



PATOLOGIAS SECUNDÁRIAS DO DIABETES MELLITUS DECORRENTES DE DANOS A VASA VASORUM E VASA NERVORUM: RETINOPATIA E NEUROPATIA DIABÉTICA.

SECONDARY PATHOLOGIES OF DIABETES MELLITUS RESULTING FROM DAMAGE TO VASA VASORUM AND VASA NERVORUM: RETINOPATHY AND DIABETIC NEUROPATHY

JONNI, Luan Henrique¹; MACHADO, Daisy²

¹Graduando do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco; ²Professora do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco

luanjonni42@gmail.com

RESUMO. O diabetes é uma doença crônica atual, que acontece quando o pâncreas, por causas ainda desconhecidas e muito discutidas no âmbito científico, não produz mais insulina ou quando as células resistem à sua ação. Com o tempo, a hiperglicemia pode danificar e levar à falência órgãos e tecidos e, dentre eles, microvasos como os *Vasa Vasorum* e *Vasa Nervorum*. A pesquisa teve como objetivo abordar sobre estes microvasos, que cumprem um importante papel no organismo humano e que escondem os principais danos que culminarão em doenças características do diabetes. Este trabalho apresentou a discussão sobre o comportamento dos microvasos supracitados no ambiente deteriorante do organismo diabético, quando a doença não está sendo tratada nem acompanhada por especialistas. A metodologia se estabeleceu como uma pesquisa bibliográfica do tema em sites cientificamente reconhecidos nos quais este trabalho se fundamentou de forma segura. Concluiu-se que o maior problema para o diabético está na neovangiogênese, que pode levar à cegueira pela proliferação de microvasos acelulares e a possibilidade de hemorragias e hipóxia, podendo levar à hemorragias intra ateroma, culminando em trombos e necrose. Já na parte neural, a neovangiogênese frágil pode permitir a presença de globulina no endoneuro, com hemorragia por diapedese, em função da grande permeabilidade vascular. Por fim, esperou-se com este trabalho, trazer à sociedade maiores informações sobre os problemas que podem surgir no organismo diabético e endossar às políticas públicas a importância social do tema, para que haja aperfeiçoamentos e desenvolvimentos de novas formas de conscientização social.

Palavras-chave: Diabetes mellitus; Vasa Vasorum; Vasa Nervorum; Patologias adjacentes.

ABSTRACT. Diabetes is a current chronic disease, which occurs when the pancreas, for reasons that are still unknown and widely discussed in the scientific scope, no longer produce insulin or when the cells resist its action. Over time, hyperglycemia can damage and fail organs and tissues and, among them, microvessels such as the *Vasa Vasorum* and *Vasa Nervorum*. The research aimed to address these microvessels, which play an important role in the human body and hide the main damage that will culminate in diseases characteristic of diabetes. This work presented the discussion on the behavior of the aforementioned microvessels in the deteriorating environment of the diabetic organism, when the disease is not being treated or monitored by specialists. The methodology was established as a bibliographic research of the subject in scientifically recognized sites on which this work was based in a secure way. It was concluded that the biggest problem for diabetic patients is neovangiogenesis, which can lead to blindness due to the proliferation of acellular

microvessels and the possibility of hemorrhages and hypoxia and which can lead to intra-atheromal hemorrhages, culminating in thrombi and necrosis. In the neural part, fragile neoangiogenesis may allow the presence of globulin in the endoneurium, with hemorrhage due to diapedesis, due to the great vascular permeability. Finally, this work was expected to provide society with more information about the problems that may arise in the diabetic organism and to endorse the social importance of the subject to public policies, so that there are improvements and developments in new forms of social awareness.

Keywords: Diabetes mellitus; Vasa Vasorum; Vasa Nervorum; Adjacent Pathologies.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica muito comum no Brasil e no mundo, sendo responsável por várias outras patologias secundárias em decorrência de complicações provenientes de controle inadequado em relação à enfermidade. (CYRINO, 2017)

Uma pesquisa realizada de forma online do IBOPE, encomendada pela Bayer, compilou dados sobre a porcentagem da população que conhece sobre a cegueira diabética. Diante disso, 54% dos diabéticos entrevistados não tinham ciência da existência desta patologia. (BAYER, 2021)

De acordo com o Atlas do Diabetes da Federação Internacional do Diabetes (IDF) no ano de 2020, existiam mais de 463 milhões de adultos diabéticos no planeta e o Brasil era o 5º país no *ranking* de incidência do diabetes no mundo, com mais de 16 milhões de doentes adultos. A IDF também informa que a amputação por neuropatia periférica, que é outra patologia advinda do DM, é de 10 a 20 vezes maior na população diabética que na população em geral. A IDF também apresenta que estimativas globais de adultos com diabetes sempre crescem a cada nova pesquisa, chamando atenção da Organização Mundial da Saúde e se tornando mais uma grande preocupação de saúde pública. (IDF, 2021)

O desconhecimento destes dados tanto da população diabética quanto da população em geral, mostra que as causas também são desconhecidas, como os danos aos microvasos e nervos. Danos estes que são um dos maiores problemas para o diabético e são responsáveis pelas enfermidades como a amputação de membros inferiores, duas vezes mais comum do que em pessoas sem a doença. (DE LUCCIA, 2020)

Tendo em vista que o DM é tão comum no Brasil e no mundo, percebe-se a necessidade de se pesquisar tanto a causa das doenças adjacentes ao DM quanto o andamento das pesquisas farmacêuticas sobre drogas capazes de reversão aos danos causados a estes microvasos, para maior probabilidade de cura pelo menos destas enfermidades satélites, já que a patologia principal não tem cura. (CÂMARA et al., 2019)

Os vasos sanguíneos contêm algumas camadas em sua constituição. Em contato com o lúmen do vaso está a Túnica Íntima que é formada pelo endotélio e pelo subendotélio, podendo conter células musculares lisas e, em artérias, a parte mais externa da Íntima é formada pela lâmina elástica interna. Já a Túnica Média, localizada ao meio das camadas da parede dos vasos, é formada por células musculares lisas organizadas helicoidalmente. E na última camada desta parede está a Túnica Adventícia, camada mais longe no lúmen do vaso, que consiste em colágeno tipo 1 e fibras elásticas. Esta última camada se torna contínua com o tecido do órgão pelo qual o vaso está passando. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013)

Os grandes vasos como a Aorta e a Cava normalmente contêm *vasa vasorum* (vaso dos vasos) que são pequenos capilares que estão presentes na Túnica Média e, em menor

quantidade, na Túnica Adventícia (Figura 1) com a função de prover oxigênio e nutrientes para essas camadas e para a parede do vaso como um todo, já que estas camadas são muito espessas para se nutrirem por difusão diretamente do sangue que circula no lúmen. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013)

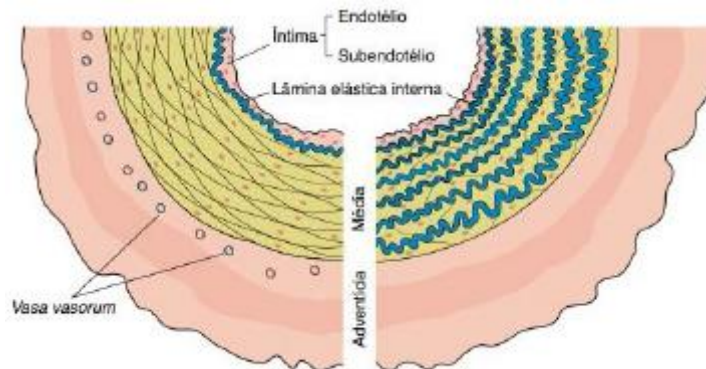


Figura 1 – Representação *vasa vasorum* ramificados profusamente na Adventícia. Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013, p. 202.

Estes pequenos vasos são encontrados de forma mais frequente em veias, porém nas artérias é possível encontrá-los na Túnica Adventícia (Figura 2), já que a Íntima e a região mais interna da Média recebem oxigênio e nutrientes por difusão diretamente do sangue que circula no lúmen do vaso (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 1985).

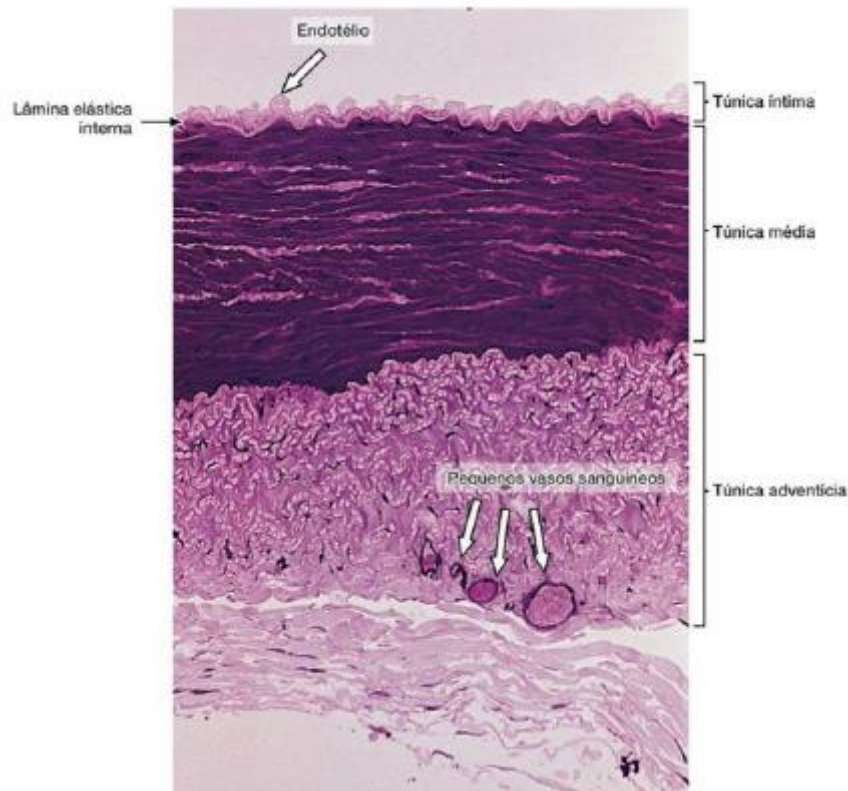


Figura 2 – Corte transversal de artéria de médio calibre, podendo ser observados *vasa vasorum* em sua Túnica Adventícia. Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013, p. 206.

Já no caso dos nervos, o suprimento de nutrientes e oxigênio não provém apenas do corpo da célula nervosa, mas de pequenos vasos sanguíneos que cursam entre as camadas no nervo (epineuro, perineuro e endoneuro), que são chamados de *vasa nervorum* (Figura 3). A estrutura destes vasos inclui ramos desde a camada mais externa (epineuro) até a camada mais próxima da fibra nervosa (endoneuro). (ISHIBE et al., 2011)

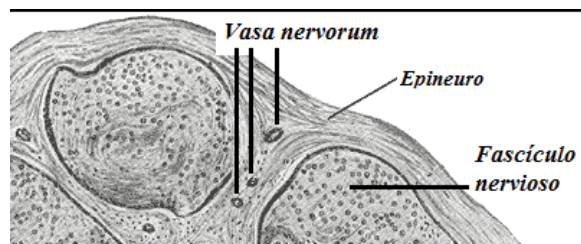


Figura 3 – Representação *vasa nervorum* em corte transversal de um nervo. Fonte: GRAY, 1918, p. 728.

O DM é uma doença crônica causada pela ineficácia de produção da insulina ou pela má utilização desta pelas células, causando o estado de hiperglicemia (nível alto de glicose no sangue). Quando tratado e acompanhado por profissional médico, estes níveis glicêmicos podem ser controlados e permanecerem regulares, apesar do indivíduo permanecer diabético, já que é uma doença que não tem cura. Porém, quando o diabetes não é tratado, a hiperglicemia em longo prazo pode causar diversas complicações secundárias, como a microangiopatia, amputações, complicações na visão e até a cegueira. (WHO, 2016)

A fisiopatologia da doença microvascular tem sua origem no endotélio do *vasa vasorum* causando processos ateroscleróticos e doença arterial obstrutiva periférica na macrocirculação, afetando diretamente na qualidade de vida do indivíduo. As paredes arteriais, principalmente a Túnica Média, são calcificadas (esclerose de Monckeberg) e é visualizada com frequência em exames dos membros inferiores. As lesões ateroscleróticas se iniciam de forma precoce nas artérias infrapatelares e preservam, a princípio, as artérias podais, sendo esta uma peculiaridade em diabéticos com sua razão ainda não desvendada. (VIRGINI-MAGALHÃES; BOUSKELA, 2008)

A esclerose de Monckeberg pode causar isquemia grave dos membros inferiores, podendo ficar sem condições de revascularização e terminando em uma das causas de amputação. (LICHTENFELS, 2007)

Portanto indaga-se: Após observar-se a necessidade do conhecimento social, quais as reais causas, danos e complicações nos microvasos citados que culminarão em Retinopatia e Neuropatias Diabéticas? Existem fármacos ou ao menos pesquisas em andamento para cura ou para medidas paliativas para estas complicações?

Tendo em vista o exposto, este trabalho tem como objetivo apresentar as causas e consequências das patologias adjacentes do DM, onde os níveis glicêmicos não são controlados, envolvendo os *Vasa Vasorum* e *Vasa Nervorum*, que cumprem um importantíssimo papel na circulação sanguínea, discutir a degradação causada pela hiperglicemia nos microvasos supracitados, apresentar as patologias adjacentes graves do diabetes não tratado como retinopatia diabética e as algumas microangiopatias, discutir a disponibilidade de medicamentos ou ações paliativas que façam a reversão destes danos nos microvasos e, conseqüentemente, a amenização dos impasses causados pela enfermidade.



METODOLOGIA

Foram realizadas para este trabalho pesquisas bibliográficas sobre o tema, de forma descritiva, com artigos publicados nos últimos anos. Foram expostas algumas pesquisas e trabalhos feitos no Brasil e ao redor do mundo, utilizando-se fontes como Pubmed, Scielo e Google Acadêmico para evidenciar os dados coletados para apresentação da incidência dos casos e problemáticas apresentados neste trabalho.

Para escolha e seleção dos artigos de forma precisa, se realizou a leitura de algumas partes dos mesmos como o resumo, buscando e utilizando-se os seguintes termos: retinopatia diabética, DM, pé diabético, neuropatias diabéticas. Descartaram-se as informações e trabalhos que julgou não contribuir para o tema, pesquisas com animais que não se aplicam a seres humanos e textos incompletos ou não indexados.

Para que os artigos fossem utilizados e dessem a este trabalho dados e índices atuais, se serviu de pesquisas dos últimos anos e em diversas línguas como o português, inglês e espanhol.

DESENVOLVIMENTO

O diabetes mellitus (DM) é a principal causa de cegueira e amputação de membros que são responsáveis por grande parte da mortalidade e morbidade relacionadas à doença. As alterações nas funções e nas estruturas dos macrovasos e microvasos são desencadeadas principalmente pela DM, sendo as alterações relacionadas à microcirculação responsável pela maior morbidade. (Aguiar et al., 2007)

A duração da hiperglicemia (sustentada) culmina nas alterações bioquímicas e estruturais dos olhos, coração, vasos, nervos e rins e esta duração está interligada com a progressão das doenças microvasculares. A patogênese destas complicações está justamente nos danos endoteliais, pois mesmo que todas as células do organismo diabético sofram com a hiperglicemia, as células endoteliais desenvolvem, juntamente a esta, a hiperglicemia intracelular. (Aguiar et al., 2007)

Com os avanços científicos e a sobrevida dos portadores de DM, esta doença passou a ser uma das principais causas de cegueira, amputação não-traumática de membros, infartos e acidente vascular encefálico na população. (Rolim et al., 2009)

Retinopatia Diabética e a Microcirculação

Uma das principais causas de cegueira é a retinopatia. Os estudos mostram que são poucas as evidências de mudança neste cenário nos países industrializados. (Porta e Bandello, 2002)

As mudanças estruturais nos capilares podem ser produzidas pela DM e tais mudanças aparecem em pacientes com a doença em sua forma crônica a mais de 15 anos e são elas a perda de pericitos capilares (células mesenquimais associadas à parede de microvasos) e o espessamento da membrana basal resultando em vasos acelulares ocluídos. Com o passar do tempo, essas mudanças ocasionam a hipóxia retiniana estimulando uma neoangiogênese anormal que pode comprometer a visão em até 50% dos indivíduos com DM tipo I. Os mecanismos para formação dos capilares acelulares da retina, que são produzidos na DM, ainda são desconhecidos, mas algumas hipóteses se firmam no dano direto às células capilares causados pela hiperglicemia, por meio de alteração na via de polioliol (via responsável pela

redução de glicose a um poliál acíclico) e outras alterações de outras vias metabólicas. Um evento comum que ocorre no desenvolvimento dos capilares acelulares na retina diabética pode ser a morte celular programada, sendo a DM a causa desta apoptose em células neuroretinianas. (Hammes et al., 1995)

Na neovascularização é necessário que haja o recrutamento de pericitos para estabilização da parede do microvaso e organização do tônus vasomotor nas arteríolas terminais. Quando há perda de pericitos, muito comum na doença vascular diabética, estes capilares recém-formados estão sujeitos a rompimento e hemorragias que ameaçam a visão. (Fadini et al., 2019)

A neovascularização marca o estágio mais grave da retinopatia diabética, denominada de Retinopatia Diabética Proliferativa. As alterações vasculares podem levar à isquemia, evoluindo para esta neovascularização na retina. Estes microvasos formados recentemente e em grandes quantidades são frágeis pela falta de estruturas importantes como as junções intercelulares, ficando sujeitos à rupturas e hemorragias que atrapalharão a visão, juntamente com o descolamento tradicional de retina causado por esta proliferação fibrovascular. (Fadini et al., 2019)

A retinopatia diabética é um marcador de alteração microangiopáticas como a própria aterosclerose e outras microangiopatias que afetam os *vasa vasorum* nas paredes de artérias carótidas. Com a isquemia, a baixa capacidade de transporte do oxigênio pode ser associada com estágios mais avançados de retinopatia diabética e isquemia retiniana. A própria neovascularização causada pela hipóxia e isquemia da parede vascular é correlacionada com a observada na retina dos pacientes com DM. (Traveset, 2015)

Neuropatia Diabética e a Microcirculação

A neuropatia diabética, apesar de muito comum na população, é por muitas vezes mal entendida e está relacionada com o dano vascular. As alterações microvasculares principalmente de *vasa nervorum* como o espessamento da membrana basal e sua duplicação, proliferação do epitélio vascular e obstrução vascular, culminam em lesões multifocais nos nervos devido à hipóxia, podendo ocorrer desmielinização em casos mais avançados. (Fregonesi et al., 2004)

Esta patologia ocorre com alterações nocivas nos componentes axonal e microvasculares dos nervos. Estas alterações reduzem os potenciais de ação, a rarefação dos *vasa nervorum* diminui a velocidade da condução elétrica, desmielinizando o nervo e prejudicando a oferta de oxigênio e nutrientes. (Fadini et al., 2019)

O risco de desenvolvimento de neuropatia diabética está intrinsecamente ligado à duração, magnitude e evolução da hiperglicemia, que se soma com a predisposição genética de cada indivíduo. Ainda que atualmente não seja muito precisa a explicação encontrada para o desenvolvimento das neuropatias, os mecanismos da via do poliál e o aumento do estresse oxidativo são utilizados na sua patogênese. Esta neuropatia pode ser de vários tipos como focal, multifocal, sensorial e autonômica. (Chawla et al., 2016)

As lesões inflamatórias que ocorrem próximas aos vasos epineurais onde ocorre a degeneração axonal de fibras mielinizadas e amielínicas, sugerem que por vezes essas inflamações podem estar associadas com a origem da neuropatia diabética. (Fregonesi et al., 2004)

Os fatores de crescimento neural (NGF - *Nerve growth factor*) são responsáveis pelo crescimento natural, manutenção e regeneração de todo o sistema nervoso periférico e na

proliferação e diferenciação dos neurônios e reparação funcional dos nervos, mas para isto é necessário o transporte retrógrado, para o corpo celular, dos NGF. Porém, na hiperglicemia duradoura e não tratada, pode haver a diminuição na síntese desta proteína nos neurônios e nos neurolemócitos (células de Schwann) ou até mesmo inibir o transporte retrógrado necessário para sua função (Fregonesi et al., 2004)

Em vários casos, os diabéticos sofrem com a oclusão vascular, que é causada pela presença de aterosclerose. Esta oclusão se torna aguda quando os microvasos presentes dentro destas placas ateroscleróticas sofrem ruptura ou erosão. As placas ateroscleróticas são invadidas por uma microcirculação jovem derivada dos *vasa vasorum* adventícios, que é problemática e precária, indicando em diversos estudos a causa da hemorragia dentro das placas de aterosclerose e/ou crescimento abrupto das placas. Este crescimento das placas pode desencadear síndromes isquêmicas (Figura 4). (Fadini et al., 2019)

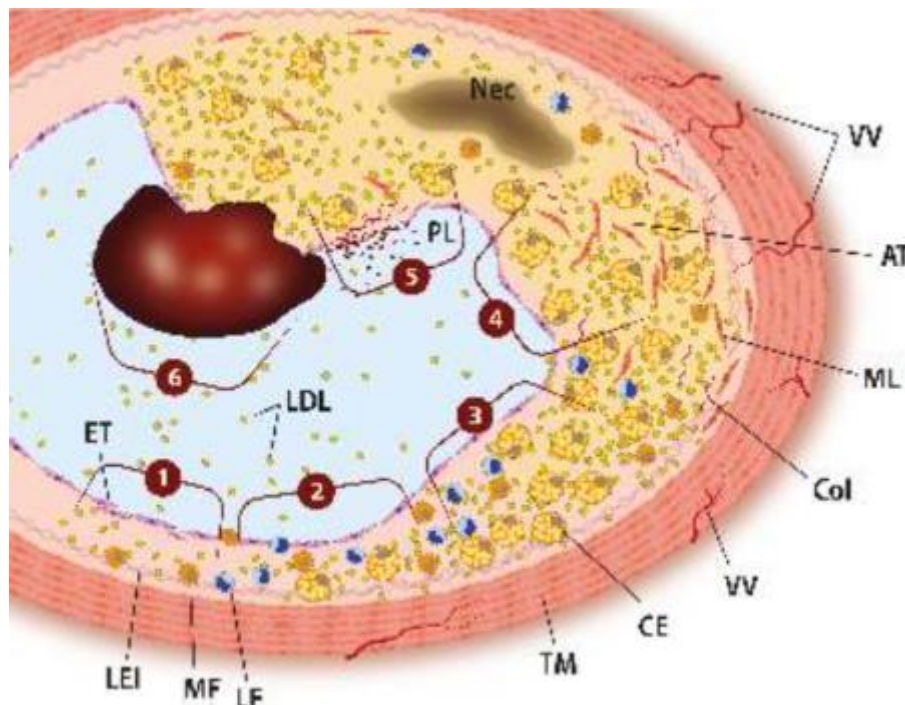


Figura 4 – Representação de um ateroma: (1) Endotélio danificado (ET) e difusão do LDL na íntima (LDL); (2) Migração de linfócitos e macrófagos (MF - LF); (3) Fagocitose do colesterol (CE); (4) Formação da placa de ateroma (AT) com proliferação de células musculares lisas (ML) com colágeno (Col) e neovascularização com *vasa vasorum* (VV); (5) Necrose (Nec) ou hemorragia intra placa aterosclerótica e agregação de plaquetas (PL); (6) Trombose intravascular. TM: túnica muscular. Fonte: Traveset, 2015.

Já na neuropatia, o espessamento da membrana basal e dos pericitos resultante da proliferação endoneural, culmina em diminuição de oxigênio. Essa isquemia resulta em perdas de axônios em algumas neuropatias e também aumenta a permeabilidade vascular, podendo admitir a presença de globulina no endoneuro, afetando a bainha de mielina causando desmielinização. (Powell et al., 1984)

Estes microvasos provenientes da neovascularização que estão propensos a se romperem e culminarem em hemorragia, tanto na retina como nas placas ateroscleróticas, por serem anormalidades angiogênicas típicas do DM, podem explicar a associação epidemiológica já

conhecida entre o Infarto do Miocárdio e a Retinopatia Diabética Proliferativa. (Fadini et al., 2019)

Tratamentos e Terapias

Devido ao alto nível de oxidação no organismo diabético, podem-se utilizar antioxidantes como o ácido α -lipoico, composto também de forma natural pelo fígado, que tem alto poder antioxidante. O tratamento com o seu uso previne o desenvolvimento de lesões neurovasculares em pacientes com neuropatia diabética. Já a utilização do oxigênio hiperbárico, tratamento paralelo ao primeiro, promove uma cura rápida e diminui a possibilidade de amputação, mas pode produzir vasoconstrição pela perda da vasodilatação induzida por hipóxia leve, em casos de doses supraterapêuticas. (Toleto et al., 2009)

No caso das macroangiopatias e microangiopatias, os tratamentos buscam evitar casos extremos como a amputação de membros, diminuindo os fatores e risco relacionados com a aterosclerose, como a hipertensão. Portanto, terapias farmacológicas para angiopatias como o uso de anti-hipertensivos (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina, Antagonista do Receptor de Angiotensina II, diuréticos e betabloqueadores) devem ser indicados juntamente com orientações dietéticas. Já para microangiopatia diabética, os tratamentos buscam auxiliar o fluxo sanguíneo e a disponibilidade de oxigênio para os tecidos. Para isto, alguns estudos têm sido realizados com o *Pinus pinaster ssp. atlântica*, revelando que além do seu poder antioxidante, estimula a enzima óxido nítrico sintetase (eNOS), que neutraliza os efeitos vasoconstritores como a endotelina, epinefrina e norepinefrina. Além disso, o aumento de óxido nítrico pelo eNOS reduz a agregação e adesão plaquetária e inibe a oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), contribuindo na proteção contra aterogênese e trombose. Outro fármaco para o tratamento da microangiopatia é o Pentoxifilina, melhora a deformabilidade dos eritrócitos, diminui os níveis de fibrinogênio e a agregação plaquetária, sendo muito útil nas manifestações isquêmicas em organismos diabéticos. (Toleto et al., 2009)

COSIDERAÇÕES FINAIS

Para a confecção deste trabalho foi necessário compreender o funcionamento fisiológico da microcirculação, principalmente os *vasa vasorum* e *vasa nervorum*, para esclarecer as complicações que os envolvem.

Com o aumento de casos do diabetes mellitus em todo o mundo, esta patologia se tornou uma pandemia silenciosa, que gera um enorme impacto social e até mesmo previdenciário, já que pode-se considerar o grande número de casos de amputação e cegueira.

Como observado ao longo do trabalho, as consequências da doença ainda são desconhecidas ou passam despercebidas pela maioria da população.

É necessário reforçar que, apesar do diabetes mellitus ser uma doença muito comentada no âmbito acadêmico, o tema ainda não está esgotado e muito ainda é necessário se descobrir para que se obtenham respostas aos impasses ainda sem razão ou explicação, podendo o Biomédico executar estes trabalhos de pesquisa em prol da vida humana.

Este trabalho apresenta a doença diabetes mellitus em uma realidade em que ela não é tratada, evidenciando a atenção necessária que a população e as equipes médicas devem ter sobre este tema.

Espera-se que este trabalho possa contribuir para a sociedade e para a comunidade



médico/científica na atenção básica, especializada e integral de saúde e nos cuidados humanizados, que se fazem tão necessários frente à uma patologia tão complexa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e também à Sua Igreja que, através da Universidade São Francisco, proveu estes anos de estudos a mim.

Agradeço à minha mãe, Sirlei, e a toda minha família, que estiveram me apoiando nestes momentos e à Tatiane, minha namorada, pela paciência e carinho de ficar ao meu lado em todo este percurso.

Agradeço à Prof^a Dr^a Daisy Machado pela ajuda, incentivo e pelo tempo dedicado no auxílio deste artigo e, em sua pessoa, a todos os professores que passaram por mim e fizeram concreta a minha formação.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, L. G. K. de; VILLELA, N. R; BOUSKELA, E. **A microcirculação no diabetes: implicações nas complicações crônicas e tratamento da doença.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 51, p. 204-211, 2007. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000200009> >;

BAYER, 2021. Disponível em: < <http://www.bayer.com.br/pt/blog/cuidados-com-a-saude-ocular-previnem-a-deficiencia-visual> >;

CÂMARA, S. A. V.; BARBOSA, T. S.; OLIVON, V. C.; FERNANDES, A. L. P.; CÂMARA, J. V. **Avaliação do risco para desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 Em Estudantes Universitários.** Revista Ciência Plural, v. 5, n. 2, p. 97, 2019. Disponível em: < <https://doi.org/10.21680/2446-7286.2019v5n2ID18129> >;

CHAWLA, A.; CHAWLA, R.; JAGGI, S. **Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: distinct or continuum?** Indian journal of endocrinology and metabolism, v. 20, n. 4, p. 546, 2016. Disponível em: < [10.4103/2230-8210.183480](https://doi.org/10.4103/2230-8210.183480) >;

CYRINO, F. V. R. **Diabetes e o risco de cegueira: projeto de capacitação dos profissionais de saúde da estratégia saúde da família no reconhecimento da retinopatia diabética como forma de prevenção da cegueira.** Mestrado em Saúde e Educação, 2017. Dissertação. (Pós-Graduação em Saúde e Educação). Programa de Pós-Graduação em Saúde e Educação da Universidade de Ribeirão Preto, 2017 – UNAERP. Ribeirão Preto. Disponível em:

<<https://repositorio.unaerp.br/bitstream/handle/12345/136/000006b3.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>;

DE LUCCIA, N. **Doença vascular e diabetes.** Jornal Vascular Brasileiro, v. 2, n. 1, p. 49 - 60, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/kWMLJzZGL7frnNVmXctfV6B/?lang=pt&format=pdf>>;



<http://ensaios.usf.edu.br>

FADINI, G. P.; ALBIERO, M.; BONORA, B. M.; AVOGARRO, A. **Anormalidades angiogênicas no diabetes mellitus: aspectos mecanísticos e clínicos.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 104, n. 11, pág. 5431-5444, 2019. Disponível em: < <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00980> >;

FREGONESI, C. E. P. T.; FARIA, C. R. S.; MOLINARI, S. L.; MIRANDA NETO, M. H. **Etiopatogenia da neuropatia diabética.** Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, v. 8, n. 2, 2004. Disponível em: < <https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/viewFile/231/204> >;

GRAY, H. Neurology Structure of the Nervous system». **Anatomy of the human body.** 20ª Edição, Londres, 1918. p. 1399;

HAMMES, H. P.; FEDEROFF, H. J.; BROWNLEE, M. **Nerve growth factor prevents both neuroretinal programmed cell death and capillary pathology in experimental diabetes.** Molecular Medicine, v. 1, n. 5, p. 527-534, 1995. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/BF03401589> >;

IDF - Federação Internacional de Diabetes. **Atlas do diabetes,** 2021. Disponível em: <<https://idf.org/> >;

ISHIBE, K.; TAMATSU, Y.; MIURA, M.; SHIMADA, K. **Estudo morfológico dos vasa nervorum no ramo periférico do nervo facial humano.** Okajimas folia anatomica Japonica, v. 88, n. 3, pág. 111-119, 2011. Disponível em: < <https://doi.org/10.2535/ofaj.88.111> >;

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica.** In: Histologia básica. 12ª Edição, Rio de Janeiro – RJ, Editora Guanabara Koogan Ltda, 2013. 538 p.

LICHTENFELS, E.; FRANKINI, A. D.; BECKER, A. S.; PIRES, V. C. **Arteriosclerose de Monckeberg como causa de isquemia crítica de membros inferiores: relato de caso.** Jornal Vascular Brasileiro, v. 6, n. 1, p. 97-100, 2007. Disponível em < <https://doi.org/10.1590/S1677-54492007000100015> >;

PORTA, M.; BANDELLO, F. Diabetic retinopathy. **Diabetologia,** v. 45, n. 12, p. 1617-1634, 2002. Disponível em: < <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0990-7> >;

POWELL, H. C.; RODRIGUEZ, M; HUGHES, R. A. C. **Microangiopathy of vasa nervorum in dysglobulinemic neuropathy.** Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, v. 15, n. 4, p. 386-394, 1984. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/ana.410150414> >;

ROLIM, L. C.; SÁ, J. R. de; CHACRA, A. R.; DIB, S. A. **Heterogeneidade clínica e coexistência das neuropatias diabéticas: diferenças e semelhanças entre diabetes Mellittus tipos 1 e 2.** Arquivo Brasileiro de Endocrinologia & Metabolismo, n. 53, p. 818-824, 2009. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000700005> >;



<http://ensaios.usf.edu.br>

TOLEDO, A., VEGA, L. V., VEGA, K., RAMOS, N., ZERPA, C., APARICIO, D., BERMÚDEZ, V., VELASCO, M. **Pie Diabético: de la fisiopatología a la clínica.** Diabetes internacional, v. 1, n. 3, p. 63-75, 2009. Disponível em: < <https://biblat.unam.mx/es/revista/diabetes-internacional/articulo/pie-diabetico-de-la-fisiopatologia-a-la-clinica> >;

TRAVESET MAESO, A. **Características extraoculares del paciente con retinopatía diabética: arteriosclerosis y capacidad transportadora de oxígeno de la sangre.** 2015. Tese de Doutorado. Universitat de Lleida. Disponível em: < <http://hdl.handle.net/10803/314183> >;

VIRGINI-MAGALHÃES, C. E.; BOUSKELA, E. **Pé diabético e doença vascular: entre o conhecimento acadêmico e a realidade clínica.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 52, n. 7, p. 1073-1075, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000700002> >;

World Health Organization (WHO). **Global report on diabetes.** Geneva: 2016 Disponível em: < https://www.who.int/diabetes/global-report/WHD16-press-release-EN_3.pdf?ua=1 >;