail.com

Resumo: O diabetes melito é uma patologia crônica cada vez mais prevalente nas sociedades contemporâneas, principalmente devido às mudanças dos hábitos de vida, sobretudo alimentares. Além dos problemas metabólicos causados pela deficiência da ação da insulina, presentes tanto no tipo 1, onde não há a produção desse hormônio, como no tipo 2, onde as células são resistentes à sua ação, há ainda alterações morfofuncionais sobretudo vasculares. Há indícios fortes da relação do diabetes mellitus com retinopatia diabética, aterosclerose e doença arterial obstrutiva periférica.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, Vasculares, Estresse Oxidativo.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Melito (DM) é uma doença crônica e degenerativa cuja prevalência vem aumentando nos últimos anos, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) existe hoje, no Brasil, mais de 13 milhões de pessoas vivendo com diabetes, o que representa 6,9% da população. E esse número está crescendo. Em alguns casos, o diagnóstico demora, favorecendo o aparecimento de complicações (GROSS, 2002).

Uma das complicações é o comprometimento vascular. No diabetes ocorrem modificações morfológicas e funcionais. Em estudos clínicos clássicos, as principais alterações morfológicas incluem o espessamento da membrana basal, alteração da permeabilidade endotelial acompanhada por alteração hialina no tecido adjacente, bem como morte celular endotelial e esclerose do vaso sanguíneo. A função endotelial no diabetes tipo 1 é modulada pela hiperglicemia, duração do diabetes, pelas concentrações séricas de insulina e pela presença de complicações crônicas, especialmente, neuropatia e doença renal crônica (Spitaler,2002).

O endotélio é a monocamada celular que reveste o interior dos vasos sanguíneos, incluindo artérias, veias e as câmaras do coração, atuando como uma camada protetora entre

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

os demais tecidos e o sangue circulante. Essas células são denominadas células endoteliais. O endotélio exerce função determinante no controle da homeostase vascular, participando da regulação de sinais intracelulares, permeabilidade e tônus vascular, cascata de coagulação e angiogênese, entre outros. Uma das principais funções do endotélio é a liberação de substâncias frente a estímulos, que atuam de forma autócrina e/ou parácrina. Dessa forma, agressões ao endotélio geram uma resposta inflamatória, com atuação de diversos tipos celulares (linfócitos, monócitos, plaquetas e células musculares lisas), levando a um quadro de disfunção da célula endotelial, enrijecimento da parede vascular e formação da placa de aterosclerose (Storch, et al.2017).

Na década de 1980 surgiram as primeiras evidências de que as células endoteliais secretam óxido nítrico (NO). O NO é um dos agentes vasodilatadores do endotélio de maior importância relacionada à integridade da função endotelial (LEUNG et al.2008; VANHOUTE et al. 2009). O NO possui ainda propriedades antiaterogênicas que incluem a inibição dos leucócitos, redução da agregação plaquetária e inibição da proliferação das células musculares lisas (MARSH et al., 2005; RUSH et al. 2007). De forma fisiológica, os principais estímulos para a liberação de fatores vasorrelaxantes consistem na força que o sangue exerce sobre a parede das artérias, também conhecido como estresse de cisalhamento (shear stress), estiramento da parede vascular e baixa tensão de oxigênio (POHL & BUSSE, 1989; HUTCHESON & GRIFFITH, 1991).

Tem sido evidenciado que pacientes com diabetes tipo 1 possuem artérias mais rígidas do que indivíduos não-diabéticos (BERRY et al., 1999; GIANNATTASIO et al., 1999). Vários estudos também mostraram alterações da estrutura e função de grandes artérias em indivíduos com diabetes tipo 2, principalmente aumento da rigidez aórtica e da carótida (AMAR et al., 1995; EMMOTO et al., 1998; DÓREA et al., 2005), sugerindo que a rigidez arterial pode contribuir para aterosclerose acelerada nesses pacientes.

A hiperglicemia modifica a função plaquetária ao prejudicar a homeostase do cálcio e aumentar a agregação e adesividade das plaquetas. Em indivíduos diabéticos, os fatores de coagulação do plasma (fator VII e trombina fator tecidual) estão aumentados, enquanto que estão diminuídos os anticoagulantes endógenos, proteína C e trombomodulina. (AMARANTE,2007)

Portanto, a probabilidade de ocorrer ativação e agregação plaquetária nos diabéticos, associado com a tendência de coagulação, é importante para o risco de complicações, de trombose e ruptura de placas ateromatosas. Este trabalho teve como objetivo relacionar as alterações do diabetes como precursoras de doenças vasculares, descrevendo tais complicações vasculares do diabetes.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de natureza bibliográfica em que seguiu-se as seguintes etapas: foi estabelecida a questão norteadora do estudo – Qual a influência do diabetes no desenvolvimento de complicações vasculares?; buscou-se estudos com base no levantamento bibliográfico. Utilizou-se a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e SCIELO como bases de dados para esta pesquisa. Os descritores foram: diabetes e circulação. Os critérios de inclusão foram: Tipo de documento (artigo), disponíveis em português e texto na íntegra, com período de publicação nos últimos dez anos. Obteve-se como resultado vinte e dois artigos. A categorização dos estudos foi realizada com base na leitura dos resumos dos vinte e dois artigos; avaliação com base na leitura minuciosa de doze artigos selecionados; interpretação dos estudos; síntese do conhecimento. Dos vinte e dois artigos encontrados, dez foram utilizados nesta pesquisa, os demais foram excluídos por não corresponderem ao tema da pesquisa ou por ter informações consideradas desatualizadas para compor os resultados deste trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da revisão da literatura, foram encontrados os seguintes trabalhos apresentados no quadro I:

Quadro I. Sumarização dos estudos encontrados sobre diabetes e complicações vasculares.

Ano de publicação	Autores	Título do artigo	Resultados
2008	Reis, et al	Estresse Oxidativo: Revisão da Sinalização Metabólica no Diabetes Tipo 1	Os tratamentos atuais para o diabetes incluem controle glicêmico e de pressão arterial, agentes hipolipemiantes e

			orientações nutricionais, e, a despeito das múltiplas opções, deparou-se com a maioria dos pacientes não atingindo controle metabólico satisfatório, com evolução para lesões endoteliais.
2010	Avezedo, et al	Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral	A dislipidemia do paciente diabético é caracterizada pelo aumento dos triglicerídeos, do colesterol LDL e pela redução do HDL colesterol. Sabe-se que as moléculas de LDL participam ativamente do processo aterosclerótico nesse subgrupo de pacientes. Acredita-se haver um efeito aditivo entre os clássicos fatores de risco para aterosclerose e diabetes mellitus.
2011	Ledur, et al	Perfil e evolução dos pacientes com <i>diabetes mellitus</i> submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica em serviço de referência no sul do Brasil	Observou-se entre os pacientes com DM menos proporção de indivíduos do sexo masculino (60,8 % vs. 70,1%), um maior número com relato de dislipidemia (46,2% vs. 14,1%) e um maior número com relato de hipertensão arterial (89,2 % vs. 56,6 %). Esses pacientes também tinham glicemia de jejum no pré-operatório mais elevada, conforme esperado ($114,2 \pm 36,3$ mg/dL vs. $102,8 \pm 27,1$ mg/dL, $p < 0,001$), menor taxa de filtração glomerular ($p < 0,001$) e maior número de leucócitos totais ao hemograma ($p < 0,001$).

2011	ALMEIDA, Fernando K; GROSS, Jorge L; RODRIGUES, Ticiania C	Complicações Microvasculares e Disfunção Autonômica Cardíaca em Pacientes com Diabete Melito Tipo 1	O estudo foi composto por 84 pacientes, dos quais 3 foram excluídos três pacientes que apresentavam indícios de cardiopatia isquêmica. Dos 81 pacientes restantes: 58 (71,6%) eram tabagistas ativos no momento do estudo (44 do sexo masculino e 14 do sexo feminino) e 38 (46,9%) apresentavam diagnóstico de hipertensão arterial anterior ao estudo . 54,3% dos pacientes apresentaram ter algum grau de retinopatia. Entre eles, 45,5% tinham retinopatia não proliferativa leve; 4,5% apresentavam a forma não proliferativa moderada, 13,6% apresentavam retinopatia não proliferativa grave e 36,4% retinopatia proliferativa.
2013	Barrile, et al	Comprometimento sensorio-motor dos membros inferiores em diabéticos do tipo 2	A população do estudo constituiu-se de 68 indivíduos com diagnóstico médico de DM 2, notou-se presença de hipertensão arterial sistêmica em 72,05% dos indivíduos, seguida de dislipidemia em 42,64%, problemas vasculares em 17,64%

2013	Tavares, et al	Fatores associados à hipertensão arterial sistêmica e ao diabetes mellitus em idosos rurais	Foi observado que entre os idosos com HAS e DM, houve predomínio do sexo feminino (70,2%). Este dado corrobora com pesquisa entre adultos e idosos com HAS associado ao DM, residentes na zona rural do estado de São Paulo (62,5%).
2014-2015	Diretrizes SBD	Doença arterial obstrutiva periférica no paciente diabético: avaliação e conduta	Estudos demonstraram que o controle agressivo da glicemia é capaz de reduzir a incidência de complicações microvasculares, mas não aquelas relacionadas com a DAOP. As diretrizes atuais da ADA recomendam uma hemoglobina glicada (HbA1c) < 7%.
2015	Krüger, et al	Estresse oxidativo e a função endotelial: efeitos do exercício físico associado à lipemia pós-prandial	Em um estudo envolvendo homens recreacionalmente treinados, 60 minutos de caminhada horas antes da refeição hiperlipídica não foram capazes de prevenir o estresse oxidativo associado à hipertrigliceridemia quando comparada à condição controle.
2016	Mendanha, et al	Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética	De 160 pacientes avaliados, 15% tinha retinopatia diabética, 4% apresentava oclusão de ramo de veia central da retina (ORVR), 1,2 % que foram diagnosticados como portadores de retinopatia hipertensiva.

2017	Storch, et al	Métodos de Investigação da Função Endotelial: Descrição e suas Aplicações	LDL-oxs são moléculas pró-inflamatórias e imunogênicas que podem afetar uma grande variedade de processos ateroscleróticos a partir de eventos precoces, tais como a expressão da molécula de adesão e ativação do sistema imunitário, até eventos posteriores, tais como a agregação plaquetária e desestabilização da placa aterosclerótica.
------	----------------------	--	--

É notório que a população mundial está gradativamente adotando um estilo de vida sedentário associado ao consumo de alimentos excessivamente calóricos, fatores de risco que favorecem a instalação de doenças como o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS), que podem estar associadas em cerca de 50% dos casos, demandando controle destas no mesmo sujeito, além de resultar em altos gastos públicos. (Kruger/Tavares)

O DM é caracterizado pelo excesso de ácidos graxos livres e hiperglicemia sustentada, devido a falta absoluta ou relativa de insulina no organismo, que é capaz de causar dano ao endotélio, resultando em disfunção endotelial e complicações micro e macrovasculares que geralmente relaciona-se à aterosclerose e aos eventos cardiovasculares.

Apesar da hiperglicemia poder causar lesão endotelial, o estresse oxidativo parece ser o mecanismo central responsável pelas complicações cardiovasculares associadas ao diabetes, especialmente o tipo I da doença. O Desbalanço entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade antioxidante endógena determina a gênese do estresse oxidativo e corrobora essas complicações.

As anormalidades estruturais e funcionais relacionadas com a exposição do endotélio aos altos níveis sustentados de açúcar no sangue tem sido explicada por alguns mecanismos bioquímicos, que revelam como a capacidade antioxidante endógena, portanto, de remoção dos radicais livres, é reduzida nos portadores de DM.

A alta instabilidade e reatividade das ROS lhes concede a capacidade tanto de oxidação quanto de redução, reagindo com biomoléculas, tendo mais facilidade de reação com os lipídeos. A hiperglicemia, ao favorecer o aumento da produção de ROS induz uma maior conversão de glicose a sorbitol, através da enzima aldose redutase, reduz os níveis de óxido nítrico (NO) produzidos pelo endotélio, além de estimular o aumento do fluxo pela via dos polióis, com consequente redução de NADPH e glutatona que é um antioxidante intracelular.

Além disso, a exposição de certas proteínas ou lipídeos a açúcares oxidados levam à formação de produtos avançados da glicosilação não-enzimática (AGEs), que favorecem o desenvolvimento de arteriosclerose ao depositar-se sobre as placas ateroscleróticas, provavelmente modificando proteínas intracelulares relacionadas à regulação gênica, além de fazer com que ocorra aumento de citocinas inflamatórias como: Interleucina 1 e 6, fator de crescimento I, fator de necrose tumoral alfa, prostaglandinas e fator de colônias de granulócitos pela ativação de receptores de AGEs, através da albumina. Vale salientar que o consumo em excesso de glicose e ácidos graxos livres pode sobrecarregar o ciclo de Krebs, ao aumentar a produção de O_2^- na cadeia transportadora de elétrons, e cursar com elevação dos danos causados ao estresse oxidativo.

Em resposta a essa agressão, o organismo é dotado de defesas antioxidantes, como as moléculas degradadoras de ROS (ROS *scavengers*), e enzimas antioxidantes, como catalase, glutatona peroxidase, entretanto quando ocorre alta produção das ROS, a defesa antioxidante é superada o estresse oxidativo é cria-se um estado pró-oxidante capaz de causar alterações irreversíveis em macromoléculas biológicas como DNA, proteínas, carboidratos e lipídeos, cursando com várias sinalizações inflamatórias e uma maior chance de formação de placa aterosclerótica.

Essa placa se forma nas paredes das artérias, provavelmente no período que se segue a uma refeição, leva a um processo inflamatório e pode provocar diversas complicações cardiovasculares. Posto que o LDL é responsável pelo transporte de colesterol plasmático, relaciona-se intimamente com o desenvolvimento da aterosclerose, especialmente porque quando essa lipoproteína é modificada pelas ROS deslocam-se para o espaço subendotelial favorecendo a formação de células espumosas na camada íntima, que no que lhe diz respeito

pro produzem maior quantidade de radicais livres e liberam novas citocinas que atraem mais monócitos e células musculares lisas da camada média.

O LDL que agora está oxidado (LDL-ox), através da resposta inflamatória do organismo, resulta na ativação dos linfócitos T circulantes e monócitos devido a sua capacidade de ativar o fator nuclear kappa-B, através de quimiotaxia, de modo que estes sofrem transformação em macrófagos no espaço subendotelial, e à medida em que fagocitam e processam lipídios, geram-se as placas ateromatosas, ao aumentar a espessura da parede do vaso e reduzir ou obstruir completamente o lúmen do vaso sanguíneo, comprometendo a função endotelial.

Uma dessas funções do endotélio, estrutura que está entre a circulação sanguínea e a musculatura lisa, é a produção de agentes vasoativos tanto de contração como de relaxamento, destes o NO tem fundamental papel protetor do processo aterosclerótico, permitindo uma constância de vasodilatação do vaso sanguíneo, através da ativação da guanilato ciclase da célula muscular lisa vascular subjacente, além de proteger o vaso sanguíneo de danos endógenos regulando sinais moleculares, e interações das plaquetas e leucócitos com a parede vascular.

Vale ressaltar que o DM também predispõe alterações na função plaquetária, no sistema de coagulação e fibrinolítico, favorecendo o processo trombótico, a partir do momento que altera a homeostase do cálcio e, portanto facilita a agregação e adesividade das plaquetas.

No que tange à HAS, existe uma relação desta com a resistência à insulina, como por exemplo na reabsorção de sódio e água estimulada pela insulina. De acordo com o estudo de Barille et al. (2013), a HAS é a comorbidade mais comum nos sujeitos avaliados com DM, chegando a 72,05%.

As mulheres, provavelmente por procurar mais os serviços de saúde, são as mais diagnosticadas com o diabetes mellitus, bem como são o grupo que apresentam maiores comorbidades, como hipertensão, dislipidemia, problemas vasculares e renais.

Em relação aos tratamentos para o diabetes, o controle glicêmico e da pressão arterial, agentes hipolipemiantes e orientações nutricionais são fundamentais nos sujeitos em que a

doença encontra-se em progressão, demais o estímulo da prática de exercícios físicos regulares mostrou-se importante para prevenção do desenvolvimento dos fatores de risco, e da doença aterosclerótica.

CONCLUSÃO

Tendo em vista as mudanças que acompanharam o desenvolvimento da sociedade contemporânea, doenças como hipertensão arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia tem sido cada vez mais prevalente, e são potenciais causadores de danos ao endotélio que podem cursar com outras doenças e eventos cardiovasculares.

Como a disfunção endotelial tem como elemento preliminar o aparecimento da doença aterosclerótica, os vários distúrbios metabólicos que interagem no DM, favorece o dano progressivo ao endotélio, causando impacto direto no crescimento e ruptura da placa aterosclerótica.

Pacientes do sexo feminino e com excesso de peso, são os mais afetados por Hipertensão arterial sistêmica e do diabetes mellitus, sendo a primeira a comorbidade mais encontrada no DM, o que condiz com a tendência global de maior prevalência de mulheres na terceira idade, em que essas doenças são mais prevalentes, além do fato dessas buscarem atendimento nos serviços de saúde com mais frequência que os homens, facilitando o diagnóstico dessas comorbidades.

Como forma de prevenção do desencadeamento desses eventos, o exercício físico tem sido apontado como uma importante intervenção contra fatores de risco, bem como a atenuação da disfunção endotelial.

Dessa forma, é de fundamental importância minimizar problemas de saúde pública relacionados a doenças cardiovasculares, que podem ser secundários a outras condições clínicas como o DM e HAS.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Fernando K; GROSS, Jorge L; RODRIGUES, Ticiania C. Complicações microvasculares e disfunção autonômica cardíaca em pacientes com diabete melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 96, n. 6, p.484-489, jun. 2011.

AMAR, Jacques et al. Influence of glucose metabolism on nycthemeral blood pressure variability in hypertensives with an elevated waist-hip ratio: a link with arterial distensibility. **American journal of hypertension**, v. 8, n. 4, p. 426-428, 1995.

AMARANTE, Rodrigo Dal Moro et al. Diabetes Mellitus como fator de risco na aterogênese. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo**. v.52, n. 3, p. 87-93, 2007.

AVEZEDO, Silvia; VICTOR, Edgar Guimarães; OLIVEIRA, Dinaldo Cavalcanti de. Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. **Rev Bras Clin Med: Rev Bras Clin Med**, São Paulo, v. 6, n. 8, p.520-526, 10 ago. 2010.

BARRILE, Silvia Regina et al. Comprometimento sensório-motor dos membros inferiores em diabéticos do tipo 2. **Fisioterapia em Movimento**, [s.l.], v. 26, n. 3, p.537-548, set. 2013.

BERRY, Karen L. et al. Systemic arterial compliance is reduced in young patients with IDDM. **American Journal Of Physiology-heart And Circulatory Physiology**, [s.l.], v. 276, n. 6, p.1839-1845, jun. 1999. American Physiological Society.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo: **A.C. Farmacêutica**, 2016.

FERNANDES, Michelle Villas Boas; ALITI, Graziella; SOUZA, Emiliane N. Perfil de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica: implicações para o cuidado de enfermagem. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 11, n. 4, p. 993-9, 2009.

GROSS, Jorge L. et al. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 1, p. 16-26, fev. 2002.

KRÜGER, Antje et al. Tpo1-mediated spermine and spermidine export controls cell cycle delay and times antioxidant protein expression during the oxidative stress response. **EMBO reports**, v. 14, n. 12, p. 1113-1119, 2013.

LEDUR, Priscila et al. Perfil e evolução dos pacientes com diabetes mellitus submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica em serviço de referência no sul do Brasil. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 2, p. 200-204, abr. 2011.

MENDANHA, Denise Borges de Andrade et al. Fatores de risco e incidência da retinopatia diabética. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, Rio de Janeiro, v.75, n. 6 p. 443-446, 2016.

PALMER, Richard MJ; FERRIGE, A. G.; MONCADA, Salvador. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature**, v. 327, n. 6122, p. 524-526, jun. 1987.

REIS, Janice Sepúlveda et al. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, São paulo, v. 52, n. 7, p. 1096-1105, out. 2008.

SPITALER, M. M.; GRAIER, W. F. Vascular targets of redox signalling in diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 45, n. 4, p. 476-494, 2002.

STORCH, Amanda Sampaio et al. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 30, n. 3, p. 262-273, jun. 2017.

VIRGINI-MAGALHÃES, Carlos E.; BOUSKELA, Eliete. Pé diabético e doença vascular: entre o conhecimento acadêmico e a realidade clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 7, p. 1073-1075, out. 2008.

TAVARES, Darlene Mara dos Santos et al. Fatores associados à hipertensão arterial sistêmica e ao diabetes mellitus em idosos rurais. **Ciênc. cuid. saúde**, v. 12, n. 4, p. 662-669, out./dez.2013.

