

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**

**Curso de Biomedicina**

**Ana Paula Nunes de Lima**

**O DESENVOLVIMENTO DA NEFROPATIA NO PACIENTE  
DIABÉTICO**

**SÃO PAULO**

**2019**

**Ana Paula Nunes de Lima**

**O DESENVOLVIMENTO DA NEFROPATIA NO PACIENTE  
DIABÉTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela professora Beatriz Duarte Palmas Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

**SÃO PAULO**

**2019**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Radrizzani**

Lima, Ana Paula Nunes de

O desenvolvimento da nefropatia no paciente diabético / Ana Paula Nunes de Lima. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019. 59 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palmas Xylaras.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Diabetes Mellitus 2. Hiperglicemia 3. Hipertensão 4. Insuficiência renal 5. Nefropatias I. Xylaras, Beatriz Duarte Palmas II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.61

Ana Paula Nunes de Lima

**O DESENVOLVIMENTO DA NEFROPATIA NO PACIENTE  
DIABÉTICO**

São Paulo, 21 de maio de 2019



---

Professor Orientador – Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Beatriz Duarte Palmas Xylaras



---

Professor Examinador – Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sandra Castro Poppe

## AGRADECIMENTOS

### **A Deus,**

Por me entregar esta missão e cultivar em mim o enorme desejo de usar da minha humilde capacidade para exercer este sonho que é Dele.

### **Aos meus pais Maria Da Guia e Dario e ao meu irmão Marcos,**

Que foram parte fundamental e inquestionável para a realização deste sonho. Obrigada por todo amor e apoio. Amo vocês!

### **Ao meu eterno amor Lucas,**

Pela inesgotável paciência e dedicação diária em me mostrar que sempre foi possível. Obrigada por ser a luz que me traz a paz!

### **Em especial,**

Aos meus professores e querida orientadora que no decorrer destes anos me ensinaram sobre a necessidade do olhar humanizado para a constituição de uma práxis comprometida com o desenvolvimento ético da profissão.

## RESUMO

LIMA, A.P.N. **O desenvolvimento da nefropatia no paciente diabético.** 2019. 59 f. Monografia (Bacharel em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

Nefropatia diabética é uma complicação do diabetes melito que se desenvolve por meio do quadro hiperglicêmico crônico, o qual é responsável pela perda progressiva da função renal, caracterizada por albuminúria persistente e declínio da taxa de filtração glomerular. A compreensão dos efeitos da hiperglicemia crônica sobre a estrutura glomerular pode amplificar a adesão às medidas preventivas e controle terapêutico adequado na medida em que promove conhecimento das consequências do diabetes não tratado. Há um consenso em relação aos efeitos da exposição prolongada dos rins a altas concentrações de glicose, sendo este no âmbito da geração de alterações metabólicas e hemodinâmicas que em conjunto desencadeiam espessamento da membrana basal glomerular e glomeruloesclerose. Além disso, a resistência à insulina presente nos diabéticos tipo 2 exerce papel fundamental no desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica que agrava a lesão renal e acelera o estabelecimento de insuficiência renal terminal. Sendo assim, a prevenção e o tratamento do diabetes melito tornam-se indispensáveis para o controle de complicações renais, como a nefropatia diabética, que a longo prazo pode culminar em falência deste órgão e necessidade de terapias de substituição renal, especialmente a diálise que interfere na qualidade de vida dos pacientes e acarreta altos custos financeiros para entidades públicas.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus. Hiperglicemia. Hipertensão. Insuficiência renal. Nefropatias.

## ABSTRACT

LIMA, A.P.N. **The nephropathy development in a diabetic patient.** 2019. 59 f. Monograph (Bachelor in Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

Diabetic nephropathy is a diabetes mellitus complication that is developed by a chronic hyperglycemia condition, which is responsible for the progressive loss of renal function, characterized by persistent albuminuria and glomerular filtration rate decline. Understanding the chronic hyperglycemia effects in the glomerular structure may amplify adherence to preventive measures and appropriate therapeutic control as far as it promotes knowledge over the untreated diabetes mellitus consequences. There is a consensus regarding the effects of prolonged exposure of the kidneys to high glucose concentrations, in the context of the generation of metabolic and hemodynamic changes which together trigger thickening of the glomerular basal membrane and glomerulosclerosis. Besides that, the present insulin resistance in diabetics type 2 exerts a fundamental role in the systemic arterial hypertension development that aggravates the renal wound and accelerates the establishment of the terminal renal insufficiency. Thus, the prevention and the treatment of the diabetes mellitus become indispensable to control renal complications, as the diabetic nephropathy, that in the long term can culminate in bankruptcy of this body and in need of renal replacement therapy, especially the dialysis that interferes in the life quality of the patients and entails in high financial costs to public entities.

Keywords: Diabetes mellitus. Hyperglycemia. Hypertension. Renal insufficiency. Nephropathies.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Os mecanismos para o desenvolvimento da resistência à insulina relacionados à obesidade.....	20
Figura 2 - Avaliação periódica da evolução do controle glicêmico durante o período de ajustes farmacológicos, educacionais e de automonitorização.....	22
Figura 3 - Possível papel da resistência insulínica e hiperinsulinemia sobre a regulação da pressão arterial.....	26
Figura 4 - Localização retroperitoneal dos rins e porções cortical e medular renal.....	27
Figura 5 - Representação dos segmentos e vascularização do néfron renal.....	28
Figura 6 - Estrutura glomerular e cápsula de Bowman. A cápsula de Bowman é constituída pelos folhetos: visceral (formado pelos podócitos – terceira camada da barreira de filtração); e o parietal (delimitador do espaço capsular – receptor do ultrafiltradoglomerular).....	29
Figura 7 - Barreira de filtração glomerular constituída pelo endotélio fenestrado na parte interna, lâmina basal e a camada de podócitos.....	30
Figura 8 - Aparelho justaglomerular situado principalmente ao redor da arteríola aferente.....	31
Figura 9 - Interação entre fatores hemodinâmicos e metabólicos no desenvolvimento da nefropatia diabética.....	33
Figura 10 – Modelo quimiosmótico .....	35
Figura 11 - Formação de ROS nas mitocôndrias e defesas mitocondriais.....	36

Figura 12 - Vias metabólicas induzidas pelo quadro de hiperglicemia.....37

Figura 13 - Representação esquemática das vias metabólicas por meio das quais a hiperglicemia, decorrente do diabetes, causa aumento de glicose intracelular e subsequentemente glomeruloesclerose.....42

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes adotados pela SBD.....	21
Quadro 2 - Frequências sugeridas de testes de glicemia conforme a condição clínica do paciente.....	23
Quadro 3 - Algoritmo para o tratamento do diabetes tipo 2 (atualização 2017).....	24
Quadro 4 - Classificação dos estágios da nefropatia diabética de acordo com a presença de albuminúria e diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG).....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplante de Órgãos
ADA	American Diabetes Association
AGES	Produtos avançados de glicação não enzimática
ANG I	Angiotensina I
ANG II	Angiotensina II
AT1R	Receptor de angiotensina tipo 1
AT2R	Receptor de angiotensina tipo 2
ATP	Adenosina trifosfato
ADP-ribose	Adenosina difosfato ribose
CTGF	Fator de crescimento do tecido conjuntivo
DM	Diabetes Melito
DM1	Diabetes Melito tipo 1
DM2	Diabetes Melito tipo 2
DRD	Doença renal do diabetes
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DAG	Diacilglicerol
ECA	Enzima conversora de angiotensina
EGF-R	Receptor do fator de crescimento epidérmico
ERK	Quinase regulada pela sinalização extracelular
FADH2	Flavina adenina dinucleotídeo
GLUT1	Transportador de glicose tipo 1
GLUT4	Transportador de glicose tipo 4
GADPH	Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
GSH	Glutationa reduzida
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrogênio
HbAc1	Hemoglobina Glicada
Hb-EGF	Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
ICAM-1	Moléculas de adesão intercelular
IDF	International Diabetes Federation
IFN- $\gamma$	Interferon gama
IL- 1	Interleucina 1
IL- 6	Interleucina 6
IL- 18	Interleucina 18
IR	Receptor de insulina
IRS	Substrato de receptor de insulina
IRT	Insuficiência renal crônica
MMP	Metaloproteinases
ND	Nefropatia Diabética
NF-Kb	Fator de transcrição nuclear-kappa B
NADH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (forma reduzida)

NAD <sup>+</sup>	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (forma oxidada)
NADPH	Dinucleotídeo de adenina e nicotinamida fosfato
$\cdot\text{O}_2$	Radical livre superóxido
PARP	Poli Adenosina difosfato Ribose
PI3q	Proteína fosfatidilinositol 3-cinase
PKC	Proteína cinase C
PDS	Pesquisa Dimensões Sociais das Desigualdades
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucleico mensageiro
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SGLT2	Cotransportador de sódio-glicose tipo 2
SOCESP	Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo
SRAA	Sistema-renina-angiotensina-aldosterona
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGF- $\beta$	Fator de Crescimento Transformador beta
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral-alfa
VCAM-1	Moléculas de adesão celular vascular 1
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	JUSTIFICATIVA.....	15
3	OBJETIVOS.....	16
4	METODOLOGIA.....	17
5	DESENVOLVIMENTO.....	18
	5.1 Diabetes Melito.....	18
	5.1.1 Epidemiologia.....	18
	5.1.2 Etiologia.....	19
	5.1.3 Diagnóstico.....	20
	5.1.4 Tratamento.....	22
	5.2 Consequências do Diabetes Melito tipo 2.....	24
	5.2.1 Hipertensão arterial sistêmica.....	25
	5.2.2 Nefropatia diabética.....	26
	5.2.2.1 Anatomia e fisiologia renal.....	27
	5.2.2.2 A porção renal acometida na nefropatia diabética.....	28
	5.3 Patogênese da nefropatia diabética.....	32
	5.3.1 Efeitos da hiperglicemia sobre o metabolismo celular.....	33
	5.3.2 Efeitos da hiperglicemia sobre a hemodinâmica glomerular.....	42
	5.3.3 Efeitos da hipertensão arterial sistêmica na progressão das lesões glomerulares.....	45
	5.4 Apresentação clínica da nefropatia diabética.....	46
	5.5 Diagnóstico da nefropatia diabética.....	48
	5.6 Prevenção e controle da nefropatia diabética.....	48
6	CONCLUSÃO.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51

## 1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellito (DM) é um conjunto de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia decorrente de problemas no mecanismo de produção e/ou ação da insulina em tecidos periféricos. Esta doença possui algumas variantes, sendo as principais o diabetes tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2), em que a DM2 é incidente em mais de 90% dos casos (SBD, 2017; TANG; SHARMA, 2018).

O inadequado controle glicêmico está relacionado com uma série de alterações hormonais, metabólicas e fisiológicas que em conjunto desencadeiam complicações em diversos sistemas como o cardíaco, ocular e o renal, o qual será foco deste trabalho (MURUSSI, 2003). Dentre estas complicações do DM, destaca-se a doença renal do diabetes (DRD), cujo comprometimento está diretamente relacionado ao DM1 e DM2. Tradicionalmente, a DRD pode ser denominada de nefropatia diabética (ND), termo utilizado apenas quando há aumento da excreção urinária de albumina de forma detectável e persistente associada geralmente a uma diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) e elevação da pressão arterial sistêmica (PERSSON; ROSSING, 2018; TENG, et. al., 2014).

A ND é uma complicação crônica do DM que acomete cerca de 35% dos pacientes, após 10 a 15 anos da instalação do quadro hiperglicêmico crônico, podendo apresentar diversos estágios de desenvolvimento de acordo com o grau de comprometimento renal. Esta complicação crônica do DM é considerada a principal causa de insuficiência renal terminal (IRT) naqueles que ingressam em programas de diálise. Como o DM2 representa aproximadamente 90% dos casos de DM, a maioria dos indivíduos admitidos em terapia renal substitutiva são pacientes com DM2 (REIS, 2015; SBD, 2017; SOARES; BRUNE, 2017).

Embora a fisiopatologia da ND seja semelhante nos dois tipos de DM, a ocorrência dessa complicação no DM2 é 10 vezes maior em relação ao DM1. Estes dados alarmantes podem ser justificados por uma série de questões que incluem além dos maus hábitos alimentares e sedentarismo, o baixo desempenho dos sistemas de saúde no âmbito da educação primária e da conscientização sobre DM (FLOR; CAMPOS, 2017; REIS, 2015).

Em um estudo transversal, descritivo e quantitativo com 169 pacientes foram analisados os níveis de conhecimento de pacientes diabéticos sobre o DM2 e os

autores observaram que cerca de 33% dos pacientes possuíam conhecimento considerado ruim em relação as causas, consequências e complicações do DM2, além do diagnóstico e tratamento da doença (DIAS, et. al. 2018).

Devido à maior incidência de DM2 na população e ao baixo conhecimento de sua gravidade e consequências para o funcionamento renal adequado, o presente trabalho tem como intuito servir de esclarecimento a respeito dos efeitos da hiperglicemia proveniente do DM2 no estabelecimento das alterações estruturais presentes na ND de forma a acrescentar e fortalecer a importância de medidas preventivas que evitem o surgimento de complicações do DM não tratado.

## 2 JUSTIFICATIVA

O controle inadequado do DM desencadeia complicações micro e macrovasculares predispondo os indivíduos acometidos comprometimentos dos principais órgãos, como é o caso dos rins. A ND é a principal causa de insuficiência renal terminal e de acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), no ano de 2017, cerca de 30% dos casos de diálise foram decorrentes do acometimento renal pelo diabetes.

Atualmente, no Brasil existem cerca de 425 milhões de pessoas com diabetes, sendo a maioria dos casos do tipo 2 devido aos hábitos de vida da população. Infelizmente, as expectativas para os próximos anos é de que haverá um aumento nestes índices implicando diretamente no surgimento de complicações e maiores taxas de mortalidade subsequentes à presença crônica desta doença (SBD, 2017).

A mortalidade dos pacientes diabéticos em programas de diálise é maior do que a dos não diabéticos demonstrando a importância dos efeitos da hiperglicemia crônica sobre a estrutura renal (LAGRANHA, 2007). Além disso, nestes casos normalmente há associação de hipertensão arterial sistêmica (HAS) que amplifica o acometimento renal, justificando o motivo do aumento da taxa de mortalidade dos pacientes logo no primeiro ano de tratamento (FARIA et.al. 2002; SOARES, 2017).

Em 2012, o SUS arcou com o custo de 84% dos pacientes em terapia renal substitutiva, incluindo gastos com procedimentos para hemodiálise e diálise peritoneal, sendo investidos 200 milhões de reais para tais fins. Além disso, custeou 90% dos transplantes renais, gerando um gasto de 139,6 milhões de reais (SILVA et.al., 2016). De acordo com a Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO) em dezembro de 2018 havia cerca de 22.581 mil pessoas em lista de espera para receber transplante renal.

Logo, o conhecimento dos riscos que a hiperglicemia crônica pode acarretar sobre a estrutura renal e como a hipertensão acelera esse processo é fundamental para aumentar a adesão às medidas preventivas e detecção precoce dessas alterações fisiológicas. Obviamente, políticas públicas eficazes de atenção básica para prevenção e controle do curso de DM e HAS podem melhorar a compreensão destes riscos por parte da população e conseqüentemente melhorar o prognóstico dos pacientes, a fim de evitar o desenvolvimento de ND e progressão para IRT necessitando de tratamentos de substituição renal.

### 3 OBJETIVOS

Objetivo principal: compreender os efeitos da hiperglicemia crônica, decorrente do Diabetes Melito do tipo 2, na patogênese da Nefropatia diabética.

Objetivos específicos:

- Compreender os efeitos da hipertensão arterial sistêmica na progressão da lesão renal presente na nefropatia diabética.
- Promover conscientização a respeito da gravidade de associação do diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica no agravamento desta complicação renal.

#### 4 METODOLOGIA

Trabalho de revisão de literatura descritivo elaborado por meio de levantamento de dados em acervos bibliográficos da biblioteca Padre Inocente Radrizzani voltados para Anatomia, Bioquímica, Fisiologia e Nefrologia, além de artigos de pesquisa e revisões de literatura obtidos de portais de pesquisa, como Google Acadêmico e bases de dados PubMed e revista eletrônica Scielo, com os seguintes descritores: hiperglicemia, nefropatia diabética, diabetes melito, insuficiência renal e hipertensão arterial sistêmica. Os prefixos “and” e “or” facilitaram a busca e o conteúdo selecionado estavam disponíveis em português e inglês durante o período de 1999 a 2019.

## 5 DESENVOLVIMENTO

### 5.1 Diabetes Melito

O DM é um conjunto de alterações metabólicas caracterizadas por hiperglicemia decorrente de problemas no mecanismo de produção e/ou ação da insulina em tecidos periféricos (ADA, 2019; SBD, 2017).

Esta doença possui algumas variantes, sendo as principais DM1 e DM2, em que DM1 é caracterizado por uma doença auto-imune em que ocorre destruição das ilhotas pancreáticas, mediada por auto-anticorpos e o termo DM2 é utilizado em casos em que há uma combinação de resistência à insulina e deficiência da mesma que por um período de tempo desencadeia uma resposta compensatória com um aumento da secreção de insulina, mas que a longo prazo apresenta declínio da funcionalidade das células  $\beta$  pancreáticas culminando na insuficiente produção deste hormônio (HAWKINS; ROSSETTI, 2009; LYRA et.al. 2013, TANG; SHARMA, 2018).

#### 5.1.1 Epidemiologia

O DM destaca-se, atualmente, como um importante fator causal de morbidade e mortalidade, em que 90 a 95% dos casos são do tipo 2 (SBD, 2017). Em 2015, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) estimou que 8,8% da população mundial com 20 a 79 anos de idade (cerca de 415 milhões de pessoas) vivia com diabetes. Neste mesmo ano em torno de 14,3 milhões de pessoas no Brasil possuíam DM. Em 2017, a IDF apontou que existiam no mundo 425 milhões de pessoas com a doença e que em 2045 este número passará a ser de 629 milhões, e no Brasil haverá 20,3 milhões de pessoas acometidas pelo DM.

De acordo com Flor e Campos (2017) em seu estudo transversal realizado com dados provenientes do inquérito nacional de pesquisa "Dimensões Sociais das Desigualdades (PDSD)", conduzido em 2008, 7,5% da população brasileira possuía DM, em que a maior prevalência foi encontrada no sexo feminino (8,2%) e entre os residentes das regiões mais desenvolvidas como sul (8,9%) e sudeste (8,2%). Além disso, indivíduos obesos e sedentários foram, aproximadamente, duas vezes mais acometidos pelo DM quando comparados com aqueles que não apresentavam tais características e em relação a idade, notou-se um maior acometimento em indivíduos acima de 65 anos (16,5%).

Desta forma, ressalta-se que o DM é um grave problema de saúde pública e que está associado a fatores demográficos e socioeconômicos, além da contribuição de outras condições de saúde, que em sua maioria são aptas a intervenção, demonstrando a importância de políticas públicas no âmbito da conscientização a respeito da relevância na modificação dos hábitos de vida.

### 5.1.2 Etiologia

A compreensão da etiologia do DM2 é importante visto que a incidência deste tipo de diabetes vem crescendo na população, permitindo uma correta classificação, além de auxiliar na escolha da melhor conduta terapêutica nestes casos.

O DM2 possui etiologia complexa e multifatorial, na medida em que o estilo de vida exerce grande impacto no desenvolvimento desta doença. A prevalência de obesidade decorrente do avanço do sedentarismo, envelhecimento e hábitos alimentares é considerado como principal fator de risco para o aparecimento do DM2, pois promove acúmulo de gordura visceral estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias como fator de crescimento transformador beta (TGF-  $\beta$ ), fator de necrose tumoral-alfa (TNF-  $\alpha$ ) e interleucina- 6 (IL-6) que geram resistência à insulina, o qual é considerado como melhor indicador clínico do desenvolvimento deste tipo de diabetes (SANTOS; FREITAS; PINTO, 2014; SCAIN et.al., 2013; SWAROWSKY, et.al. 2012).

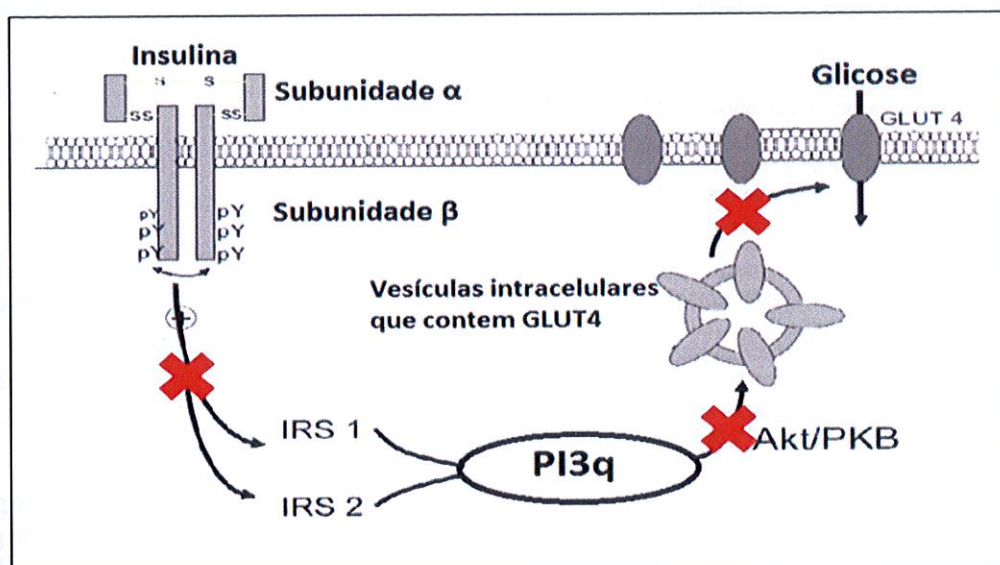
A resistência à insulina é uma disfunção metabólica acompanhada de alterações intracelulares que prejudicam a translocação de GLUT4 para a membrana celular, diminuindo a capacidade dos tecidos em captar glicose para as células resultando a um estado hiperglicêmico. Diversos fatores podem estar relacionados ao aparecimento da resistência à insulina, como mutações no receptor de insulina, envelhecimento e a própria obesidade (FREITAS; CESCHINI, RAMALLO, 2014; HAWKINS; ROSSETTI, 2009).

No caso da obesidade, esta resistência à insulina decorre de alterações em determinadas etapas da sinalização deste hormônio, como demonstrado na Figura 1. Nesta figura podemos observar uma redução na concentração e na atividade quinase do receptor de insulina (IR), na fosforilação intracelular da subunidade beta do receptor IR em substratos de tirosina denominados IRS-1 e IRS-2 que reduzem assim a fosforilação da proteína fosfatidilinositol 3-cinase (PI3q). A PI3q exerce importante

papel na captação de glicose ao promover o estímulo para a translocação de vesículas que contém GLUT4 para membrana plasmática (FREITAS; CESCHINI, RAMALLO, 2014).

Em resposta a esta situação e quando não há defeito algum na função das células  $\beta$  pancreáticas, estas produzem insulina em maior quantidade estabelecendo o quadro de hiperinsulinemia, com o intuito de manter os níveis glicêmicos dentro da normalidade. Contudo, a longo prazo devido ao aparecimento de disfunção ou superação da capacidade pancreática em produzir insulina, a intolerância à glicose progride e estabelece o quadro de DM2 (TIBÃES, et. al. 2015).

**Figura 1 – Os mecanismos para o desenvolvimento da resistência à insulina relacionados à obesidade**



Fonte: Modificado de (BHATTACHARYA S, et al. 2007).

### 5.1.3 Diagnóstico

Normalmente, indivíduos acometidos pelo DM2 apresentam poucos ou nenhum sintoma o que dificulta a intervenção médica e conseqüentemente a realização de exames laboratoriais para diagnóstico de diabetes. Entretanto, a presença de fatores de risco como a obesidade, histórico familiar da doença, envelhecimento, sedentarismo e diagnóstico prévio de pré-diabetes, estabelecem a necessidade de rastreamento da doença mesmo quando os resultados laboratoriais evidenciam

ausência da mesma. Portanto, a investigação deve ser contínua e de acordo com as individualidades de cada paciente.

Basicamente, o diagnóstico do DM pode ser realizado por meio da glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose, glicemia ao acaso e níveis de hemoglobina glicada na corrente sanguínea, como demonstrado no Quadro 1. A presença de positividade em qualquer um destes parâmetros descritos confirma o diagnóstico de diabetes e na maioria das vezes os sintomas presentes são a poliúria, polidipsia e polifagia.

**Quadro 1- Critérios laboratoriais para diagnóstico de normoglicemia, pré-diabetes e diabetes, adotados pela SBD.**

	Normoglicemia	Pré-diabetes	Diabetes	Comentários
<b>Glicose em jejum (mg/dL)</b>	<100	≥100 e <126*	≥126	O período de jejum de pelo menos 8 horas. Na ausência de hiperglicemia comprovada, os resultados devem ser confirmados com a repetição dos testes.
<b>Glicose 2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose (mg/dL)</b>	<140	≥140 e <200#	≥200	Esse teste deverá ser conduzido com a ingestão de uma sobrecarga de 75 g de glicose anidra, dissolvida em água, em todos os indivíduos com glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL.
<b>Glicemia ao acaso (mg/dL)</b>	-	-	≥200	Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia, ou em crise hiperglicêmica.
<b>HbA1c (%)</b>	<5,7	≥5,7 e <6,5	≥6,5	Teste indicador do percentual de hemoglobina que se encontra ligada à glicose, refletindo os níveis médios de glicemia ocorridos nos últimos 2 a 3 meses.

\* Categoria também conhecida como glicemia de jejum alterada.

# Categoria também conhecida como intolerância oral à glicose.

Fonte: Modificado de (SBD, 2017).

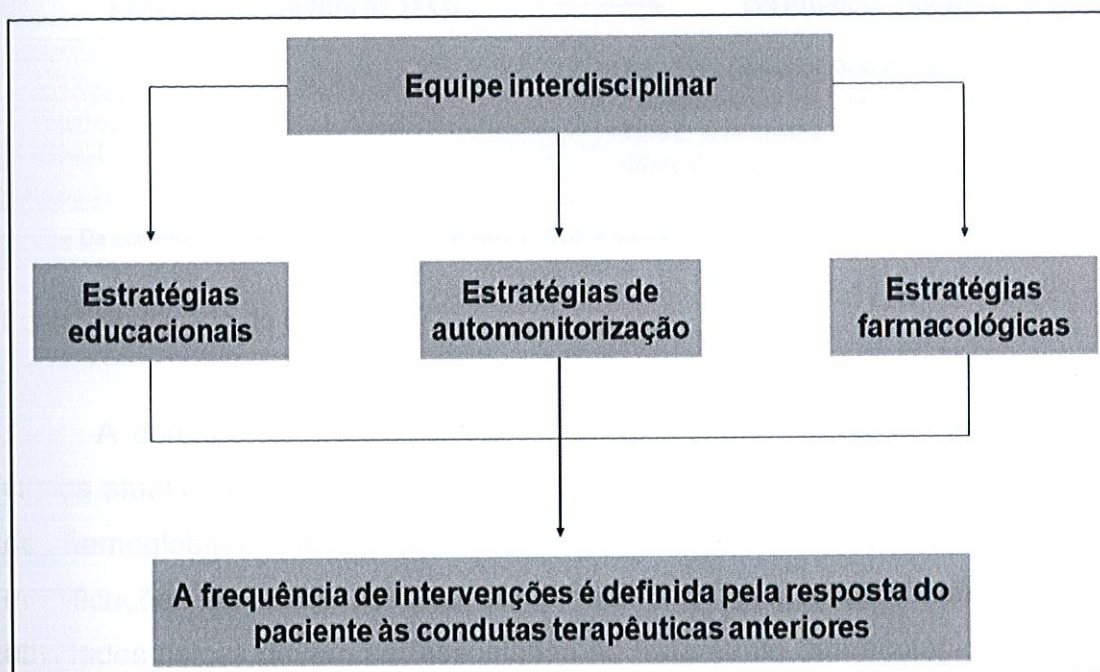
A partir do momento em que o diagnóstico de DM é confirmado, segue-se a necessidade de classificação do diabetes a fim de determinar qual melhor conduta será aplicada para o caso em questão. Neste âmbito, a história clínica geralmente é utilizada para classificação do diabetes de acordo com as características apresentadas pelo paciente. Os pacientes em fase adulta e que possuem histórico de excesso de peso normalmente são classificados como DM2 e os que têm tendência à hiperglicemia grave e cetoacidose como DM1.

### 5.1.4 Tratamento

De acordo com o posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017) em seu algoritmo sobre o tratamento desta doença, a coexistência de três modalidades de intervenções com a participação de uma equipe interdisciplinar permite maior eficácia das ações dirigidas ao bom controle do diabetes (Figura 2).

As estratégias devem ser educacionais, com o intuito de promover conhecimento da importância da prevenção, controle e tratamento; de automonitorização, para melhor avaliação dos níveis glicêmicos e farmacológicas que visem recuperar a normoglicemia.

**Figura 2- Avaliação periódica da evolução do controle glicêmico durante o período de ajustes farmacológicos, educacionais e de automonitorização**



Fonte: Modificado de (SBD, 2017)

Os pacientes DM2 normalmente apresentam um significativo descontrole dos níveis glicêmicos decorrente do não uso da automonitorização. Neste sentido, a frequência dos testes glicêmicos possui importante papel na obtenção de resultados mais precisos em relação ao controle da glicemia, em que esta frequência pode ser maior ou menor de acordo com resultados destes testes e condições clínicas de cada paciente (Quadro 2).

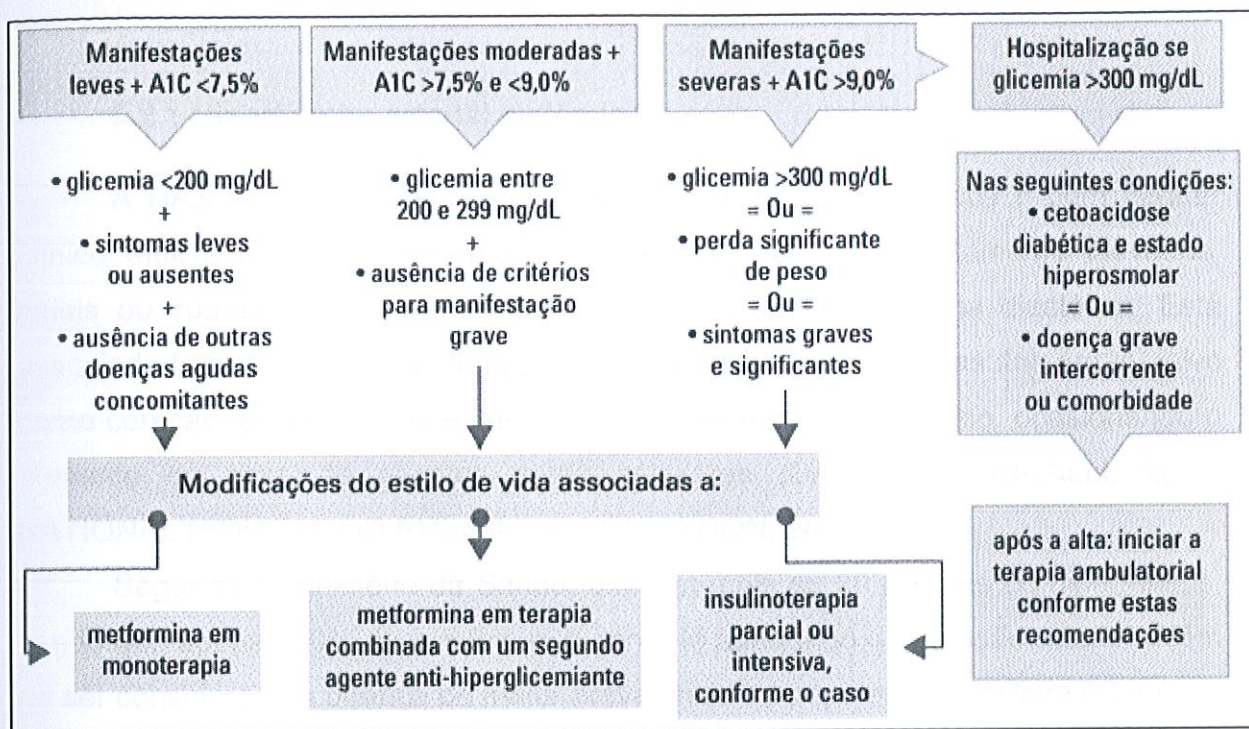
**Quadro 2 - Frequências sugeridas de testes de glicemia conforme a condição clínica do paciente.**

CONDIÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA DE TESTES
<b>NECESSIDADE MAIOR DE TESTES</b>	<b>PERFIL GLICÊMICO: 6 TESTES POR DIA, POR 3 DIAS NA SEMANA, DURANTE 2 SEMANAS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Início do tratamento</li> <li>• Ajuste da dose do medicamento</li> <li>• Mudança de medicação</li> <li>• Estresse clínico e cirúrgico (infecções, cirurgias, etc...)</li> <li>• Terapias com drogas diabetogênicas (corticosteroides)</li> <li>• Episódios de hipoglicemia graves</li> <li>• A1C elevada com glicemia de jejum normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Testes pré-prandiais: antes do café da manhã, do almoço e do jantar</li> <li>• Testes pós-prandiais: 2 horas após o café, do almoço e do jantar</li> <li>• Testes adicionais para paciente do tipo 1 ou 2 usuário de insulina:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- hora de dormir</li> <li>- madrugada (3 horas da manhã)</li> </ul> </li> </ul>
<b>NECESSIDADE MENOR DE TESTES</b>	<b>FREQUÊNCIA VARIÁVEL*</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Condição clínica estável. Baixa variabilidade nos resultados dos testes, com A1C normal ou quase normal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tipo 1 ou Tipo 2 usuário de insulina:</b> pelo menos 2 testes por dia em diferentes horários.</li> <li>• <b>Tipo 2:</b> pelo menos 2 testes por semana, em diferentes horários</li> </ul>
(*) = De acordo com o grau de controle glicêmico. É recomendável o aconselhamento médico.	

Fonte: Modificado de (SBD, 2017).

A conduta terapêutica inicial no DM2 é determinada por meio da condição clínica atual do paciente, como presença de sinais e sintomas, valores de glicemia e de hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), além do peso. Independente da conduta, modificações do estilo de vida como melhores hábitos alimentares e prática de atividades físicas devem ser associadas ao tratamento farmacológico para obtenção de glicemia de jejum e pré-prandial (<100 mg/dL), glicemia pós-prandial de 2 horas (<160 mg/dL) e redução parcial e proporcional do nível de HbA<sub>1c</sub> (<5,7%) (Quadro 3).

**Quadro 3 - Algoritmo para o tratamento do diabetes tipo 2 (atualização 2017).**



Fonte: Modificado de (SBD, 2017).

O intervalo para reavaliação da conduta terapêutica pode variar entre 1 e 3 meses dependendo das características clínicas e laboratoriais observadas na consulta inicial. Caso nesta reavaliação as metas terapêuticas mencionadas acima não tenham sido observadas, o tratamento deve ser ajustado. Para isto, é possível modificar o segundo fármaco anti-hiperglicemiante que pode ser um inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), por exemplo. Caso os valores de HbAc1 não forem <7%, glicemia de jejum e pré-prandial <100mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) <160mg/dL, um terceiro fármaco anti-hiperglicemiante oral ou insulinoterapia deve ser adicionado, sendo que a insulinização deve ser intensificada até atingir as metas já descritas.

## 5.2 Consequências do Diabetes Melito tipo 2

As principais consequências provenientes do DM2 são relacionadas à hiperglicemia crônica e a resistência à insulina. As complicações decorrentes do quadro hiperglicêmico são as macros e microvasculares, sendo estas últimas a retinopatia, neuropatia e a nefropatia diabética, foco do estudo. Em relação a

resistência insulínica podemos apontar o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica.

### **5.2.1 Hipertensão arterial sistêmica**

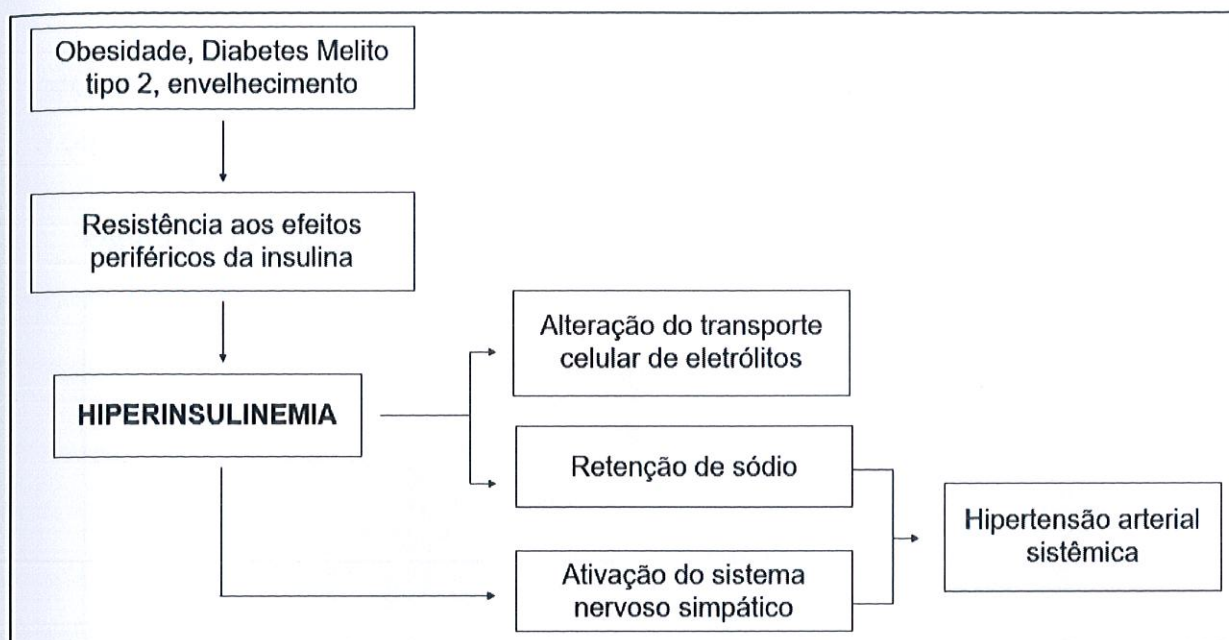
A HAS é definida como uma doença crônica, assintomática e com caráter clínico multifatorial por apresentar níveis pressóricos persistentemente elevados, iguais ou superiores a 140 mmHg na sistólica ou 90 mmHg na diastólica. Está associada frequentemente a alterações nas funções e/ou estruturas dos órgãos-alvo como coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos e no metabolismo, ocasionando o aumento do risco de eventos cardiovasculares (DANTAS; RONCALLI, 2019; NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION, 2004).

Segundo o Ministério da Saúde, existem mais de 30 milhões de hipertensos, sendo que apenas 10% destes fazem o controle adequado da pressão arterial. Além de ser considerada a doença de maior prevalência na população brasileira é também a principal causa de morte no Brasil (SOCESP, 2018).

Os indivíduos com diabetes têm alto risco para o desenvolvimento de doença macrovascular sendo que a possibilidade de associação entre o DM e a HAS é da ordem de 50% e sua concomitância potencializa o dano vascular decorrente, acarretando alta morbidade cardiocerebrovascular e grave comprometimento renal (SANTOS; MOREIRA, 2012). De acordo com Andrade (2010), existe uma forte evidência entre o desenvolvimento de HAS e tipo de diabetes, em que o DM2 é responsável por cerca de 87% dos casos.

Essa estreita relação tem embasamento na etiologia da DM2 em que a hiperinsulinemia exerce efeitos importantes na gênese da HAS na medida em que proporciona estimulação do sistema nervoso simpático, retenção de sódio, aumento da reabsorção renal de sódio e alterações no transporte celular de eletrólitos que estimulam a hiperexcitabilidade celular (Figura 3). Em conjunto, promovem alterações estruturais, exacerbação da reatividade celular e disfunção endotelial, a qual diminui a produção e liberação de óxido nítrico promovendo a redução da dilatação arterial e manutenção do estado hipertensivo (ALMEIDA; RODRIGUES, 2018).

**Figura 3 - Possível papel da resistência insulínica e hiperinsulinemia sobre a regulação da pressão arterial**



Fonte: modificado de (ALMEIDA; RODRIGUES, 2018).

### 5.2.2 Nefropatia diabética

O acometimento renal presente no DM2 é consequência de alterações metabólicas e hemodinâmicas provocadas pela hiperglicemia crônica e agravadas pela hipertensão arterial sistêmica, sendo esta condição tradicionalmente conhecida como nefropatia diabética.

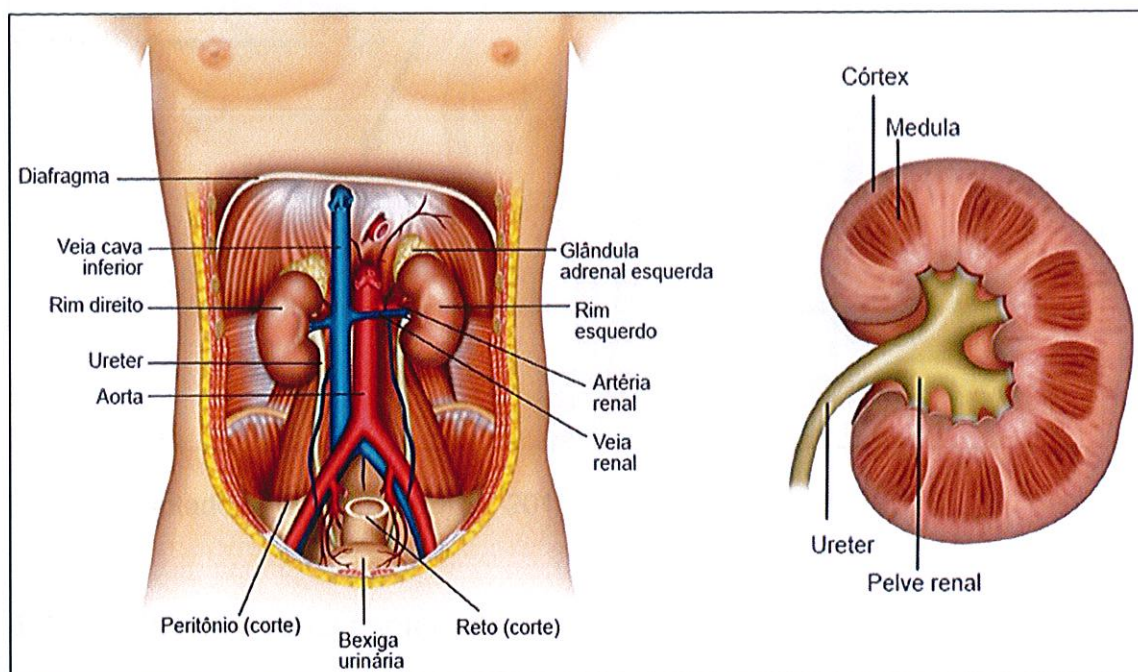
Durante o estabelecimento da ND, a unidade formadora do rim, denominada néfron, sofre alterações estruturais relevantes para o desenvolvimento da doença, em que as mais importantes e diretamente relacionadas ao quadro clínico são as que ocorrem a nível glomerular (LAGRANHA, 2007; RIELLA; RIELLA; RIELLA, 2018).

Logo, para a compreensão da patogênese da ND o conhecimento da composição renal e sua fisiologia se tornam extremamente importantes, na medida em que facilitam o entendimento dos efeitos da hiperglicemia crônica sobre a estrutura renal e, portanto, de possíveis alvos terapêuticos mais eficazes na prevenção e controle da ND.

### 5.2.2.1 Anatomia e fisiologia renal

Os rins estão localizados no espaço retroperitoneal, um de cada lado da coluna vertebral e seu parênquima renal apresenta duas porções, sendo uma cortical e uma medular (Figura 4).

**Figura 4 – Localização retroperitoneal dos rins e porções cortical e medular renal**

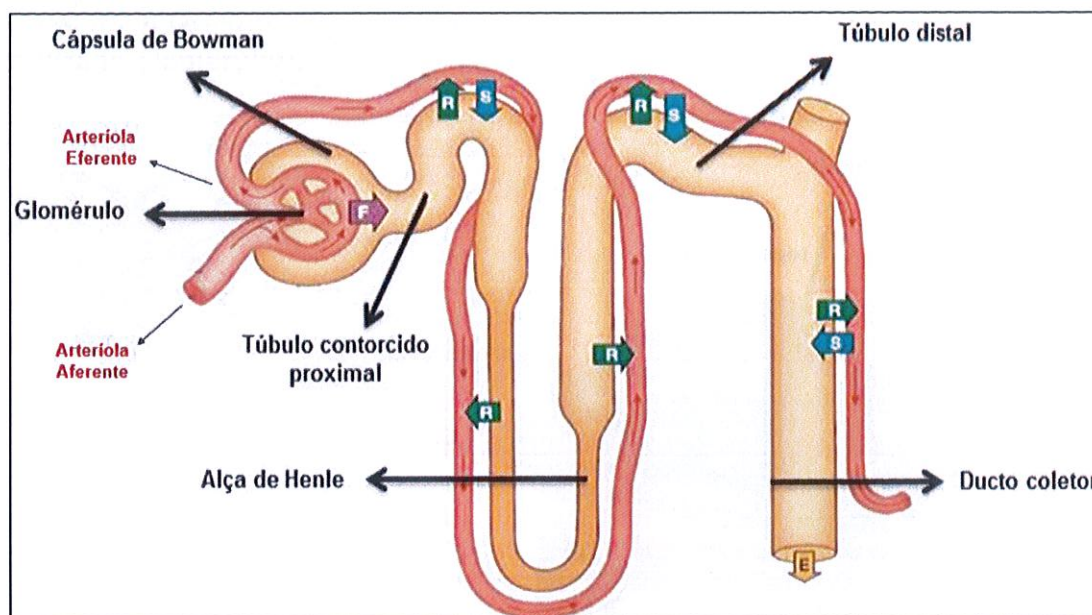


Fonte: (adaptado de RIELLA, RIELLA, RIELLA, 2018).

Cada rim possui cerca de um milhão de néfrons, os quais são divididos em duas porções, uma glomerular e uma tubular, que juntos exercem os quatro processos denominados de filtração, reabsorção, secreção e excreção. O glomérulo possui uma rede de capilares que são nutridos pela arteríola aferente e drenados pela arteríola eferente, as quais regulam a taxa de filtração glomerular (TFG) de acordo com os efeitos dos vasoativos presentes na circulação. Esta porção renal projeta-se dentro de uma câmara que está delimitada por uma cápsula (cápsula de Bowman), que por sua vez, possui uma abertura que permite comunicação direta à porção tubular renal (Figura 5). A porção tubular é responsável pela excreção e formação de urina e podemos encontrar nesta região o túbulo contorcido proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal e uma parte do ducto coletor, que se une para formar a pelve renal

em cada rim e assim dar origem ao ureter que conecta a estrutura renal a bexiga (SILVERTHORN, 2011).

**Figura 5 – Representação dos segmentos e vascularização do néfron renal**



Fonte: (adaptado de SILVERTHORN, 2011).

### 5.2.2.2 A porção renal acometida na nefropatia diabética

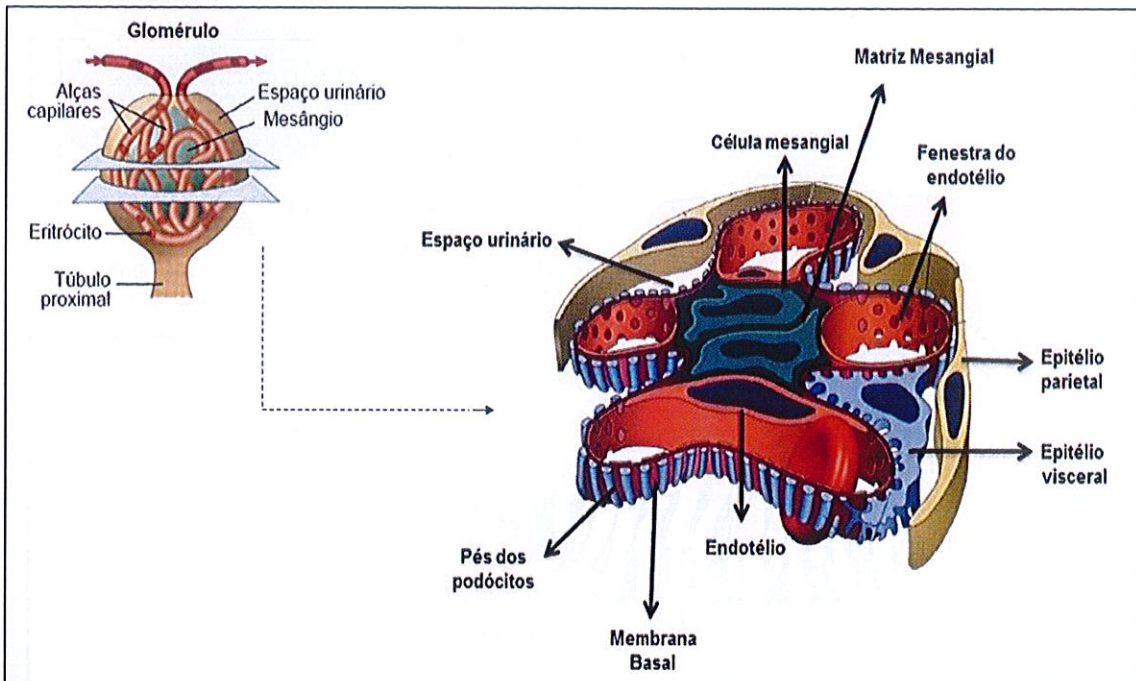
As alterações estruturais presentes no desenvolvimento da ND ocorrem a nível glomerular, as quais são desencadeadas por meio de alterações metabólicas e hemodinâmicas que promovem modificações histopatológicas devido a uma longa exposição renal ao quadro de hiperglicemia crônica. Estas modificações podem ser representadas na forma de espessamento da membrana basal glomerular, expansão mesangial, hipertrofia glomerular e diminuição do número de podócitos, as quais no decorrer do trabalho serão explicadas com base na patogênese da ND (LAGRANHA et. al., 2007; MATAVELLI, 2015).

Sabendo-se disto, a compreensão da composição glomerular é extremamente importante no entendimento das consequências de uma exposição prolongada desta estrutura em meio com alta concentração de glicose presente em quadros de diabetes não tratado.

Basicamente, a estrutura glomerular é formada por células epiteliais dos folhetos parietal e visceral da cápsula de Bowman e suas respectivas membranas

basais, uma rede capilar com células endoteliais e uma região central de células mesangiais circundadas por um material denominado matriz mesangial (Figura 6).

**Figura 6 - Estrutura glomerular e cápsula de Bowman. A cápsula de Bowman é constituída pelos folhetos: visceral (formado pelos podócitos – terceira camada da barreira de filtração); e o parietal (delimitador do espaço capsular – receptor do ultrafiltrado glomerular).**

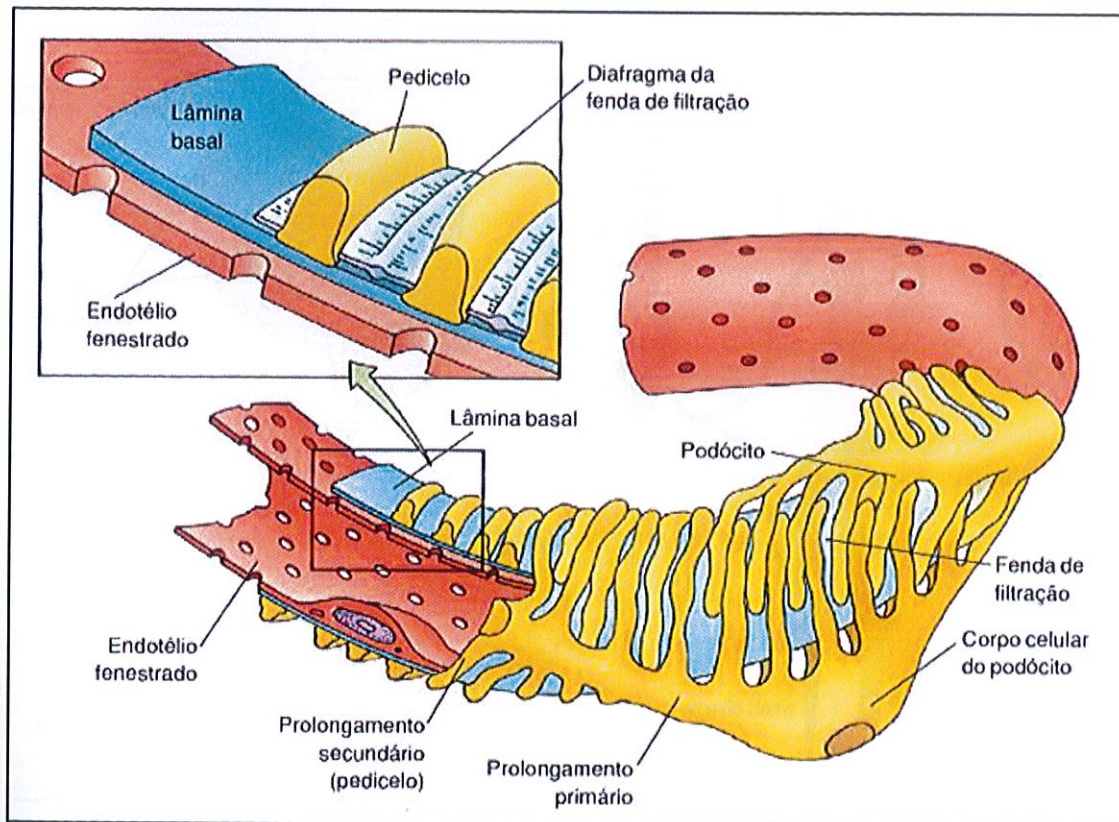


Fonte: Adaptado de (RIELLA; RIELLA; RIELLA, 2018).

A parede do capilar glomerular possui três camadas que, em conjunto formam a barreira de filtração glomerular (Figura 7). A camada mais interna é composta pelo endotélio fenestrado e a camada média pela membrana basal que possui como principal componente o colágeno tipo IV que depois de formado é secretado e incorporado à matriz extracelular, envolvendo as células. As células epiteliais viscerais, também denominadas de podócitos, constituem a camada mais externa da parede do capilar glomerular e assim como as células endoteliais, possuem espaços intercelulares e apresentam papel fundamental na determinação da seletividade da barreira de filtração (RIELLA; RIELLA; RIELLA, 2018; WIDMAIER; RAFF; STRANG, 2013). Esta seletividade está relacionada à constituição normal do citoesqueleto de actina dos podócitos e da eletronegatividade da membrana basal que permitem que moléculas menores e de carga positiva passem mais facilmente pela barreira, pois conseguem atravessar as fendas de filtração entre os podócitos e não são repelidas

pelas cargas negativas presentes no lado aniônico da membrana basal glomerular (KIRSZTAJN; SALGADO, 2014; MARTINEZ, 2017).

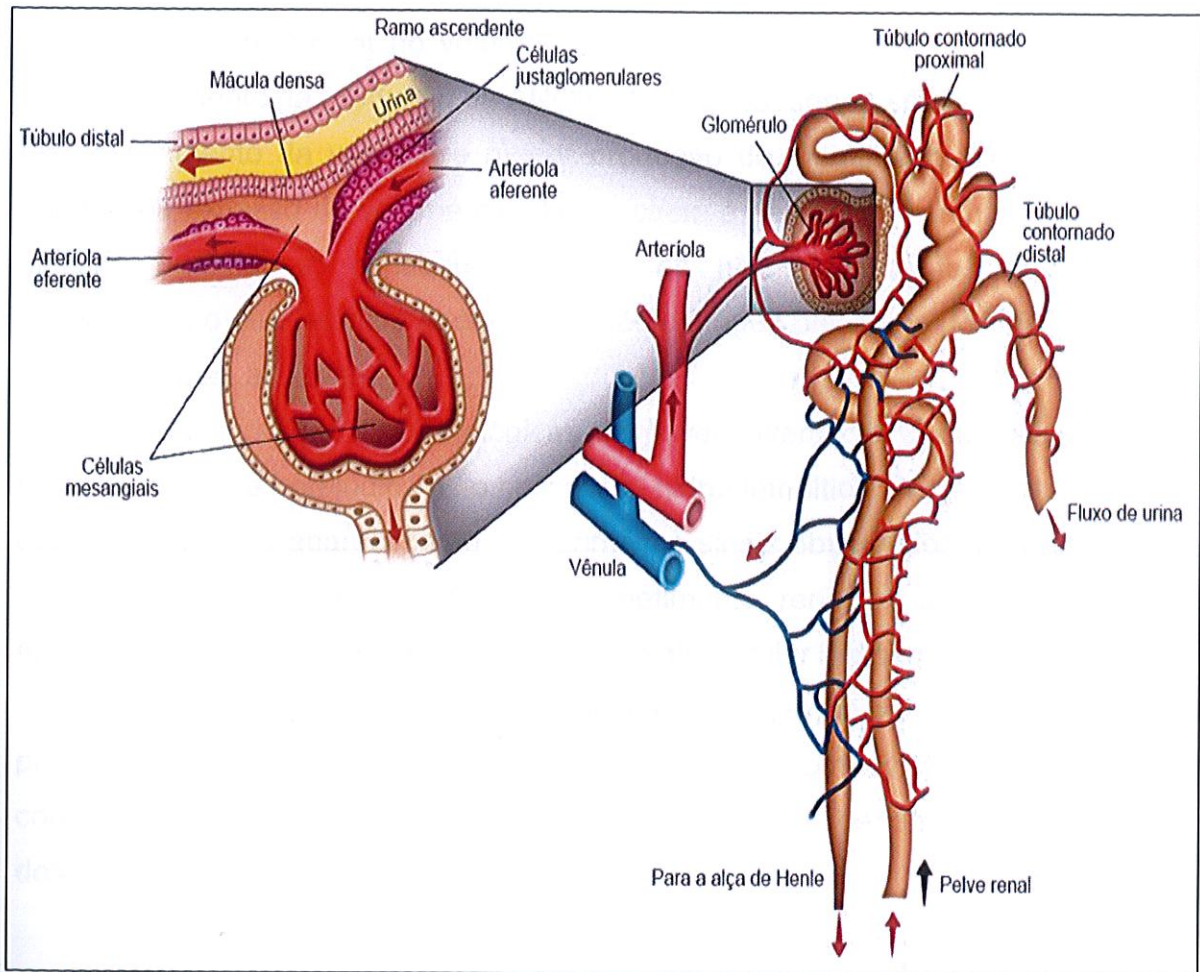
**Figura 7 – Barreira de filtração glomerular constituída pelo endotélio fenestrado na parte interna, lâmina basal e a camada de podócitos.**



Fonte: (WIDMAIER; RAFF; STRANG, 2013).

A TFG sofre influências das ações do aparelho justaglomerular, o qual é composto pela porção terminal da arteríola aferente, mácula densa, região mesangial extraglomerular e a arteríola eferente (Figura 8). Os efeitos observados sobre a TFG são mediados por meio da capacidade da estrutura justaglomerular em regular a ativação do sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (FERNANDES, 2016).

**Figura 8 – Aparelho justaglomerular situado principalmente ao redor da arteriola aferente**



Fonte: (RIELLA; RIELLA; RIELLA, 2018).

Em condições normais, os efeitos fisiológicos do SRAA são todos direcionados no sentido de conservar sódio e volume extracelular e a partir disto, elevar a pressão arterial. A regulação deste sistema ocorre por meio do estímulo da secreção de renina pelas células justaglomerulares em decorrência da hipotensão arterial renal, ativação dos receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos e pela diminuição da carga de  $\text{Na}^+$  no túbulo distal, que é detectado por meio do cotransportador  $\text{Na-K-2Cl}$  presente na mácula densa. A renina quando secretada atua sobre o angiotensinogênio a fim de produzir angiotensina I (ANG I), a qual é convertida em angiotensina II (ANG II) por meio ação da enzima conversora da angiotensina (ECA). A ANG II atua por meio de dois receptores principais: receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R), que induz vasoconstrição, anti-natriurese, anti-diurese, liberação de vasopressina e aldosterona,

fibrose e proliferação celular, enquanto o receptor de angiotensina tipo 2 (AT2R), contrabalança esses efeitos (CASARE, 2015).

Quando há déficit no volume de sangue circulante, há grande liberação de renina e aumento da produção de ANGII a fim de reabsorver sódio/água permitindo o restabelecimento da volemia e menor produção de ultrafiltrado. Em contrapartida, quando há excesso de volume circulante, caem a secreção de renina pelas células justaglomerulares e, conseqüentemente, os níveis circulantes de ANG II e aldosterona, o que facilita a excreção de sódio e água pelos rins (MARTELLIA, 2010; GONSALEZ et. al., 2018).

As modificações histopatológicas promovem alterações estruturais importantes no glomérulo e prejudicam o controle hidroeletrólítico. Estas situações são responsáveis pelo aparecimento dos primeiros sinais observados em pacientes que apresentam um certo grau de comprometimento renal, o qual normalmente é representado pela presença de hiperfiltração glomerular e hiperperfusão renal.

A patogênese da ND e a participação da hipertensão arterial sistêmica na progressão da lesão renal serão discutidos a seguir com a finalidade de promover compreensão dos efeitos da hiperglicemia crônica decorrentes do DM2 no desenvolvimento desta complicação microvascular.

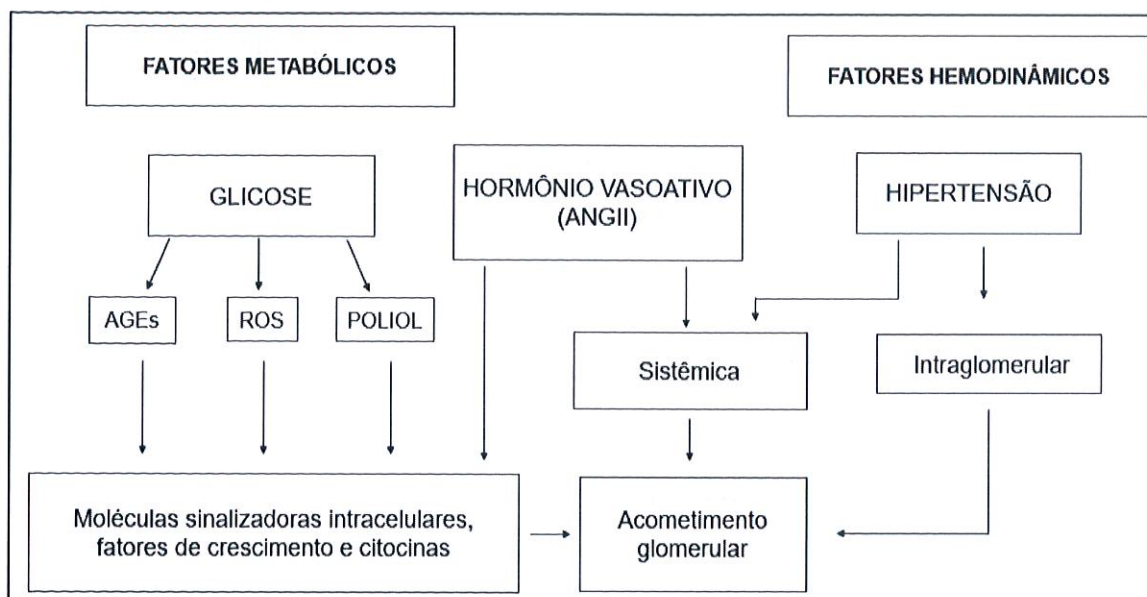
### **5.3 Patogênese da nefropatia diabética**

A ND é um quadro clínico caracterizado pela interação de alterações metabólicas e hemodinâmicas a nível glomerular, sendo estas decorrentes da persistência do estado hiperglicêmico crônico. Dentre as alterações metabólicas incluem-se a produção alterada de espécies reativas de oxigênio (ROS), produtos avançados de glicação não enzimática (AGEs), citocinas e compostos intracelulares mediadores do ambiente diabético. Nas alterações hemodinâmicas observamos aumento de pressão arterial sistêmica e intraglomerular decorrentes da ativação SRAA e aumento da produção de hormônios vasoativos (DIJK, BERL, 2004; MATAVELLI, 2015; WOLF, 2004).

Estas alterações no metabolismo e hemodinâmica glomerular desencadeiam albuminúria persistente, declínio na taxa de filtração glomerular e elevação da pressão

arterial sistêmica que promove maiores taxas de morbidade e mortalidade cardiovasculares, principalmente quando há associação de HAS ao DM2 (Figura 9).

**Figura 9 - Interação entre fatores hemodinâmicos e metabólicos no desenvolvimento da nefropatia diabética**



Fonte: (DIJK; BERL, 2004; MATAVELLI, 2015; WOLF, 2004).

Logo, a compreensão dos fatores metabólicos e hemodinâmicos no desenvolvimento da ND certamente podem esclarecer as dúvidas inerentes a patogênese desta doença renal de forma a proporcionar conhecimento dos mecanismos envolvidos no estabelecimento da ND e assim auxiliar em medidas preventivas e terapêuticas que visem evitar e/ou retardar o acometimento renal no DM2.

### 5.3.1 Efeitos da hiperglicemia sobre o metabolismo celular

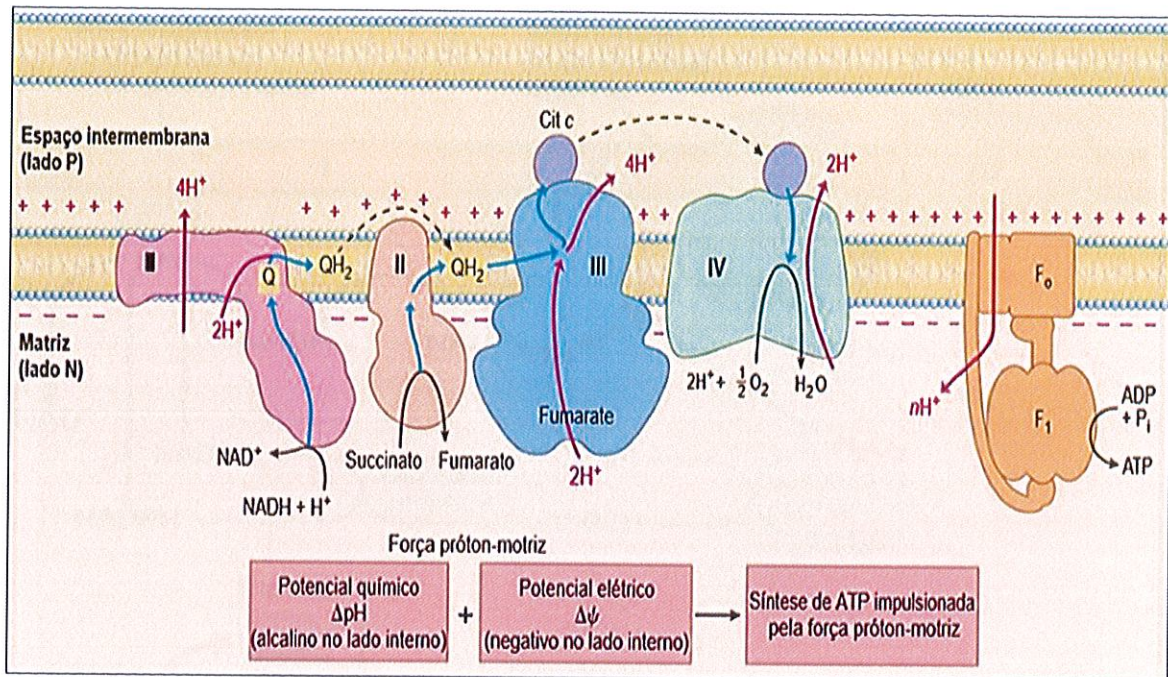
A elevação da glicose de maneira crônica e persistente promove complicações microvasculares por aumento da membrana basal glomerular, espessamento da membrana basal tubular e esclerose mesangial difusa. Estas situações ocorrem devido a característica das células mesangiais em não diminuir o transporte de glicose para o seu interior, mesmo em condições de hiperglicemia intracelular (LAGRANHA et. al., 2007).

Evidências recentes sugerem que o aumento de ROS nas mitocôndrias, mediado por hiperglicemia, pode ser um evento precoce no desenvolvimento de complicações diabéticas (PEDROLO, 2004).

A glicose entra para o interior da maioria das células, incluindo as células mesangiais, por difusão facilitada, sendo este processo mediado por proteínas integrais de membrana específicas, os GLUTs. Esse monossacarídeo é degradado intracelularmente em uma série de reações catalisadas por enzimas, processo denominado de glicólise, e parte da energia livre da glicose é conservada na forma de adenosina trifosfato (ATP) e nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH). Durante as reações sequenciais da glicólise são formadas duas moléculas do composto de três átomos de carbono conhecido como piruvato. O piruvato pode ser utilizado, em condições anaeróbias, para a fermentação láctica ou ser oxidado a acetato, que no interior da mitocôndria, participa do ciclo do ácido cítrico e da formação de coenzimas reduzidas (NADH e FADH<sub>2</sub>) importantes para o carregamento de elétrons na cadeia respiratória permitindo assim a síntese de ATP (FIORENTINO et. al., 2013).

A cadeia respiratória consiste em uma série de carregadores presentes na membrana interna mitocondrial que sequencialmente transportam elétrons até o seu aceptor final, o oxigênio. Os complexos I e II catalisam a transferência de elétrons para a ubiquinona (coenzima Q) a partir de dois doadores de elétrons diferentes NADH e succinato. O complexo III carrega elétrons da ubiquinona reduzida para o citocromo C, e o complexo IV completa a sequência, transferindo elétrons do citocromo C para o O<sub>2</sub>. Como a membrana interna mitocondrial é impermeável a prótons estes também transpassam a membrana por meio dos complexos e só retornam à matriz por meio da força próton-motriz que proporciona energia para a síntese de ATP, como demonstrado na Figura 10 (NELSON; COX, 2018).

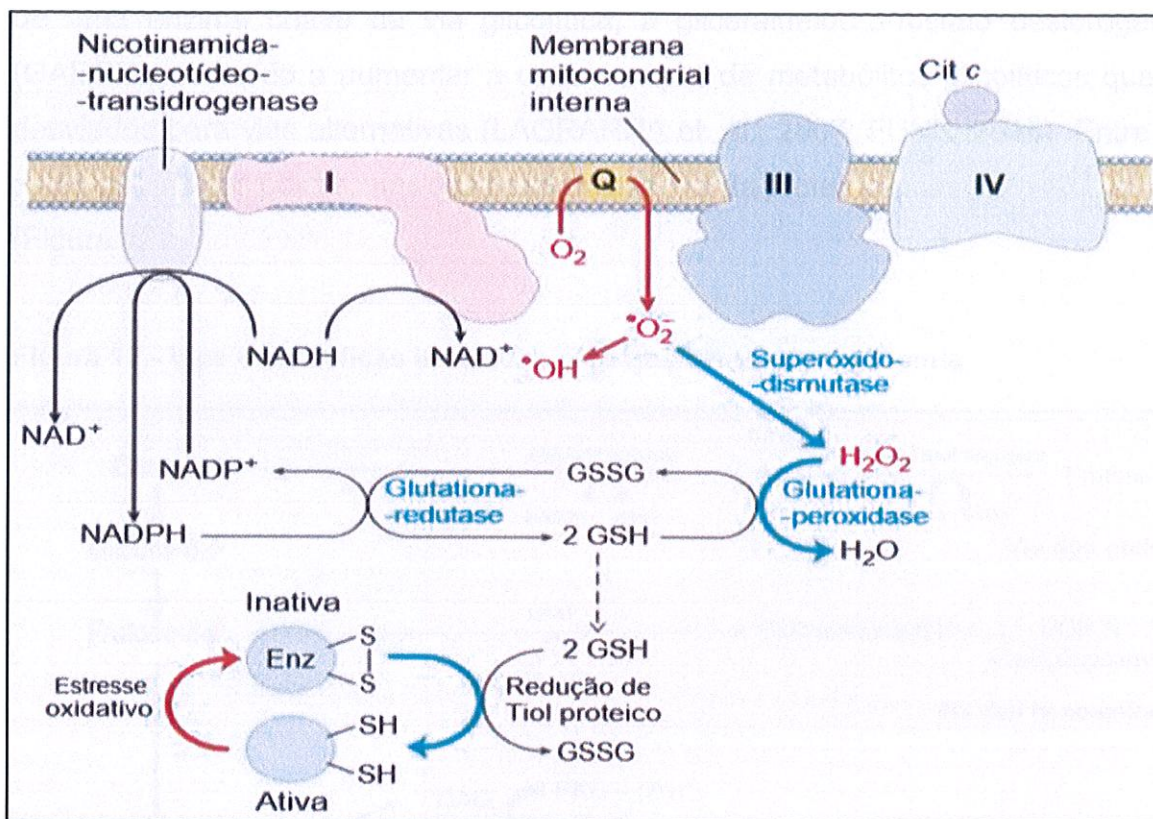
Figura 10 – Modelo quimiosmótico



Fonte: (NELSON, COX; 2018).

Em mitocôndrias que respiram ativamente cerca de 0,1 a 4% do oxigênio utilizado formam o radical livre superóxido ( $\cdot O_2$ ). Este evento ocorre por meio da passagem de elétrons do complexo I e II a ubiquinona e esta ao complexo III com a participação do radical ubiquinona parcialmente reduzido ( $\cdot Q$ ) que pode passar um elétron ao O<sub>2</sub> formando  $\cdot O_2$ . Para impedir o efeito oxidativo induzido pelo  $\cdot O_2$ , a enzima superóxido-dismutase catalisa, com participação do hidrogênio, a reação que converte o radical livre em peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), sendo este último inofensivo à medida em que a molécula de água é formada pela ação da glutatona-peroxidase (Figura 11) (FIORENTINO et. al., 2013; NELSON, COX; 2018).

Figura 11 - Formação de ROS nas mitocôndrias e defesas mitocondriais



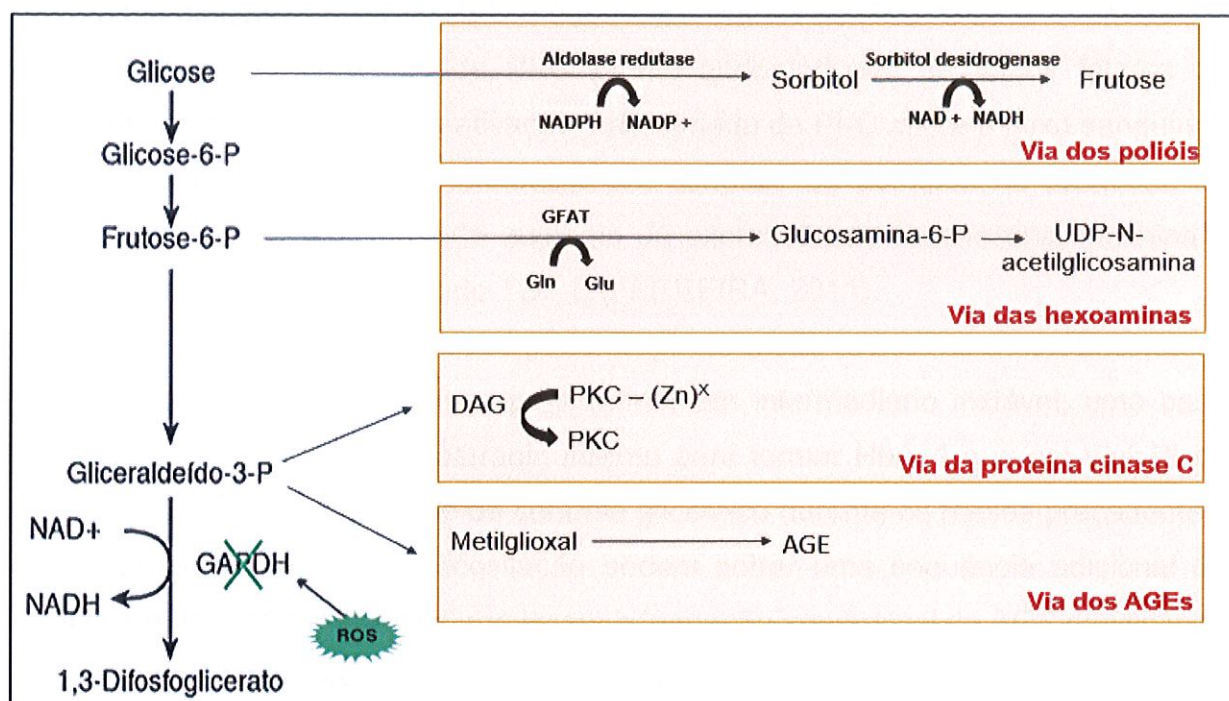
Fonte: (NELSON, COX; 2018)

A redução na velocidade do transporte de elétrons pela cadeia respiratória aumenta a formação de superóxido devido ao prolongamento do tempo de vida do O<sub>2</sub><sup>-</sup> que pode ocorrer pela alta razão NADH/ NAD<sup>+</sup> gerando um alto potencial de membrana e inibição do complexo III que irão promover estresse oxidativo mitocondrial. O aumento na formação de transportadores de elétrons ocorre em decorrência da grande disponibilidade da glicose para processos bioquímicos, como a glicólise e ciclo do ácido cítrico. Entretanto para tal observação é necessário que haja disponibilidade de transportadores de glicose que estejam sendo expressos mesmo em condições de hiperglicemia (FIORENTINO et. al., 2013). Células mesangiais em meio com alta concentração de glicose elevam a expressão de GLUT1 promovendo maior transporte deste monossacarídeo através da membrana celular e consequentemente amplificam os efeitos da hiperglicemia característica do diabetes, como é o caso do estresse oxidativo (HENRY et. al., 1999).

A presença de altas concentrações de glicose no interior da célula mesangial desencadeia estresse oxidativo na mitocôndria que promove quebra das fitas do DNA

nuclear ativando a poli (ADP-ribose) polimerase (PARP). A PARP modifica a atividade de uma enzima chave da via glicolítica, a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GADPH), de modo a aumentar a concentração de metabólitos glicolíticos que são desviados para vias alternativas (LAGRANHA et. al., 2007; FUNK, 2016). Entre elas estão as vias dos polióis, vias das hexoaminas, via da proteína cinase C (PKC) e AGEs (Figura 12).

**Figura 12 - Vias metabólicas induzidas pelo quadro de hiperglicemia**



Fonte: Adaptado de (FUNK, 2016; WOLF; SHARMA, 2018).

Na via dos polióis a glicose é convertida a sorbitol por ação da aldose redutase que embora tenha uma baixa afinidade por este monossacarídeo, em condições de hiperglicemia intercelular permite o fluxo de glicose para esta via metabólica em até um terço. A ativação da via dos polióis possui diversos efeitos deletérios, visto que ocorre o consumo de NADPH durante a redução de glicose à sorbitol. O NADPH é necessário para regenerar glutathiona reduzida (GSH), um tripeptídeo que possui grupo tiol que reduz ROS, logo o consumo desta coenzima exacerba o estresse oxidativo intracelular (FUNK, 2016; WOLF, 2004). Além disso, o sorbitol é convertido à frutose, resultando em um aumento da relação NADH: NAD<sup>+</sup> e maior a síntese de diacilglicerol (DAG), principal ativador fisiológico da PKC (REIS et. al., 2008).

Um aumento no fluxo de glicose através da via da hexosamina permite a conversão da frutose-6-fosfato em glicosamina-6-fosfato. A via das hexosaminas contribui para a resistência à insulina produzindo substratos que, quando ligados de modo covalente a fatores de transcrição, estimulam a expressão de proteínas, TGF- $\beta$  e do inibidor do ativador de plasminogênio, que aumentam o dano microvascular (BURT, et. al.; FUNK, 2016).

O aumento do gliceraldeído-3-fosfato permite a formação de DAG e metilglicoxal que ativam duas vias importantes para o desenvolvimento das complicações da nefropatia diabética, a via do PKC e dos AGEs. Na via do PKC, o DAG é formado, o qual ativa várias isoformas de PKC promovendo indução de vários fatores de crescimento e citocinas. Essa ativação inapropriada de PKC altera o fluxo sanguíneo e modifica a permeabilidade endotelial por conduzir ao aumento da produção da matriz extracelular, por meio do aumento da expressão de fibronectina, laminina e colágeno tipo IV pela ação do TGF- $\beta$  (FERREIRA, 2011).

Na via dos AGEs, a glicose pode reagir de modo reversível e não enzimático com grupos amina de proteínas para formar um intermediário instável, uma base Schiff, que então sofre um rearranjo interno para formar HbAc1 que em diabéticos pode ser utilizada como índice de controle glicêmico durante os meses precedentes. Estes produtos iniciais da glicosilação podem sofrer uma sequência adicional de reações químicas e rearranjos que levam a formação irreversível de AGE danificando a microvasculatura por três vias principais: (1) alteração da expressão gênica endotelial; (2) espessamento e rigidez vascular; e (3) a ligação de AGE extracelulares a receptores (RAGEs) em macrófagos e endotélio estimulando cascatas inflamatórias reguladas pelo fator de transcrição nuclear-kappa B (NF- $\kappa$ B) e a disfunção vascular resultante (FUNK, 2016).

A ativação destas vias metabólicas desencadeia, portanto, a produção de citocinas pró-inflamatórias que determinam um quadro inflamatório relevante no estabelecimento da ND à medida em que contribuem para o desenvolvimento e progressão de lesões renais (CARVALHO; DOMINGUETI, 2016).

Entre as citocinas inflamatórias envolvidas na lesão renal diabética estão o TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , interleucinas (IL)-1, IL-6 e IL-18 e o NF- $\kappa$ B. Estas moléculas estimulam a síntese de várias substâncias envolvidas na progressão da nefropatia diabética como as moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e as moléculas de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), além de estarem relacionadas com a amplificação no

recrutamento de leucócitos, monócitos e linfócitos e com o aumento da proliferação celular mesangial e da expressão renal de fibronectina (CARVALHO; DOMINGUETI, 2016; MATAVELLI, 2015).

A expressão elevada de IL-1 associada a fatores quimiotáticos e moléculas de adesão promove o aumento da permeabilidade vascular, estimula a proliferação de células mesangiais e a síntese de matriz mesangial (ELMARAKBY; SULLIVAN, 2012).

A IL-6 também estimula a proliferação de células renais mesangiais e exerce papel fundamental na glomerulopatia proliferativa mesangial. Níveis elevados de IL-6 estão associados com a hipertrofia renal e o espessamento da membrana basal glomerular em pacientes diabéticos (CARVALHO; DOMINGUETI, 2016).

A IL-18 é uma citocina inflamatória potente que induz a produção de interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e TNF- $\alpha$ . A IL-18 é constitutivamente expressa nas células do túbulo contorcido distal e do túbulo coletor no rim humano saudável (CARVALHO; DOMINGUETI, 2016).

Os efeitos relevantes do TNF- $\alpha$  no rim diabético estão associados com a capacidade de contribuir para a inflamação, apoptose e depósito de matriz extracelular (COELHO, 2016). Esta citocina está implicada em alterações funcionais como o dano da barreira glomerular. De acordo Navarro et. al. (2008), indivíduos diabéticos normoalbuminúricos apresentaram excreção urinária e níveis séricos de TNF- $\alpha$  maiores em comparação aos indivíduos não diabéticos. Além disso, nesse mesmo estudo foi demonstrado que pacientes diabéticos com macroalbuminúria possuem maiores níveis de expressão de TNF- $\alpha$  em comparação aos pacientes com micro ou normoalbuminúria e não diabéticos.

O TGF- $\beta$  desempenha papel importante no desenvolvimento da ND por induzir a secreção do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e do tecido conjuntivo (CTGF), promover apoptose de podócitos e estimular a produção e o depósito de proteínas de matriz extracelular, como fibronectina, colágeno tipo I, III e IV, levando ao espessamento da membrana basal glomerular e glomeruloesclerose. Estas ações são decorrentes do estímulo direto aos genes da matriz proteica e por inibição dos fatores de degradação de matriz proteica, por meio da supressão de proteases e do maior estímulo para a síntese dos inibidores de proteases (GARUD; KULKARNI, 2014).

Por último, o NF- $\kappa$ B é um fator de transcrição nuclear que pode ser induzido através da transdução de sinais complexos envolvendo a PKC. Este fator possui

grande relevância na fisiopatologia da ND, o qual exerce função de primeiro mensageiro frente à estímulos nocivos como a produção de ROS, produção de ANGII, proteinúria e/ou em condições de hiperglicemia. Após sua ativação, o NF- $\kappa$ B induz a transcrição de diversos genes, sendo eles relacionados com moléculas de adesão, citocinas, proteínas inflamatórias e proliferativas (MATAVELLI, 2015; REIS et. al. 2008).

Vários estudos têm demonstrado uma associação entre as citocinas inflamatórias e o desenvolvimento da ND. Lu et al. (2011) observaram que os pacientes DM2 com nefropatia apresentaram níveis plasmáticos maiores de IL-6, TNF- $\alpha$  e moléculas de adesão do que os pacientes diabéticos sem ND. Wu et al. (2013) ainda verificaram que os níveis de TNF- $\alpha$  foram significativamente correlacionados com um rápido declínio na TFG nos pacientes com DM2. Vestra et al. (2005) avaliaram a relação entre alguns marcadores de fase aguda da inflamação, a estrutura glomerular e a excreção urinária de albumina em pacientes DM2, e observaram que os pacientes com proteinúria apresentaram níveis plasmáticos maiores de IL-6 do que aqueles com normoalbuminúria. Além disso, verificaram que estes marcadores inflamatórios estavam relacionados com o espessamento da membrana basal glomerular, sugerindo um papel da inflamação na patogênese da glomerulopatia diabética. Em um estudo longitudinal envolvendo pacientes com ND, Verhave et al. (2013) observaram que níveis urinários elevados de IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$  foram preditores de um declínio mais rápido da função renal, indicando uma utilidade clínica destas citocinas para a estratificação do risco de progressão da doença renal.

Outro ponto importante que deve ser destacado como influência sob o estabelecimento de complicações renais no diabetes é a SRAA por meio da hiperglicemia. As células mesangiais possuem todos os componentes deste sistema incluindo renina, angiotensinogênio, AT1R, ECA somática e ECA N-domínio, sugerindo a existência de um SRAA intra-renal que parece ser regulado independentemente do SRAA convencional presente na circulação sanguínea (MATAVELLI, 2015).

De acordo com Leehey et. al. (2000) e Vidotti et. al. (2004) altas concentrações de glicose em culturas de células mesangiais de ratos aumentam a produção de ANGII. Este efeito parece estar relacionado com indução do aumento da geração de ANGII nas células mesangiais em decorrência do aumento intracelular da atividade

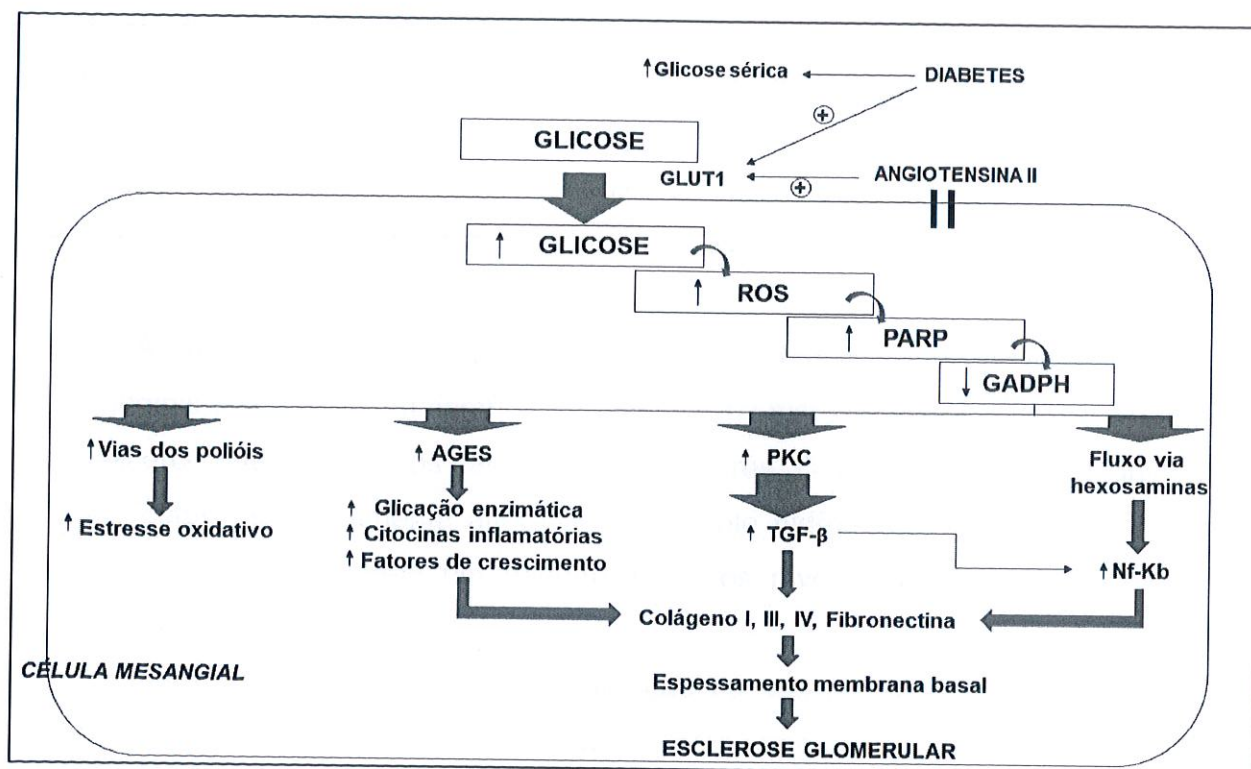
da renina, o qual é mediado por três fatores: estimulação tempo-dependente da transcrição do gene da pró-renina, redução da secreção da pró-renina e aumento da conversão da pró-renina em renina ativa, mediado pela catepsina B.

Leehey et. al. (2000) também observou que a ANGII pode induzir diretamente nos depósitos de matriz por um mecanismo dependente de TGF- $\beta$  nas células mesangiais e induz a apoptose em células epiteliais glomerulares através do mesmo mecanismo sugerindo que a ANGII pode estar casualmente implicada nas anormalidades dos podócitos vistos na ND.

Um outro estudo, Nose et. al. (2003) acrescentaram que ANGII aumenta a expressão e o acúmulo de RNA mensageiro (RNAm) de GLUT1 em células mesangiais. Segundo os autores, o efeito estimulador da ANGII é principalmente mediado pelo processamento e liberação da heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) via ativação das metaloproteinases (MMP) com ligação ao receptor (EGF-R), seguido da ativação da via de sinalização da ERK.

Logo, o quadro hiperglicêmico crônico além de iniciar uma cascata de sinalizações intracelulares decorrentes do aumento na produção de ROS que promovem o desvio de glicose e seus intermediários às vias metabólicas alternativas conduzindo a um processo inflamatório significativo, também estimula a produção de ANGII. Este peptídeo vasoativo por sua vez contribui para a entrada de glicose na célula mesangial já que promove aumento da expressão de GLUT1 e desta forma amplifica os efeitos intracelulares citados anteriormente, com ênfase na indução de fatores de crescimento e citocinas que irão favorecer o acúmulo de matriz extracelular, inflamação intersticial acarretando em alterações hemodinâmicas e estabelecimento da glomeruloesclerose na ND, como demonstrado no esquema abaixo (Figura 13).

**Figura 13 - Representação esquemática das vias metabólicas por meio das quais a hiperglicemia, decorrente do diabetes, causa aumento de glicose intracelular e subsequentemente glomeruloesclerose**



Fonte: (Adaptado de LAGRANHA, 2007; REIS et. al., 2008; WOLF, 2004).

### 5.3.2 Efeitos da hiperglicemia sobre a hemodinâmica glomerular

A manutenção do volume do fluido extracelular de modo constante e adequado é importante para o funcionamento correto do organismo. Para isto, o controle da ingestão e excreção de água e solutos é fundamental. Neste sentido, os rins desempenham funções importantes para a manutenção da homeostase dos fluidos corporais, na medida em que mantêm sua composição e volumes controlados, mesmo em condições de variação na ingestão de água e solutos (SANTOS, 2017).

Este controle hidroeletrolítico só se torna possível pela capacidade funcional adequada dos rins em manter a organização de sua vasculatura, a qual é essencial para a regulação do fluxo sanguíneo renal e ritmo de filtração glomerular. Logo, a integridade da composição renal é imprescindível para que suas funções sejam desempenhadas de forma adequada e de acordo com as necessidades fisiológicas (LOPEZ; GOMEZ, 2011).

O fluxo sanguíneo renal advém da artéria aorta que ao passar pelas artérias renais segue pelas artérias segmentares, interlobares, arqueadas e interlobulares, até alcançar as arteríolas aferentes, passando pelos capilares glomerulares e saindo pela arteríola eferente. A regulação do fluxo sanguíneo renal e glomerular é desempenhada pelas artérias interlobulares e arteríolas renais, em que alterações morfológicas e funcionais nos componentes da parede desses vasos, como endotélio, elastina, colágeno e células da musculatura lisa vascular, refletem diretamente na hemodinâmica glomerular (CASARE, 2015).

A integridade da estrutura glomerular é mantida por meio das células mesangiais que sintetizam componentes de matriz extracelular glomerular, formando um alicerce que sustenta os capilares glomerulares. Quando as unidades funcionais renais estão estruturalmente alteradas o controle hidroeletrolítico passa a não ser eficaz o que desencadeia um desequilíbrio dos níveis pressóricos, por exemplo (CASARE, 2015).

Outro fator importante na manutenção da vasculatura renal é a síntese de diversos hormônios e compostos vasoativos como angiotensina e óxido nítrico. Seus efeitos vasoconstritores e vasodilatadores, respectivamente, influem sobre a resistência das arteríolas aferentes e eferentes modificando o fluxo sanguíneo que entra e sai do glomérulo. Desta forma permitem alterações na taxa de filtração glomerular por meio da variação na pressão que este fluxo sanguíneo exerce sobre o glomérulo. Logo, o equilíbrio entre a produção e os efeitos dos compostos vasoativos permitem funcionamento renal adequado (DIAS, 2018).

Sabendo-se então da importância no controle da hemodinâmica glomerular podemos compreender que alterações neste âmbito são relevantes para o decréscimo da função renal. Por isto, alterações glomerulares de ordem hemodinâmica são as primeiras a serem observadas no início do desenvolvimento da ND e normalmente não apresentam sintomas e são caracterizadas por desencadearem hiperperfusão e hiperfiltração glomerular (PEDROLO, 2004).

A hiperfiltração glomerular consiste em uma elevação na TFG que pode ser decorrente de variações no diâmetro das arteríolas renais que permitem um maior ou menor influxo e efluxo de sangue pelo glomérulo, modificando a perfusão renal. Altas concentrações de glicose estão intimamente relacionadas com as modificações na hemodinâmica glomerular. Um quadro hiperglicêmico crônico é responsável pelo aumento em cerca de 25 a 50% da TFG de um indivíduo diabético em relação a outro

indivíduo que tenha controle glicêmico dentro da faixa de normalidade (HELAL et. al, 2012).

Os rins de pacientes diabéticos diferem dos não diabéticos, pois estão expostos a uma condição de hiperglicemia persistente, a qual promove maior expressão do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2) presente na borda em escova do túbulo proximal do néfron e desta forma há maior reabsorção de glicose e de sódio neste local. Como consequência, a hiperglicemia reduz a concentração do sódio junto à mácula densa e, assim, inibe o *feedback* tubuloglomerular, diminuindo a resistência vascular da arteríola aferente e induz indiretamente a vasoconstrição da arteríola eferente elevando a pressão hidrostática nos capilares glomerulares e a TFG (VALLON, 2014; POULSEN; FENTON; RIEG, 2015).

Nos glomérulos, por serem estruturas altamente complacentes, qualquer flutuação na pressão hidrostática nos capilares glomerulares determina grandes alterações no volume glomerular e a distensão mecânica resultante ocasiona expansão glomerular. *In vitro*, a distensão mecânica promove alterações na morfologia e atividade sintética de células mesangiais em resposta ao TGF- $\beta$ , de modo que a síntese e a depósito de componentes da matriz, como o colágeno (I, III e IV), fibronectina e laminina sofre maior estímulo de acordo com o grau do estiramento celular (GRUDEN et. al., 2000). Além disso, este estímulo hemodinâmico sob as células mesangiais induz a superexpressão do GLUT-1 e, portanto, maior captação de glicose ocorre. Consequentemente, vias metabólicas são ativadas desencadeando produção excessiva de TGF- $\beta$  que desencadeia espessamento precoce e progressivo da membrana basal glomerular constituindo um quadro de glomeruloesclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial. Isso sugere que a hipertensão glomerular pode aumentar a glicotoxicidade, ou seja, alterações na hemodinâmica glomerular potencializam os distúrbios metabólicos intracelulares observados em quadros de hiperglicemia crônica (GNUDI; THOMAS; VIBERTI, 2007).

A hiperperusão renal e hiperfiltração glomerular ocorrem por aumento da concentração de glicose circulante que ultrapassa os valores considerados normais e desencadeia uma sequência de eventos importantes para surgimento das complicações renais observadas na ND. Outro aspecto exerce forte influência sobre a hemodinâmica glomerular e assim como a hiperglicemia, promove alterações na TFG e na pressão hidrostática nos capilares glomerulares. Este aspecto é a ANG II, um importante peptídeo vasoconstritor do SRAA que interfere na resistência das

arteríolas renais, em especial a arteríola eferente. Seu efeito vasoconstritor tônico, aumenta a resistência da arteríola eferente permitindo menor saída do fluxo sanguíneo renal do glomérulo e desta forma aumenta a pressão que o sangue exerce sobre a estrutura glomerular, aumentando a TFG (ABREU et. al., 2017)

Como já mencionado, a ativação do SRAA intrarrenal pode ocorrer pelas células mesangiais em condições de altas concentrações de glicose, permitindo a produção local de ANG II. Este peptídeo por sua vez estimula a expressão de GLUT 1 pelas mesmas células, promovendo maior captação de glicose intensificando seus efeitos sobre a estrutura renal (LEEHEY, et.al. 2000; NOSE et. al. 2003)

Além de promover os eventos mencionados acima, a ANG II é responsável pelo desenvolvimento de hiperplasia e hipertrofia das células renais, processos estes que ocorrem pela capacidade estimulatória deste peptídeo em aumentar a expressão de várias citocinas e fatores de crescimento pró-fibróticos, como o TGF-  $\beta$ , participando diretamente da progressão da glomerulosclerose e fibrose renal. Dessa forma podemos compreender que uma série de eventos precisam acontecer para que a hemodinâmica glomerular seja alterada de forma significativa a comprometer o funcionamento renal. Muitos desses eventos estão intimamente correlacionados e por isto amplificam e aceleram o desenvolvimento das complicações renovasculares observadas nos estágios iniciais da ND (WOLF, 2004).

### **5.3.3 Efeitos da hipertensão arterial sistêmica na progressão das lesões glomerulares**

A HAS, assim como a hiperglicemia, exerce efeitos importantes no desenvolvimento de complicações renais, na medida em que influi sobre a hemodinâmica glomerular e amplifica os efeitos observados da hiperglicemia sobre o metabolismo celular mesangial.

O acometimento renal decorrente da HAS pode ser compreendido na medida em que esta condição desencadeia espessamento das camadas muscular e elástica da parede das arteríolas promovendo redução do fluxo efetivo para as estruturas a jusante. Por sua vez, este estreitamento diminui a pressão de perfusão renal a qual estimula a secreção de renina no sentido de conservar sódio e elevar o fluído de volume extracelular, agravando o estado hipertensivo.

Em resposta a queda da pressão de perfusão renal, a renina secretada promove dilatação da arteríola aferente e, conseqüentemente, maior fluxo sanguíneo chega até a estrutura glomerular, aumentando assim a pressão intraglomerular. Este aumento da pressão intraglomerular e o aumento do fluxo promovem a esclerose parcial ou total dos glomérulos, situações que podem ser provocadas pela formação intrarrenal de ANGII, a qual estimula a produção de citocinas pró-proliferativas e esclerosantes (TGF- $\beta$ 1, fibronectina, colágeno). A consequência destas lesões arteriolares e glomerulares é a redução lenta e progressiva da filtração glomerular, além da correspondente perda da função renal (ALMEIDA; RODRIGUES, 2018; MOREIRA, 2008).

Logo, a HAS ao promover o estreitamento do lúmen das arteríolas desencadeia alterações importantes que refletem diretamente sobre a funcionalidade adequada do glomérulo, que por fim desencadeia processo de glomeruloesclerose. Por estes motivos diversos trabalhos apontam a HAS como sendo uma condição que acelera o desenvolvimento de lesões renais presentes na ND e que normalmente é a principal causa de morte em pacientes que ingressam em programas de diálise (MOREIRA, 2008).

Portanto, o diagnóstico e tratamento da HAS devem ser preconizados assim como do DM para que de fato a prevenção e controle da ND possam ser mais eficazes e eficientes, a fim de precaver o desenvolvimento de complicações renais terminais como a IRT (MIRANZI, 2008).

#### **5.4 Apresentação clínica da nefropatia diabética**

Existem diversos dados clínicos sugestivos da presença de ND como por exemplo a presença de proteinúria, redução da taxa de filtração glomerular, hipertensão arterial e uremia. Os parâmetros que identificam a presença de ND são a filtração glomerular estimada (TFGe)  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, a excreção urinária de albumina aumentada persistente (EUA) traduzida pela relação albumina creatinina (RAC)  $\geq 30$  mg/g creatinina e presença de proteínas na urina acima de 300 mg/24h (macroalbuminúria), sendo que quanto maior for o nível de proteinúria mais rapidamente a evolução para IRT ocorrerá (PEDROLO, 2004).

No Quadro 4 abaixo podemos observar a classificação dos estágios de desenvolvimento da ND de acordo com a presença de albuminúria e diminuição da

taxa de filtração glomerular. Normalmente a detecção de uma possível alteração da função renal ocorre nos estágios em que há sintomas ou níveis anormais de albuminúria, porém o acometimento renal nessas fases é considerável e precisa ser rapidamente controlado para evitar o avanço do comprometimento renal.

**Quadro 4 - Classificação dos estágios da nefropatia diabética de acordo com a presença de albuminúria e diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG)**

Classificação	Características	Taxa de filtração glomerular (TFG)	Excreção de albumina urinaria	Apresentação
Hiperfiltração e hipertrofia	Hiperfiltração	>90	Ligeiramente aumentada	Presente no diagnóstico
Estado silencioso	Espessamento da membrana basal glomerular e expansão mesangial  Normoalbuminúria	60-89	<30 mg/dia	0-5 anos após o diagnóstico
Estado incipiente	Microalbuminúria	30-59	30-300 mg/dia	6-15 anos após o diagnóstico
Nefropatia Clínica	Macroalbuminúria	15-29	>300 mg/dia	15-25 anos após o diagnóstico
Uremia	Doença renal em estágio terminal	<15	A diminuir	25-30 anos após o diagnóstico

Fonte: Adaptado de (REIS, 2015).

### 5.5 Diagnóstico da nefropatia diabética

O diagnóstico clínico de ND para portadores de diabetes baseia-se em albuminúria persistente ( $>300\text{mg}/24\text{h}$ ) e a presença de microalbuminúria entre 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ , em pelo menos duas a três amostras, torna-se indicativo de predisposição a ND. O resultado de microalbuminúria deve ser confirmado em uma medida de urina de 24 horas (30-300 $\text{mg}/24\text{h}$ ), sendo necessário repetir o exame em um intervalo de 3 a 6 meses. Quando for feito diagnóstico de microalbuminúria com amostras ao acaso deve ser solicitado exame da razão albumina: creatinina que normalmente os valores estarão entre 30-300  $\text{mg}/\text{g}$  (PEDROLO, 2004).

A TFG também deve ser estimada para verificação de um possível comprometimento da função renal, sendo que valores  $<60\text{ mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$  são indicativos de alteração na capacidade renal. A TFG é obtida por meio de fórmulas, disponíveis online pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN, [www.sbn.org.br](http://www.sbn.org.br)), que correlacionam a dosagem de creatinina sérica a dados como idade, gênero e etnia.

### 5.6 Prevenção e controle da nefropatia diabética

As intervenções para prevenção do desenvolvimento de ND podem ser primárias e/ou secundárias, em que a prevenção primária se resume em manter os níveis glicêmicos dentro da faixa da normalidade, pois como abordado no decorrer do estudo o principal mediador das alterações renais responsáveis pelo estabelecimento da ND é sem dúvidas o quadro hiperglicêmico crônico.

No âmbito da prevenção secundária, podemos citar a prevenção de HAS que exerce importante papel no agravamento das lesões renais e aparecimento de IRT. Obviamente, pacientes que já são acometidos pela HAS devem obrigatoriamente controlar os níveis pressóricos e glicêmicos a fim de evitar o surgimento de complicações renais terminais (RIBEIRO, 2015). De acordo com o posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e Sociedade Brasileira de Nefrologia (2016), o uso de beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores, hidralazina, metildopa e diuréticos reduzem o declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) e os níveis de albuminúria. Além disso, os padrões de assistência médica em diabetes da *American Diabetes Association* (2019) afirmam

que os níveis pressóricos devem ser <140/90 mmHg para todos os pacientes diabéticos com ou sem comprometimento renal e o tratamento farmacológico indicado para todos os pacientes com DM deve conter inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), pois estes fármacos visam prevenir o risco e reduzir a progressão da ND.

Segundo Carvalho e Domingueti (2016) e em concordância ao observado durante a revisão, as citocinas inflamatórias representam fatores relevantes para o desenvolvimento de ND e podem fornecer novos alvos terapêuticos mais eficazes do que os convencionais, melhorando a qualidade de vida dos pacientes diabéticos.

Como já discutido a presença de ND representa no momento do diagnóstico um grave comprometimento renal o qual não pode ser revertido, mas se o tratamento do DM associado ao da HAS for aplicado e mantido de modo correto e eficaz certamente esta complicação renal não irá progredir para falência renal, o qual apenas dependerá de medidas de substituição renal para sobrevivência dos pacientes acometidos (LAGRANHA, 2007).

## 6 CONCLUSÃO

Os efeitos da hiperglicemia crônica sobre a estrutura renal decorrem de alterações metabólicas e hemodinâmicas, principalmente sobre as células mesangiais e arteríolas renais, que a longo prazo estabelecem a redução da funcionalidade dos rins representada por grandes quantidades de albumina na urina e queda da taxa de filtração glomerular. Pacientes que possuem resistência à insulina, como é o caso do DM2, possuem maiores chances de desenvolverem HAS, condição que acelera o acometimento renal decorrente do diabetes.

As alterações metabólicas são provocadas pela alta concentração de glicose no interior das células mesangiais que desencadeia estresse oxidativo na mitocôndria e excessiva produção de espécies reativas de oxigênio que modificam a atividade da enzima GADPH. A redução da atividade desta enzima permite que os metabólitos glicolíticos sejam desviados para vias alternativas determinando um quadro inflamatório relevante no estabelecimento da ND à medida em que contribuem para o acúmulo de matriz extracelular e inflamação intersticial acarretando alterações hemodinâmicas para o estabelecimento da glomeruloesclerose e disfunção renal.

Além disso, o desenvolvimento de HAS em pacientes diabéticos do tipo 2 promove progressão do acometimento renal por meio do espessamento das camadas muscular e elástica da parede das arteríolas, que reduz o fluxo efetivo para as estruturas a jusante promovendo queda da pressão de perfusão renal. Em resposta, há um aumento da pressão intraglomerular devido à ação vasodilatadora da renina sobre a arteríola aferente ocasionando esclerose parcial ou total dos glomérulos que em conjunto às lesões arteriolares estabelecem a redução lenta e progressiva da filtração glomerular.

Portanto, a hiperglicemia exerce papel fundamental no estabelecimento da lesão renal presente na ND, visto que as modificações estruturais são provenientes desta condição crônica que altera o metabolismo mesangial e a hemodinâmica glomerular. Quando há associação da HAS, o acometimento renal é maior podendo progredir mais rapidamente para IRT devido à amplificação das alterações decorrentes da hiperglicemia. Por isto, a prevenção e o controle do diabetes principalmente o DM2, devem ser rigorosamente aplicadas para que as complicações desta doença sejam evitadas reduzindo assim o ingresso de pacientes em programas de diálise promovendo maior expectativa de vida aos acometidos.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, Thalles Trindade et. al. Lesão renal glomerular: processo inflamatório e o papel das quimiocinas. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 21, n. 2, p. 131-136, maio/ago. 2017.
- ALMEIDA, Fernando Antônio; RODRIGUES, Cibele Isaac Saad. Hipertensão arterial primária. In: RIELLA, Miguel Carlos. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**. 6 ed. China: Elsevier, 2018. cap. 5, p. 357-375.
- ANDRADE, Taise Leite. Caracterização da associação entre diabetes melittus e hipertensão arterial na atenção primária: Estudo quantitativo no município de Jeceaba-MG. 2010. 47 f. Monografia (Especialização em Atenção básica em saúde da família) – Universidade federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Padrões de Assistência Médica em Diabetes - 2019 Abreviada para os Profissionais de Atenção Primária. [S.l.]: ADA: jan. 2019. 34 p.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado. São Paulo: ABTO, 2018. 88 p.
- BHATTACHARYA, Samir; DEY, Debleena; ROY, Sib Sankar. Molecular mechanism of insulin resistance. **Journal of Biosciences**. [S.l.]: v. 32, n. 2, p. 405-413, 2007.
- BURT, D.J. et. al. P38 mitogen-activated protein kinase mediates hexosamine-induced TGF  $\beta$ 1 mRNA expression in human mesangial cells. **Diabetologia**. London, v. 46, n. 4, p. 531-537. Apr. 2003.
- CASARE, Fernando Augusto Malavazzi. Efeito da interação de angiotensina II e o receptor AT1 ou endotelina 3 e os receptores ETa e ETb na função e na morfologia renal de ratos. 2015. 37 f. Tese (Pós-graduação em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2015.
- CARVALHO, Anne Carolina Vilela; DOMINGUETI, Caroline Pereira. Papel das citocinas inflamatórias na nefropatia diabética. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, Minas Gerais, v. 14, n.3, p. 177-182, jul./set. 2016.

COELHO, Paulo Miguel Rodrigues. Novos marcadores da nefropatia diabética A necessidade de marcadores precoces. 2016. 31 f. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto, Portugal, 2016.

DANTAS, Rosimery Cruz de Oliveira; RONCALLI, Angelo Giuseppe. Protocol for hypertensive individuals assisted in Basic Health Care. **Ciência & Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 295-306, 2019.

DIAS, Ananda Tissianel. Avaliação dos efeitos do tratamento com sildenafil na hipertensão induzida por infusão de angiotensina II. 2018. 101 f. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2018.

DIAS, et. al. Níveis de conhecimento de pacientes diabéticos sobre a Diabetes Mellitus tipo II. **Revista interdisciplinar do Centro universitário Uninovafapi**, Uruguai, v. 11, n. 3, p. 14-21, jul-set. 2018.

DIJK, Claudia; BERL, Tomas. Pathogenesis of diabetic nephropathy. **Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders**, Denver, v. 5, p.237-248, Aug. 2004.

ELMARAKBY, Ahmed A.; SULLIVAN, Jennifer C. Relationship between Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. **Cardiovascular Therapeutics**, Georgia, v. 30, n. 1, p. 49-59. Feb. 2012.

FARIA, Alessandra. N. et. al. Tratamento de Diabetes Mellitus e hipertensão no paciente obeso. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 2, p. 137-142, abr. 2002.

FERNANDES, Dione Rodrigues et.al. Aspectos funcionais e fisiológicos do sistema renina- angiotensina- aldosterona. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, Rondônia, v. 7, n. 1, p. 1-15, jun. 2016.

FERREIRA, Leandro Tadeu et. al. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, v.36, n. 3, p. 182-188, 2011.

FIORENTINO, Teresa Vanessa et. al. Hyperglycemia-induced Oxidative Stress and its Role in Diabetes Mellitus Related Cardiovascular Diseases. **Current Pharmaceutical Design**, Seattle, v. 19, p. 5695-5703, Dec. 2013.

FLOR, Luisa Sorio; CAMPOS, Monica Rodrigues. The prevalence of diabetes mellitus and its associated factors in the Brazilian adult population: evidence from a population-based survey. **Revista Brasileira de epidemiologia**. v. 20, n. 1, p. 16-29, Jan-Mar. 2017.

FUNK, Janet L. Distúrbios do Pâncreas Endócrino. In: HAMMER, Gary D; MCPHEE, Stephen J. **Fisiopatologia da doença**. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. cap. 18, p. 517-545.

FREITAS, Marcelo Conrado; CESCHINI, Fábio Luis; RAMALLO, Bianca Trovello. Resistência à insulina associada à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. **Revista brasileira de ciência e movimento**. v, 22, n.3, p. 138-147, 2014.

GARUD, Mayuresh Sudamrao; KULKARNI, Yogesh Anant. Hyperglycemia to Nephropathy via Transforming Growth Factor Beta. **Current Diabetes Reviews**, Aberdeen, v. 10, p. 182-189, 2014.

GNUDI, Luigi; THOMAS, Stephen M.; VIBERTI, Giancarlo. Mechanical Forces in Diabetic Kidney Disease: A Trigger for Impaired Glucose Metabolism. **Journal of the American Society of Nephrology**, London, v.18, n.8, p.2226-2232, Jul. 2007.

GONSALEZ, Sabrina Ribeiro et. al. Inappropriate activity of local renin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis. **Brazilian Journal of Nephrology**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 170-178, Jun. 2018.

GRUDEN, Gabriella et. al. Mechanical Stretch-Induced Fibronectin and Transforming Growth Factor- 1 Production in Human Mesangial Cells Is p38 Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent. **Diabetes**. London, v. 49, n. 4, p. 655-661, Apr. 2000.

HAWKINS, Meredith; ROSSETT, Luciano. Resistência à insulina e seu papel na patogênese do diabetes tipo 2. In: KAHN, Ronald C. **Joslin: Diabetes Mellito**. 14 ed. Porto Alegre: Artmed, 2009. cap. 24, p.437-452.

HELAL, Imed et. al. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. **Nature Reviews Nephrology**. Colorado, v.8, n. 5, p. 293-300, Feb. 2012. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/nrneph.2012.19>>. Acesso em: 12 de março de 2019.

HENRY, Douglas N. et. al. Glucose transporters control gene expression of aldose reductase, PKC $\alpha$ , and GLUT1 in mesangial cells in vitro. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**. v. 277, n. 1, p. 97-104, Jul, 1999.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF diabetes atlas. Bruxelas: IDF, 2015. p. 140.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF diabetes atlas. Bruxelas: IDF, 2017. p. 145.

KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni; SALGADO, João Victor Leal. Métodos diagnósticos em Nefrologia: avaliação clínica, laboratorial e por imagem. **Acervo de Recursos Educacionais em Saúde**, São Luís, p. 47, abr. 2016.

LAGRANHA, Claudia. J. et al. Bases Moleculares da Glomerulopatia Diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 51, n. 6, p. 901-912, ago. 2007.

LEEHEY, David J. et. al. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. **Kidney International**, [S.l.]: v. 58, p. 93-98. Sept, 2000.

LYRA, Ruy. et. al. Hipoglicemia e acidose láctica. In: LYRA, Ruy ; CAVALCANTI, Ney. Diabetes Mellitus. 3. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2013. cap.54, p.524- 531.

LU, Jianxin et. al. Increased plasma methylglyoxal level, inflammation, and vascular endothelial dysfunction in diabetic nephropathy. **Clinical Biochemistry**, Canada, v. 44, n.4, p. 307-311. Mar. 2011.

LOPEZ, Maria Luisa S. Sequeira; GOMEZ, R. Ariel. Development of the Renal Arterioles. **Journal of the American Society of Nephrology**. [S.l.]: v. 22, n.12, p. 2156–2165. Dec. 2011.

MARTELLIA, Anderson. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e Homeostase Cardiovascular. **Journal of health Sciences**, Paraná, v. 12, n. 4, p. 51-55, 2010.

MARTINEZ, Marila Gaste. Análise do sódio urinário e seletividade da proteinúria na doença renal crônica não dialítica. 2017. 102 f. Tese (Doutorado em fisiopatologia clínica médica) - Faculdade de Medicina de Botucatu, São Paulo, 2017.

MATAVELLI, Luís Celso. A inibição da renina e a estimulação do receptor AT2 reduzem a inflamação e o estresse oxidativo renal em um modelo experimental de nefropatia diabética. 2015. 151 f. Tese (Doutorado em ciências-Programa de nefrologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

MIRANZI, Sybelle de Souza Castro et. al. Qualidade de vida de indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão acompanhados por uma equipe de saúde da família. **Texto & Contexto – Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 672-679, out-dez, 2008.

MOREIRA, Humberto Graner et. al. Diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença renal crônica: estratégias terapêuticas e suas limitações. **Revista Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, v.15, n. 2, p.111-116, 2008.

MURUSSI, Marcia et al. Nefropatia Diabética no Diabete Melito Tipo 2: Fatores de Risco e Prevenção. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Porto Alegre, v. 47, n. 3, p. 207-219, jun 2003.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION. Program the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high blood pressure. Bethesda, 2004. Disponível em: <<https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/jnc7full.pdf>>. Acesso em: 27 maio 2018.

NAVARRO, Juan F et. al. Influence of renal involvement on peripheral blood mononuclear cell expression behaviour of tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in type 2 diabetic patients. **Nephrology Dialysis Transplantation**. Inglaterra, v. 23, n. 3, p. 919-926. mar. 2008.

NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios da Bioquímica de Lehninger. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018. 1312 p.

NOSE, Atsuko et. al. Regulation of Glucose Transporter (*GLUT1*) Gene Expression by Angiotensin II in Mesangial Cells: Involvement of HB-EGF and EGF Receptor Transactivation. **Hypertension Research**, Moriguchi, v. 26, n.1, p. 67-73. Jan. 2003.

REIS, Janice Sepúlveda et. al. Estresse Oxidativo: Revisão da Sinalização Metabólica no Diabetes Tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 52, n. 7, p. 1096-1105, 2008.

REIS, Marina Sofia Rodrigues. Inibidores de DPP-4: Uma Esperança na Nefropatia Diabética?. 2015. 64 f. Tese (Mestrado Integrado em Medicina - área científica de Endocrinologia) - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal, 2015.

RIBEIRO, Guilherme Gomes. Redução de níveis pressóricos e glicêmicos persistentemente elevados na unidade de saúde PACS São Paulo em Governador Valadares - MG: Projeto de intervenção. 2015. 43 f. Monografia (Especialização em Estratégia Saúde da Família) - Universidade Federal de Minas Gerais, Governador Valadares, 2015.

RIELLA, Leonardo Vidal; RIELLA, Cristian Vidal; RIELLA, Miguel Carlos. Anatomia Renal. In: RIELLA, Miguel Carlos. **Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. cap. 1, p. 3-20. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527733267/epubcfi/6/24\[;vnd.vst.idref=chapter01\]!/4/2/4@0:0](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527733267/epubcfi/6/24[;vnd.vst.idref=chapter01]!/4/2/4@0:0)>. Acesso em: 19 de Jan. de 2019.

SANTOS, Jênifa Cavalcante; MOREIRA, Thereza Maria Magalhães. Risk factors and complications in patients with hypertension/diabetes in a regional health district of northeast Brazil. **Revista Escola Enfermagem USP**, São Paulo, v. 46, n. 5, p.1124-1131, 2012.

SANTOS, José Ribeiro. O Atendimento do Portador de Lesão Renal Crônica com Distúrbios do Equilíbrio Hidroeletrólítico na Sala de Emergência. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, [S.l.]: v. 13, p. 217-224, jan. 2017.

SANTOS, Maria Sebastiana; FREITAS, Monique Neto; PINTO, Fernanda de Oliveira. O diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 e sua evolução no município de Quissamã-RJ. **Revista Científica Interdisciplinar**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 119-192, jul-set. 2014.

SCAIN, Suzana Fiore et. al. Accuracy of nursing interventions for patients with type 2 diabetes mellitus in outpatient consultation. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, Porto Alegre, v. 34, n.2, p. 14-20, Jun. 2013.

SILVA, Silvia Brand et. al. Uma comparação dos custos do transplante renal em relação às diálises no Brasil. **Cadernos Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 6, p.1-13, 2016.

SILVERTHORN, DeeUnglaub. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. 816 p.

SOARES, Felipe Campos et. al. Prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus em portadores de doença renal crônica em tratamento conservador do serviço ubaense de nefrologia. **Revista Científica FAGOC Saúde**, Minas Gerais, v. 02, p. 21-26, 2017.

SOARES, Liziane de Oliveira Soares; BRUNE, Maria Fernanda Spegiorin Salla. Avaliação da função renal em adultos por meio da taxa de filtração glomerular e microalbuminúrica. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, Vitória, v. 19, n.3, p.62-68, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Conduta terapêutica no diabetes tipo 2: algoritmo SBD 2017. São Paulo: SBD, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Posicionamento Oficial Tripartite nº 01/2016 – Prevenção, Diagnóstico e conduta Terapêutica na Doença Renal do Diabetes. [S.I.]: SBD, SBEM, SBN, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Censo da SBN 2017. São Paulo: SBN, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. São Paulo: SBN; 2018.

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. Hipertensão atinge mais de 30 milhões de pessoas no Brasil. São Paulo: SOCESP; 2018.

SWAROWSKY, Inácio et. al. Obesidade e fatores associados em adultos. **Cinergis**, Santa Cruz do Sul, v.13, n.1, p. 64-71, jan-mar. 2012.

PEDROLO, Rudiléia. Nefropatia Diabética. 2004. 62 f. Monografia (Especialista em análises clínicas e toxicológicas) - Faculdade de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Tututi do Paraná, Curitiba, 2004.

POULSEN, Soren Brandt; FENTON, Robert A.; RIEG, Timo. Sodium-glucose cotransport. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**. San Diego, v. 24, n. 5, p. 463-469, Sept. 2015.

PERSSON, Frederik; ROSSING, Peter. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. **Kidney International Supplements**, Gentofte, v. 8, n. 1, p. 2-7.

TANG, Sidney; SHARMA, Kumar. Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Natural History of Diabetic Kidney Disease. In: FEEHALLY, John. **Comprehensive Clinical Nephrology**. 6 ed. China: Elsevier, 2018. cap. 5, p. 357-375.

TCHERNOF, André; DESPRÉS, Jean-pierre. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. **Physiological Reviews**, [S.l.]: v.93, n. 1, p.359-404, Jan. 2013.

TENG, Jessie et. al. Spectrum of renal disease in diabetes. **Nephrology**. v. 19, n.9, p.528-536, Jun. 2014.

TIBÃES, Lorena Fernandes, et. al. Resistência insulínica: importância do estabelecimento de critérios diagnósticos. **Revista norte mineira de enfermagem**. v. 4, p. 39-40, 2015.

VALLON, Volker. The Mechanisms and Therapeutic Potential of SGLT2 Inhibitors in Diabetes Mellitus. **Annual Reviews**. Palo Alto, v. 66, p. 255-270, Oct. 2014.

VERHAVE, Jacobien C. et al. Clinical value of inflammatory urinary biomarkers in overt diabetic nephropathy: a prospective study. **Diabetes Research and Clinical Practice**. v. 101, n. 3, p. 333-340, Sept. 2013.

VESTRA, Michele Dalla et. al. Acute-Phase Markers of Inflammation and Glomerular Structure in Patients with Type 2 Diabetes. **Jornal of the American Society of Nephrology**. v. 16, p.78-82, May. 2005. Disponível em: <[https://jasn.asnjournals.org/content/16/3\\_suppl\\_1/S78](https://jasn.asnjournals.org/content/16/3_suppl_1/S78)>. Acesso em: 25 de janeiro de 2019.

VIDOTTI, D. B. et. al. High glucose concentration stimulates intracellular renin activity and angiotensin II generation in rat mesangial cells. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**. São Paulo, v, 286, n. 6, p. Jun. 2004.

VIEIRA, Miguel Bigotte et. al. Prescrição de Anti-Inflamatórios Não Esteroides a Doentes com Diabetes Mellitus em Portugal. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**, Lisboa, v.32, n.2, p.119-125, fev. 2019.

WIDMAIER, Eric P.; RAFF, Hershel; STRANG, Kourin T. **Vander: Fisiologia Humana – Os mecanismos das funções corporais**. 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 758p.

WOLF, Gunter. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology. **European Journal of Clinical Investigation**, Hamburgo, v. 34, p. 785-796, Oct. 2004.

WOLF, Gunter; SHARMA, Kumer. Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Natural History of Diabetic Nephropathy. In: FEEHALLY, John et. al. **Comprehensive Clinical Nephrology**. 6 ed. China: Elsevier, 2018. cap 30, p. 354–371.

WU, Jian et al. Urinary TNF- $\alpha$  and NGAL are correlated with the progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes. **Experimental and therapeutic medicine**. v. 6, n. 6, p. 1482-1488, Dec. 2013.