
**DIABETES MELLITUS COMO CAUSADOR DE LESÕES CUTÂNEAS:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

**DIABETES MELLITUS AS A CAUSE OF SKIN LESIONS:
A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW**

Karina Lie Toda¹

Mylena Cristina Dornellas da Costa²

Célia Regina Góes Garavello³

Janaina Karin Carolina Alcântara de Lima Abreu⁴

RESUMO

O diabetes mellitus é uma doença crônica que tem como característica níveis elevados de glicose intravascular e baixos níveis intracelulares. Por mecanismo de estresse oxidativo envolvendo produtos de glicação avançada e outras vias metabólicas, a doença acomete o organismo como um todo, sendo abordado de maneira mais enfática o acometimento cutâneo nesse trabalho. O estudo foi desenvolvido através da revisão sistemática de 10 artigos científicos e 3 livros base dos últimos 15 anos a fim de elucidar as principais complicações cutâneas do diabetes mellitus e quais seriam as melhores maneiras de abordagem desses pacientes pela equipe de estética e cosmetologia. Foi observado que as maiores complicações associadas à doença são as infecções cutâneas secundárias (mediana 42,2%), quadro que leva a perda importante da qualidade de vida desses pacientes, além de risco iminente para futuras complicações. Conclui-se que como se trata de uma doença crônica, o principal papel do profissional esteticista e cosmetólogo é atuar na prevenção dessas lesões com uso de substâncias adjuvantes para fim de evitar quadros mais comprometedores.

263

Palavras-chave: diabetes mellitus; lesões cutâneas; dermopatia diabética; infecção cutânea.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by high levels of intravascular glucose and low intracellular levels. Due to the oxidative stress mechanism involving advanced glycation products and other metabolic pathways, the disease affects the

¹ Acadêmica do Curso Superior de Tecnologia em Estética e Cosmética do Centro Universitário Filadélfia – Unifil Londrina PR

² Professora Orientadora, Docente do Curso Superior de Tecnologia em Estética e Cosmética do Centro Universitário Filadélfia – Unifil Londrina PR

³ Docente do Curso de Tecnologia em Estética e Cosmética do Centro Universitário Filadélfia – Unifil

⁴ Docente do Curso de Tecnologia em Estética e Cosmética do Centro Universitário Filadélfia - Unifil

organism as a whole with cutaneous involvement being more emphatically addressed in this study. The study was developed through the systematic review of 93 scientific articles from the last 35 years in order to elucidate the main cutaneous complications of diabetes mellitus and what would be the best ways of approaching these patients by the aesthetics and cosmetology team. It was observed that the major complications associated with the disease are secondary skin infections (median 42.2%), which leads to a significant loss of quality of life for these patients, in addition to an imminent risk for future complications. It is concluded that as it is a chronic disease, the main role of the professional beautician and cosmetologist is to act in the prevention of these injuries with the use of adjuvant substances in order to avoid more compromising conditions.

Keywords: diabetes mellitus; skin lesions; diabetic dermopathy; cutaneous infection.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é caracterizado pelo aumento da glicose sérica e redução da glicose presente no intracelular, devido falha de mecanismos insulínicos. Esse déficit é resultante do ataque imune contra as células Beta das ilhotas pancreáticas, por falha na secreção da insulina ou por resistência periférica ao hormônio (HALBAN et al., 2014).

Redução da síntese de lipídios, hidratação do estrato córneo e da expressão de determinados peptídeos antimicrobianos foram associados à maiores números de hemoglobina glicada em modelos de camundongos hiperglicêmicos (PARK et al., 2011). Ainda, os produtos finais de glicação avançada (AGES) estão associados a alterações de proteínas, lipídeos e ácidos envolvidos na manutenção da matriz extracelular (SINGH; BALI; JAGGI, 2014). Tais alterações interferem na funcionalidade da barreira da pele, resultando em maior propensão à xerose e infecções, com quadro clínico desfavorável (SAKAI et al., 2005).

De maneira complementar, profissionais da área da saúde, como esteticistas, podem contribuir para a identificação e orientação, desde procedimentos contraindicados até hábitos que podem ser adotados para uma melhor qualidade de vida.

Dessa maneira, o trabalho abordará a fisiopatologia, os fatores que contribuem para a dificuldade de recuperação, agravamento das alterações e os cuidados a serem orientados que complementam a terapêutica medicamentosa,

através de revisão sistemática sobre o tema.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Anatomia e Fisiologia da Pele

Para a compreensão da diabetes e seus efeitos de lesão cutânea, é necessário uma breve introdução acerca da constituição e funcionamento da pele e seus anexos.

A pele é o órgão que divide o meio externo do interno. Sua principal função é a proteção contra agentes químicos, físicos e biológicos (HARRIS, 2016). Em conjunto às demais camadas, anexos, manto hidrolipídico, microbiota e o pH cutâneo, mantém a sua integridade e regulam a homeostase geral. A pele é essencial na regulação da temperatura corpórea, metabolismo de vitamina D, percepção sensorial e ainsa, desempenha função estética (DU VIVIER, 2014).

A epiderme é dividida em cinco camadas, sendo o queratinócito a célula predominante. Os queratinócitos são responsáveis pela produção de queratina, proteína impermeabilizante e estrutural da pele.

A camada basal é a base das demais pois é constituída de queratinócitos (células germinativas), responsáveis pela renovação mitótica da epiderme. Outras células também constituem essa camada: os melanócitos (células dendríticas produtoras de melanina), células de Langerhans que atuam na defesa imunológica da pele, e as células de Merkel que são receptores da percepção tátil.

No estrato espinhoso inicia-se o processo de queratinização (diferenciação do queratinócito) com a formação de grânulos lamelares, na qual os conteúdos são liberados no espaço intercelular e além de compor o manto hidrolipídico cutâneo, importante no controle da perda de água e na coesão entre as células (HARRIS, 2016; VAALASTI et al., 1990).

O estrato granuloso é abundante em grânulos de querato-hialina que auxiliam na impermeabilização cutânea. Encontra-se também a filagrina, proteína responsável pela formação das moléculas do fator de hidratação natural (FHN),

265

produzidas durante o processo de queratinização (HARDING et al., 2000 apud HARRIS, 2016).

O estrato córneo é constituído por corneócitos – células abióticas de queratina - contornados por cimento celular, principalmente conteúdo lipídico oriundo do processo de maturação. O ciclo mitótico do queratinócito, desde sua produção, diferenciação até a migração para a camada córnea, leva em torno de 28 dias em uma pele jovem (ROTTA, 2009).

O fibroblasto é a célula matriz da derme, e a partir dela é sintetizado as fibras de colágeno, elásticas e reticulares, que exercem flexibilidade, elasticidade e resistência à camada. Além disso, sintetiza a matriz extracelular constituída basicamente de glicosaminoglicanos, que envolve todos os componentes (HARRIS, 2016).

A derme é subdividida em duas camadas: a papilar e a reticular. A derme papilar faz fronteira com a epiderme e possui papilas que aumentam a superfície de contato e, assim, maior transferência de nutrientes, oxigênio e água para a epiderme. A derme reticular, por sua vez, é formada por tecido conjuntivo denso que proporciona força e elasticidade à pele (HARRIS, 2016).

A rede de vasos é proveniente dos músculos e tecido adiposo. O fluxo sanguíneo – sob influência do hipotálamo - exerce importante papel na termorregulação, juntamente ao suor. A vascularização é essencial no papel de defesa imunológica uma vez que transporta células de defesa até o local injuriado (NELSON; COX, 2006). O sistema linfático está intimamente relacionado ao sistema sanguíneo pois filtra e elimina as impurezas e restos celulares transportados pelo sangue.

O neurônio é a unidade básica do sistema nervoso. Através de axônios (prolongamentos) e dendritos (ramificações), o sistema envia e recebe informações para as células. Nas sinapses (zona de contato entre os neurônios), o axônio secreta neurotransmissores que atuam como substâncias químicas mensageiras que estimulam ou inibem o neurônio seguinte (MOREIRA, 2013).

Os anexos epidérmicos são estruturas envolvidas por queratinócitos, inseridas na derme com invaginações na epiderme. A glândula sebácea está presente em todo corpo, exceto região palmoplantar, e drena o seu produto (sebo)

para o folículo pilossebáceo. A principal função do sebo é a formação de uma barreira lipídica que controla perda de água transepidermal e inibe o crescimento de microorganismos (MAS-CHAMBERLIN, 2002 apud HARRIS, 2016). O sebo emulsionado à fase aquosa (NMF) constitui o manto hidrolipídico, um filme fino sobre a camada córnea.

As glândulas sudoríparas se dividem em écrinas e apócrinas e estão distribuídas de acordo com a região. As glândulas écrinas estão concentradas nas regiões palmoplantares e liberam o suor diretamente na superfície da epiderme. Em contrapartida, as glândulas apócrinas tem o suor de composição mais complexa e se concentram em axilas e região anogenital, drenando seu produto nos folículos pilossebáceos; seu funcionamento se inicia a partir da puberdade (RIVITTI; SAMPAIO, 2018).

No interior do folículo encontra-se o pelo composto por queratina, que auxilia na proteção da pele. Anexada ao folículo piloso encontra-se feixes de músculo liso de contração involuntária, denominado eretor do pelo. As terminações nervosas são responsáveis pela sua contração (HARRIS, 2016).

A lâmina ungueal é outro anexo formado por queratina firme e aderida, inserido em rede vascularizada próxima a base (matriz) (HARRIS, 2016).

Na pele, o pH regular é ácido e está relacionado à produção de ácido láctico pela microbiota regular, aminoácidos do suor, ácidos graxos do sebo e ácidos provenientes do processo de queratinização (SILVA, 2012). Juntamente à esfingosina – resultante da degradação de ceramidas do manto hidrolipídico – as substâncias conferem proteção bactericida (DOWNING; STEWART, 2000 apud HARRIS, 2016).

As células endoteliais e os queratinócitos secretam substâncias imunogênicas que produzem citocinas moduladoras importantes na resposta imunológica, como fatores de crescimento. Além do grupo celular residente, grandes agrupamentos de mediadores inflamatórios e imunológicos constituem uma pele normal, e parte deles, são transportados via circulação enquanto a maioria é produzida pelo próprio órgão (SCHÄCKE et al., 2002).

A seguir, será apresentado a patologia da diabetes com a descrição da sua etiologia, epidemiologia e a fisiopatologia.

2.2 Diabetes Melitus

O desenvolvimento e as complicações da diabetes melito (DM) estão relacionados a fatores genéticos, mas o seu desenvolvimento depende de interações complexas entre os genes e o ambiente, que impactam diretamente nas expressões gênicas e na ocorrência das complicações crônicas (LIMA; FIGUEIREDO; NÓBREGA, 2017).

Dados da 9ª edição do Atlas da International Diabetes Federation (2016) mostram que existem 463 milhões de adultos com diabetes em todo o mundo. As principais etiologias são a DM tipo 2 (DM2), que corresponde por 90 a 95% dos casos, e a DM tipo 1 (DM1), que corresponde a 5 a 10%.

A Pesquisa Nacional de Saúde apontou que a DM atingia 9 milhões de brasileiros em 2013, sendo as mulheres em maior proporção (ISER et al., 2015). Apesar de surgir em qualquer faixa etária, o DM1 tem início usual na infância e adolescência enquanto o DM2 costuma se iniciar a partir dos 40 anos (American Diabetes Association, 2016). Entretanto, o diabético idoso iniciado na meia idade é quem mais está sujeito às complicações da doença pelo diagnóstico tardio.

Aproximadamente 70 a 90% dos diabéticos tipo 2 apresentam a síndrome metabólica (SM), definido por vários fatores que agravam a saúde cardiovascular (obesidade abdominal, hipertensão e dislipidemia). A incidência de DM2 é 5 vezes maior em pacientes com SM comparados a um grupo sem a síndrome (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005). Outros fatores importantes incluem o sedentarismo e a raça.

A prevalência de DM2 varia muito entre as diferentes regiões, mas se observa maior intensidade em países em desenvolvimento. A raça de maior prevalência observada é a dos índios Pima americanos, dos quais 80% têm obesidade e 55%, DM2 (IDF; WINER; SOWERS, 2004).

As complicações da DM têm um grande impacto nos fatores sociais e econômicos, comprometendo a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevivência dos diabéticos. Além disso, impacta a saúde pública devido à grande prevalência do quadro, com aumento da morbidade e mortalidade precoce decorrente das complicações (RUSSEL; COOPER, 2015; DA SILVA, 2008).

Diabetes melito é uma doença metabólica que se manifesta com hiperglicemia crônica por defeitos na secreção e/ou ação da insulina. A hiperglicemia crônica é o principal fator desencadeante das complicações ao longo da vida, podendo ser microvasculares (neuropatia, nefropatia e retinopatia) ou macrovasculares (acometendo vasos periféricos, coronarianos e cerebrais). Os principais mecanismos fisiopatológicos que levam à hiperglicemia são: resistência periférica à ação insulínica nos adipócitos e, principalmente, no músculo esquelético; secreção deficiente de insulina pelo pâncreas; aumento da produção hepática de glicose, resultante da resistência insulínica no fígado (FERREIRA; VALENTI; ABREU, 2011; SILVA; COSTA, 2008).

A hiperglicemia pode contribuir de forma única para as complicações microvasculares, tendo em vista que é associado ao mecanismo de estresse oxidativo por meio de ativação da via do poliol, acúmulo de produtos finais de glicação avançada e pela ativação da via da proteinoquinase C (PKC).

2.3 Via do poliol

269

A via do poliol consiste na redução enzimática da glicose a sorbitol, e em seguida, metabolizada para frutose (BARREIROS; BOSSOLAN; TRINDADE, 2005).

Em alguns tecidos insulino-dependentes (neurônio, cristalino, retina, célula de Schwann do nervo periférico, rim e vaso sanguíneo), a hiperglicemia gera um aumento da glicose intracelular. O sorbitol e a frutose acumulada dentro da célula aumentam a concentração osmótica, o que impede o fluxo de água intracelular e, assim, altera sua homeostase por dano celular osmótico (FEENER; KING, 1997).

Nos neurônios, o acúmulo de sorbitol inibe competitivamente a captação de mioinositol, tornando os níveis da enzima sódio-potássio ATPase insuficientes. A atividade dessa enzima é essencial para a regulação do potencial elétrico da membrana do neurônio e na transmissão de impulsos nervosos. A diminuição da ATPase está relacionada ao declínio do mioinositol, associada à diminuição da velocidade de condução neuronal (GREENE et al., 1999; SCHMIDT et al., 1998). Da mesma forma, os níveis de mioinositol estão reduzidos em tecidos que apresentam lesões (DIAS; CARNEIRO, 2000).

A via do poliol ainda adiciona outro potencial para a glicotoxicidade: a diminuição de prostaciclina. Sintetizada no endotélio dos vasos, a redução leva a vasoconstrição e como resultado os tecidos são menos oxigenados, além de estimular a agregação plaquetária (GREENNE; AREZZO; BROWN, 1992). Ademais, a redução da glicose a sorbitol consome NADPH reguladora da glutathione (antioxidante), aumentando as espécies reativas de oxigênio (ROS) (CORRÊA-GIANNELA; VIEIRA, 2008).

2.4 Acúmulo de Produtos Finais de Glicação Avançada (AGE)

Em situações de hiperglicemia, a glicose se fixa a um grupo amino de proteínas, lipídeos e/ou ácidos nucleicos, produzindo glicotoxinas (BOSCO et al., 2005). A glicose forma produtos de ligação reversível (denominadas bases de Schiff), que podem sofrer rearranjo e formar produtos de ligação menos reversível, denominados produtos tipo Amadori. Após rearranjos entre as moléculas, os produtos tipo Amadori podem formar os produtos finais de glicação avançada (AGEs), que são irreversíveis (MANTILHA, 2001).

Todas as proteínas do organismo podem ser glicadas, um exemplo é a hemoglobina que tem a capacidade de liberar O₂ para os tecidos prejudicada (CHANDALIA; KRISHNASWAMY, 2002). Já nos capilares ocorre a fixação da proteína albumina, responsável pelo aumento da sua espessura, causando uma característica da microangiopatia diabética. As proteínas formam ligações cruzadas com os AGEs e são resistentes à digestão proteolítica, aumentando a deposição dessas proteínas (GUGLIUCCI, 2000).

Os AGEs ligam-se a receptores de muitas células: endotélio, monócitos, macrófagos e linfócitos. Essa ligação desencadeia ampla alteração da atividade das células, que inclui a emigração dos monócitos, liberação de citocinas e fatores de crescimento pelos macrófagos, aumento da permeabilidade do endotélio, maior atividade coagulante nas células endoteliais e nos macrófagos, proliferação acelerada da síntese da matriz extracelular por fibroblastos e células musculares lisas (MÉNDEZ, 2003). Ainda, os altos níveis de AGE diminuem a velocidade de condução nervosa e o fluxo sanguíneo (CHEN et al., 2004 apud REIS et al. 2008).

A ligação entre AGEs e os diversos receptores desencadeia no aumento da liberação de ROS. De modo possível, todos esses efeitos podem contribuir para as complicações do DM (MÉNDEZ, 2003).

2.5 Via de Proteinoquinase C (PKC)

A proteína quinase C (PKC) regula várias funções vasculares, tais como permeabilidade vascular, a capacidade contrátil, a proliferação celular (angiogênese) e a síntese de matriz extracelular. A hiperglicemia crônica estimula o aumento da atividade da PKC. Sua hiperatividade induz ao aumento de fatores de crescimento levando à oclusão do vaso, estimula a agregação plaquetária, estresse oxidativo e expressão de genes pró-inflamatórios (SCHAAN, 2003; SCHALKWIJK; STEHOUWER, 2005).

2.6 Mecanismo Unificado de Lesão Celular

Vias do poliol, AGE e PKC atuam de forma semelhante contribuindo para a patogênese das complicações crônicas da diabetes pelo elemento em comum, que é o aumento dos radicais livres de oxigênio (ROS). O acúmulo dos ROS sobrecarrega os antioxidantes que se tornam insuficiente para combatê-los, causando danos a estrutura mitocondrial e do DNA. Dessa forma, a hiperglicemia induz ao estresse oxidativo e diminui a taxa de GAPDH (gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase), responsável pela metabolização final da glicose, ativando todas as vias (SCHAAN, 2003; BROWNLE, 2005).

2.7 Principais Complicações Cutâneas do Diabetes

As manifestações da diabetes são causadas principalmente por lesões nos vasos (micro e macroangiopatia diabética) (SAGREIRA, 1997). De maneira complementar, alterações na barreira cutânea contribuem no desequilíbrio da homeostase causado pela mudança de metabolismo desencadeada pela DM e suas complicações (MCCANCE, 1993; SINGH, 2001).

Pacientes diabéticos comumente apresentam disfunções nos queratinócitos pela influência da insulina no processo de proliferação, diferenciação e migração dessas células, comprometendo a função da barreira hidrolipídica epidermal e a cicatrização de feridas (SINGH et al., 2001; BENOLIEL, 1997; TSAO; WALTHALL; HAM, 1982). Sakai et al. (2003) detectaram redução na hidratação dessa camada, diminuição dos níveis lipídicos e deficiência na secreção de sebo em ratos diabéticos. Porém, os estudos sobre os distúrbios de barreira resultado da diabetes são poucos e ainda precisam ser explorados.

A presença de manifestações cutâneas está em 79,2% dos casos. Em um estudo com 750 pacientes encontrou que as alterações mais comuns foram em primeiro lugar as infecções de pele (47,5%), seguida de xerose (26,4%) e problemas de inflamação de pele (20,7%). Indivíduos com DM tipo 2 são mais propensos a desenvolver complicações cutâneas do que os diabéticos do tipo 1. As alterações de pele podem ser o primeiro sinal da diabetes, como podem surgir a qualquer momento da progressão da doença (DEMIRSEREN et al., 2014). Em uma pesquisa com 100 diabéticos que apresentavam alguma lesão de pele, 44% deles apresentavam pele seca (DUFF et al., 2015), que em muitos casos é acompanhado de prurido.

Em outro estudo publicado na revista *Experimental Dermatology* (2011), ratos com alta taxa de hemoglobina glicada (OLETF) foram comparados a um grupo de ratos com baixa hemoglobina glicada. O experimento revelou que os ratos OLEFT tiveram várias alterações como o enfraquecimento da integridade do estrato córneo (EC) em decorrência da recuperação da barreira cutânea atrasada, diminuição significativa da hidratação do EC (xerose), diminuição da síntese de lipídeos epidérmicos, menor produção de grânulo lamelar (constituente da barreira cutânea), diminuição da adesão de corneodesmossomos, expressão de peptídeo antimicrobiano reduzido, pH aumentado, unidades pilosebáceas encolhidas, tecido adiposo subcutâneo mais abundante e, ainda, diminuição da densidade de colágeno. O estudo pôde concluir que a condição de hiperglicemia crônica, incluindo DM2, foi associado ao aumento do processo de envelhecimento da pele pela alteração da homeostase da barreira, incluindo permeabilidade e alteração de

barreira antimicrobiana, dados importantes nas complicações cutâneas subjacentes da DM (PARK et al., 2011).

Tabela 1 - Manifestações cutâneas na diabetes

Manifestações cutâneas na diabetes
1. Infecções cutâneas Infecções bacterianas Infecções fúngicas
2. Desordens da pele devido a complicações diabéticas Pé diabético Úlcera diabética
3. Doenças de pele associadas ao diabetes Acantose nigricans Acrocórdons Dermopatia diabética Líquen plano Psoríase Unhas amarelas Xantoma eruptivo Xerose

273

Fonte: Adaptado de Behm et al. (2012)

a. Pé diabético

O pé diabético é uma das complicações mais graves e custosas da diabetes Melitus, problema responsável por cerca de 70% de todas as amputações não traumáticas. A complicação está relacionada a fatores de duração da diabetes e o histórico de hábitos de vida, que alteram a circulação sanguínea (IWGDF, 2007).

A microcirculação a nível capilar afetada mostra-se com padrão tortuoso e dilatado de forma anormal (microaneurisma) associadas a um espessamento da membrana capilar, indicando dificuldade nas trocas de produtos metabólicos e nutritivos entre os capilares, o espaço intersticial e as células. Essas modificações diminuem o fluxo sanguíneo no nervo conduzindo ao quadro de hipóxia e lesão dos nervos (neuropatia diabética) (BOULTON; GRIES; JERVELL, 1998).

O menor aporte sanguíneo diminui o transporte de oxigênio, facilitando a proliferação de bactérias anaeróbicas como as onicomicoses que, por sua vez, podem gerar lesões pelo prurido. Locais de contínua pressão em regiões de calos são origem de úlceras e focos de infecção. A rigidez articular e a atrofia muscular resultantes da glicação das fibras estão diretamente relacionadas à lesões com tecido ósseo proeminente, também provenientes da pressão. Com a pele normalmente seca e o tecido subcutâneo diminuído, o amortecimento entre pele e ossos fica mais frágil, aumentando as chances de gerar lesões em detrimento da lenta recuperação do tecido (CULLETON, 2000).

A neuropatia sensitiva é o tipo de pé diabético mais comum, e gera sensações particulares como formigamento, adormecimento, agulhadas, frio e quente denominadas parestesia, juntamente com o sinal mais clássico: a diminuição da sensibilidade (CULLETON, 2000).

b. Infecções Bacterianas

A bactéria *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) constitui a microbiota natural da pele contudo, os diversos fatores como a microangiopatia e a alteração do pH, contribuem para a proliferação bacteriana (YOSIPOVITCH et al., 1993; RUBIN GRANDIS; BRANSTETTER; YU, 2004).

Pequenas pápulas pustulosas no folículo pilossebáceo caracterizam uma foliculite. Os abscessos são nódulos dolorosos, vermelhos e inchados (SUNDERKOTTER; BECKER, 2015). O impetigo contagioso é uma infecção superficial caracterizadas por erosões com crosta amarela com possível formação de bolha; são típicas da face ou extremidades do corpo.

Erisipela e foliculite são infecções extensas causadas por estreptococos que são identificados por um eritema brilhante quente com delimitação junto com febre (TSCHACHLER et al., 2007). A lesão bacteriana é uma condição para a penetração bacteriana.

c. Infecções Fúngicas

A *Candida albicans* é o fungo causador da candidíase, o mais comum em pessoa diabéticas (LUGO-SOMOLINOS; SANCHEZ, 1992). Clinicamente, se mostra

como uma erupção cutânea eritematosa e pruriginosa, que evolui para pápulas vesiculosas seguidas de fissura cutânea. As infecções de mucosa aparecem como pápulas e placas brancas e erosões eritematosas. A paroníquia é uma infecção periungueal com eritema e pus, também é uma patologia comum causada pela *Candida*.

Infecções causadas por dermatófitos (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale* e *Candida parapsilosis*) (ECKHARD et al., 2007) como a onicomicose, é comum em diabéticos. O “pé de atleta” é um exemplo e está associado com microfissuras que podem posteriormente, desencadear uma infecção bacteriana (OUMEISH, 2008; LUGO-SOMOLINOS; SANCHEZ, 1992).

d. Acantose nigricans

Através do estímulo da hiperglicemia, os fatores de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) induzem à mitose excessiva de queratinócitos e fibroblastos por consequência, ocorre espessamento do estrato córneo (PASSOS, 2013).

As placas de acantose se expressam em hiperpigmentação e aspecto aveludado. Se formam em locais de articulação, principalmente região cervical e axilas. A localização sugere que o atrito e a sudoração são fatores secundários de causa (SAMPAIO; RIVITTI, 2018).

e. Acrocórdons

Acrocórdon é o nome dado a um tecido pediculado, de caráter benigno, geralmente pigmentado ou hiperpigmentado. É causada pela proliferação de queratinócitos e é encontrado frequentemente em região cervical, axilas, virilhas e pálpebra (SUDY et al., 2008).

f. Dermopatia diabética

Resultado de traumas e/ou complicações microvasculares (KIZILTAN; BENBIR, 2008), a doença tende a aparecer nas extremidades inferiores e em homens mais velhos.

Clinicamente, observa-se máculas ou pápulas com rápido crescimento (MORGAN; SCHWARTZ, 2008). As lesões são recorrentes, mas melhoram

espontaneamente. A cicatrização envolve a formação de cicatrizes hipotróficas marrons (LIMA et al., 2017).

g. Líquen plano

Clinicamente, a doença apresenta-se como pápulas eritematosas de formato irregulares com prurido. É comum em regiões de punhos e tornozelos (LEHMAN; TOLLEFSON; GIBSON, 2009).

h. Psoríase

Psoríase é uma doença crônica decorrente da inflamação imunomediada crônica, com forte influência genética (TSOI et al., 2012). A fisiopatologia se baseia na aceleração anormal do processo de renovação celular. A psoríase manifesta-se em placas avermelhadas e escamosas com extensão variada.

O surgimento ou progressão das lesões é desencadeado por fatores emocionais, que podem estar associados com e síndromes metabólicas como a DM (Soc Bras Dermatol, 2012; SOMMER et al., 2006).

276

i. Unhas amarelas

A coloração amarelada é provavelmente resultado da reação de glicação, assim como a pele amarela em pacientes diabéticos (SUEKI, 1991; NIKOLEISHVILI, 2006). Onicomiose pode ser considerada um diagnóstico diferencial.

j. Xantoma eruptivo

Consequente de níveis elevados de triglicédeos no plasma, frequentemente agravado pela coexistência da DM, as características do xantoma eruptivo são: a coloração vermelho-amarelada e o agrupamento de pápulas nodulares na superfície da pele (MASSENGALE; NESBITT JR.; 2008).

k. Xerose

É caracterizada pela diminuição de água no estrato córneo, ocasionando descamação dos corneócitos que perdem a coesão. Além disso, pode haver

diminuição da quantidade de alguns lipídeos, que facilita o processo de desidratação (FORTES; SUFFREDINI, 2014).

2.8 Diagnóstico

O diagnóstico do DM tipo 1 e 2 é estabelecido quando existem as seguintes manifestações clínicas e alterações laboratoriais (GROSS et al., 2002):

- Teste oral de tolerância à glicose: glicose plasmática maior que 200 mg/dl após 2 horas de uma carga oral de 75g de glicose dissolvida na água; ou
- Glicose plasmática em jejum: glicose maior que 125 em duas ocasiões (o jejum é definido como ausência de ingestão calórica num período de pelo menos 8 horas); ou ainda
- Glicemia casual maior que 200 mg/dl e sintomas de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso inexplicada), (casual refere-se à aferição em qualquer momento do dia sem levar em consideração a última refeição)

277

2.9 Tratamento

Quando a dieta e o aumento da atividade física não atingem o controle glicêmico adequado, são indicadas inicialmente drogas que sensibilizam a ação de insulina (PAN et al., 1997; HIRSCH; RIDDLE, 1997). Caso ainda não se consiga um controle glicêmico, são associadas drogas que diminuem a absorção intestinal de glicose, ou que aumentam a secreção de insulina.

A indicação da insulina no tratamento do DM2 reserva-se para diabéticos sintomáticos ou para diabéticos que não respondam ao tratamento com dieta, exercício e/ou medicamentos citados (BERGER; JÖRGEN; MÜHLHAUSER, 1999).

O tratamento coadjuvante com cosméticos minimiza os efeitos da perda elevada e anormal de água transepidérmica. Hidratantes do tipo ativo possuem ingredientes específicos e a sua característica hidrofílica faz ligação à água contida na pele, repondo os seus componentes. Exemplos de ingredientes são: ureia (até 10%), ceramidas e aminoácidos (como a carnosina e arginina). A água termal também é uma alternativa que auxilia na diminuição da inflamação e dos sintomas

da xerose decorrente da descamação (FEDERICI et al., 2012; LEBWOHL; ALI, 2001).

Outra base utilizada são os emolientes tal como a glicerina e o propilenoglicol. Estes atuam por repulsão da água por meio do reforço da barreira lipídica, impedindo que a água do organismo se perca. Usados corretamente ajudam na cicatrização da pele (SEITÉ et al., 2011).

Em adição, os diversos cremes, emolientes e hidratantes podem ser desenvolvidos a partir de plantas medicinais. Estudos sobre o *Oleum amygdalae* (óleo de amêndoas, rico em esqueleno e alfa-tocoferol) e *Arctium lappa* L. (extrato da semente de bardana, composto por polifenóis), constataram os resultados positivos para o tratamento de xerose. Em outro artigo foi explorado o óleo de raiz de *Arnebia root*, contituído por alcaloides, e contatou-se a contribuição na ativação do fator de crescimento de fibroblasto, que pode regular o processo de reparo tecidual (PEI et al., 2007). A *Aloe vera*, rico em polissacarídeos, também se mostrou eficaz na cicatrização de lesões (ESHGHI et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2010; PEREIRA et al., 2014); todos desenvolvidos em modelo humano. Apesar da sua comprovação, ainda há necessidade de novos estudos garantindo sua eficácia, principalmente em humanos.

A eletroterapia como a microcorrentes, pode ser utilizada na terapia coadjuvante para a cicatrização de feridas. Sua corrente de baixa intensidade modifica a polaridade da célula, elevando seu ATP e o transporte de aminoácidos (CHENG; VAN HOFF; BOCKX, 1982).

2.10 Prevenção

Na condição de glicemia crônica acompanhada de lesões de pele, existem maneiras de evitar a progressão ou o surgimento de novas, através de cuidados diários que complementam os fundamentais (tratamento medicamentoso, alimentação balanceada e exercício físico).

Para isso, a educação em saúde é indispensável para a conscientização e formação dos profissionais de saúde, do paciente e das pessoas ao seu redor, a fim

de incentivar e estimular as práticas preventivas, visando a preservação do bem estar e o aumento da expectativa de vida do paciente (OUYANG et al., 2015).

A tabela adaptada do Internacional Consensus on the Diabetic Foot (2007) consta as principais questões a serem abordadas no ensino dos cuidados no pé diabético.

Tabela 2 - Questões a abordar na educação do paciente em risco elevado

Questões a abordar na educação do paciente em risco elevado

Inspeção diária dos pés incluindo as zonas entre os dedos

Caso o doente não consiga inspecionar o pé, isso deve ser feito por outra pessoa

Lavagem diária dos pés, devendo ser cuidadosamente secos, especialmente entre os dedos

A temperatura da água deverá ser sempre inferior a 37°C

Evitar andar descalço, quer dentro, quer fora de casa; não utilizar calçado sem meias

Não utilizar produtos químicos ou adesivos para retirar as superfícies córneas e calosidades

Inspeccionar e palpar diariamente o interior dos sapatos

No caso de redução da acuidade visual, não deve ser o próprio doente a tratar os pés (por ex. as unhas)

Utilizar óleos ou cremes lubrificantes sobre a pele seca; não aplicar entre os dedos

Mudar diariamente as meias

Utilizar as meias com costura para fora ou, de preferência, sem qualquer outra costura; preferencialmente tecido de algodão

Cortar as unhas de forma reta; não retirar a cutícula

As superfícies córneas e as calosidades não deverão ser cortadas pelos doentes, mas sim pelos prestadores de cuidados de saúde

O doente deve assegurar que os seus pés sejam examinados regularmente por um profissional de saúde

O doente deve informar imediatamente o profissional de saúde no caso de surgirem calo, bolha, fissura, arranhão, inchaço, ferida ou dor

Fonte: Adaptado de Directivas Práticas sobre o Tratamento e a Prevenção do Pé Diabético (IWGDF, 2007)

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 3 - Tabela comparativa entre a prevalência das principais complicações cutâneas do diabetes mellitus

	Infecção	Dermopatia diabética	Psoríase	Prurido	Xerose
A. Montagnani e cols. (1985)	50%	-	7,7%	-	-
G. Romano e cols. (1998)	20,6%	12,5%	4,6%	4,3%	2,5%
A. Khurshid e cols. (2009)	30,9%	4,5%	-	5,7%	-
J.B. Yasmeen e cols. (2010)	34,34%	8,8%	0,66%	12,12%	3,33%
D. D. Demirseren e cols. (2013)	47,5%	6,4%	2,3%	3,6%	26,4%
N. Furquana e cols. (2016)	56%	9%	-	8%	5%
N. Bhardwaj e cols. (2018)	36,9%	9,5%	4,5%	12,5%	10,3%
S. Yadav e cols. (2020)	53,5%	10,5%	-	10,5%	-
Total de pacientes	2464	2423	1711	2423	1873

Tabela 4 - Tabela descritiva a prevalência das principais complicações cutâneas do diabetes mellitus

Infecção	42,2
Dermopatia diabética	9
Psoríase	8
Prurido	8
Xerose	5

Fonte: de autoria própria.

Através de revisão sistemática de 8 artigos, publicados nos últimos 35 anos, envolvendo 2464 pacientes, obteve-se os seguintes resultados. A complicação cutânea mais frequente em pacientes diabéticos é a infecção cutânea, totalizando uma mediana de 42,2% dos casos. Em seguida, Dermopatia diabética (9%), Prurigo (8%), Psoríase (8%) e Xerose (5%).

É importante salientar que as infecções observadas são amplas, de maneira que podem ser ocasionadas por vírus, bactérias e fungos. De modo complementar, observa-se que os resultados dos estudos revisados são distintos, em alguns casos as infecções virais são mais comuns, enquanto em outras séries, as bacterianas e fúngicas são as mais prevalentes (AHMED; MUHAMMAD; QAYUM, 2009; MONTAGNANI et al., 1985; ROMANO et al., 1998).

Dentre as infecções fúngicas, as mais comumente observadas foram as onicomicoses, candidíases e casos de tínea. Em contrapartida, furunculose, foliculite e eritrasma são as principais complicações bacterianas (DEMIRSEREN et al., 2014; YADAV; GOYAL; VERMA, 2020).

As outras complicações foram observadas com menor frequência neste estudo. Além disso, alguns estudos revisados careciam de informações sobre a prevalência de cada complicação, fato que resultou em exclusão dos dados referentes à tal injúria no que tange o estudo escolhido (BHARDWAJ et al., [s.d.]; YADAV; GOYAL; VERMA, 2020).

Diante da comparação de autores, reforça-se a importância da prevenção e do tratamento da diabetes visto que, uma vez desenvolvido a doença, não há cura, mas reversão e estabilização dos níveis de glicose e das lesões cutâneas. Diante disso, a prevenção pela prática de bons hábitos é sempre a melhor alternativa.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

281

Pequenas lesões ou infecções sucessivas podem ser um indicativo da diabetes. Como em qualquer doença quanto mais cedo for o diagnóstico, melhor será o prognóstico do paciente. Se não cuidado, a lesão evolui para uma grande extensão, perdendo sua funcionalidade e levando à amputação, diminuição da qualidade de vida e até a mortalidade precoce. De maneira complementar, a Estética pode atuar em uma abordagem multiprofissional, auxiliando nos cuidados com a pele, na orientação e conscientização do paciente, visando seu bem estar juntamente com os demais profissionais da área da saúde.

REFERÊNCIAS

AHMED, K.; MUHAMMAD, Z.; QAYUM, I. Prevalence of Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus. **J Ayub Med Coll Abbottabad**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.ayubmed.edu.pk/JAMC/PAST/21-2/Khurshid.pdf>. Acesso em: 13 fev. 2020.

American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. **Diabetes Care**, 38, supl. 1, p. 8-16, 2016.

- BARREIROS, R. C.; BOSSOLAN, G.; TRINDADE, C. E. P. Fructose in humans: metabolic effects, clinical utilization, and associated inherent errors. **Rev Nutr** v. 18, suppl. 3, p. 377-389, 2005.
- BEHM, B. et al. Skin signs in diabetes mellitus. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 2012. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04475.x
- BENOLIEL, A. M. et al. Insulin stimulates haptotactic migration of human epidermal keratinocytes through activation of NF-kappa B transcription factor. **J Cell Sci**, 110:2089–2097, 1997.
- BERGER, M.; JÖRGEN, V.; MÜHLHAUSER, I. Rationale for use of insulin therapy alone as the pharmacological treatment of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, 1999; 22(suppl.3):C71-5.
- BHARDWAJ, N. et al. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus: a clinical study. **Int J Res Dermatol**, v. 4, n. 3, p. 352–356. Disponível em: <http://www.ijord.com>. Acesso em: 13 fev. 2020.
- BOULTON, A. J. M.; GRIES, F. A.; JERVELL, J. A. Guidelines for the outpatient diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy. **Diabet Med**, 1998.
- BROWNLE, M. The pathobiology of diabetic complications – a unifying mechanism. **Diabetes**, 56:1615-25, 2005.
- CHANDALIA, H. B.; KRISHNASWAMY, P. R. Glycated Hemoglobin. **Current Science**, v. 12, supl. 83, p. 1522-1532, 2002.
- CHENG, N.; VAN HOFF, H.; BOCKX, E. The effect of electric currents on ATP generation protein synthesis, and membrane transport in rat skin. **Clin Orthop**, 171:264-72, 1982.
- CORRÊA-GIANNELA, M. L.; VIEIRA, S. M. A predisposição genética para o desenvolvimento da microangiopatia no DM1. **SciELO**, 52:375-86, 2008.
- CULLETON, J. Prevenção das complicações do pé diabético. **Postgraduate Medicine**, 2000.
- DA SILVA, N. R. A hiperglicemia e os mecanismos envolvidos na disfunções vasculares do diabetes mellitus. **Arq Bras Ciên Saúde**, 12:265-70, 2008.
- DE LIMA, J. G.; DE FIGUEIREDO, R. M.; NÓBREGA, L. H. C. Patogênese das complicações crônicas diabéticas microvasculares. In: VILLAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 6a ed. [S. l.]: Guanabara, 2017.
- DEMIRSEREN, D. D. et al. Relationship between skin diseases and extracutaneous complications of diabetes mellitus: Clinical analysis of 750 patients. **Am J Clin Dermatol**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 65–70, 2014. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24135944>. Acesso em: 13 fev. 2020.

DIAS, R. J. S.; CARNEIRO, A. P. Neuropatia diabética: fisiopatologia, clínica e eletroneuromiografia. **Acta Fisiátrica**, v. 7, supl. 1, p. 35-44, 2000.

DUFF, M *et al.* Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus. **PubMed**, 2015.

DU VIVIER, A. **Atlas de Dermatologia Clínica**. 4. ed. [S. l.]: Elsevier, 2014.

DU X.L. *et al.* Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing sp1 glycosylation. **Proc Natl Acad Sci USA**, 97(22):12222-6, 2000.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, 365:1415-28, 2005.

ECKHARD, M. *et al.* Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus—results of two independent investigations. **Mycoses**. 50(Suppl 2):14–9, 2007.
DOI:10.1111/j.1439-0507.2007.01425.x.

ESHGHI, F. *et al.* Effects of Aloe vera cream on posthemorrhoidectomy pain and wound healing: results of a randomized, blind, placebo-control study. **The Journal of Alternative Complementary Medicine**, v.16, n.6, p.647-650, 2010.

283

FEDERICI, A. *et al.* An urea and carnosine based cream (Ureadin Rx Db ISDIN) shows greater efficacy in the treatment of severe xerosis of the feet in type 2 diabetic patients in comparison with glycerol-based emollient cream. **BioMed Central Dermatology**, v.12, n.16, p.1-6, 2012.

FEENER, E. P.; KING, G. L. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. **Lancet**, suppl. 350, p. 9-13, 1997.

FERREIRA, L. T.; VALENTI, V. E.; ABREU, L. C. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arq Bras Ciên Saúde**, 36:182-8, 2011.

FORTES, T. M. L.; SUFFREDINI, I. B. Avaliação da pele em idoso: revisão da literatura. **J Health Sci Inst**, v. 32, n. 1, p. 94-101, 2014.

GOYAL, A. *et al.* Pattern of cutaneous manifestations in diabetes mellitus. **Indian Journal of Dermatology**, [s. l.], v. 55, n. 1, p. 39–41, 2010.

GREENNE, D. A.; AREZZO, J. C.; BROWN, M. B. Diabetic neuropathy: scope of the syndrome. **The Am. J. of Med.** v. 107, supl. 2B, p. 25-85, 1999.

GROSS, J. L. *et al.* Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2002.

- GUGLIUCCI, A. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglicemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. **Rev Med Uruguay**, v. 16, p. 58-75, 2000.
- GUIAS de Avaliação e Tratamento. Consenso Brasileiro de Psoríase. 2. ed. Rio de Janeiro: Soc Bras Dermatol, 2012.
- HALBAN, P. A. *et al.* Beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. **Diabetes Care**, 99(6):1983-92, 2014.
- HARRIS, M. I. N. C. **Pele**: Do nascimento à maturidade. São Paulo: Senac, 2018.
- HIRSCH, I. B.; RIDDLE, M. C. Current therapies for diabetes. **Endocr Clin North Am**, 26:3, 1997.
- International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas**. 7. ed.
- International Diabetes Federation. **IDF Diabetes Atlas**. 9. ed.
- ISER, B. P. M. *et al.* Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. **Epidemiol Serv Saúde**, 24:305-14, 2015.
- IWGDF. **International Working Group on the Diabetic Foot**. International Consensus on the Diabetic Foot & Practical Guidelines on the management and prevention of the diabetic foot, 2007.
- KIZILTAN, M. E.; BENBIR, G. Clinical and nerve conduction studies in female patients with diabetic dermopathy. **Acta Diabetol**, 45(2):97–105, 2008. DOI: 10.1007/s00592-008-0031-1.
- LEHMAN, J. S.; TOLLEFSON, M. M.; GIBSON, L. E. Lichen planus. **Int J Dermatol**, 48: 682–694, 2009.
- LEBWOHL, M., ALI, S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. **J Amer Acad Dermatol**, 45(4), 487-502, 2001. DOI: 10.1067/mjd.2001.117046
- LIMA, A. L. *et al.* Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. **Am J Clin Dermatol**, 2017.
- LUGO-SOMOLINOS, A.; SANCHEZ, J. L. Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. **J Am Acad Dermatol**, 26(3 Pt 2):408–10, 1992.
- LYRA, R. *et al.* Diabetes Mellito Classificação e Diagnóstico. *In*: VILAR, L. *et al.* **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. [S. l.] : Guanabara, 2016.
- MAKRANTONAKI, E. *et al.* Diabetes mellitus and the skin. **Rev Endocr Metab Disord**, 2014.

MANTILHA, M. E. T. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogênico para la micro y macroangiopatía diabética. **Rev Cubana Angiol y Cir Vasc**, v. 2, supl. 2, p. 131-41, 2001.

MASSENGALE, W. T.; NESBITT JR, L. T. Xantomas. *In*: BOLOGNA, J. L.; JORIZZO, J. L.; RAPINI, R. P. **Dermatology**. 2. ed. New York: Mosby-Elsevier, p. 1411-9, 2008.

MCCANCE, D. R. *et al.* Maillard reaction products and their relation to complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **J Clin Invest**, 91: 2470–2478, 1993.

MÉNDEZ, J. D. Productos finales de glicación avanzada y complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. **Gac Méd Méx**, v. 139, p. 1, 2003.

MONTAGNANI, A. *et al.* Diabetes mellitus and skin diseases in childhood. **Dermatology**, [S. l.], v. 170, n. 2, p. 65–68, 1985. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3979631>. Acesso em: 13 fev. 2020.

MORGAN, A. J.; SCHWARTZ, R. A. Diabetic dermopathy: a subtle sign with grave implications. **J Am Acad Dermatol**. 58(3): 447–51, 2008. DOI:10.1016/j.jaad.2007.11.013.

MOREIRA, C. **Revista de Ciência Elementar**. v. 1, n.1, 2013.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger Princípios de Bioquímica**. 4. ed. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 2006.

NIKOLEISHVILI, L. R. *et al.* Characteristic changes of skin and its accessories in type 2 diabetes mellitus. **Georgian Med News**, 131: 43–46, 2006.

OLIVEIRA, S.H.S. *et al.* Use of collagen and Aloe vera in ischemic wound treatment: study case. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v.44, n.2, p.344-349, 2010.

OUMEISH, O. Y. Skin disorders in patients with diabetes. **Clin Dermatol**. 26(3):235–42, 2008. DOI:10.1016/j.clindermatol.2007.10.015.

OUYANG, C. M. *et al.* Diabetes self-care behaviour and clinical outcomes among Taiwanese patients with type 2 diabetes. **Asia Pac J Clin Nutr**, 24(3) 438-43, 2015.

PAN, X. R. *et al.* Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Quing IGT and Diabetes Study. **Diabetes Care**, 20:537-54, 1997.

PARK, H. Y. *et al.* A long-standing hyperglycemic condition impairs skin barrier by accelerating skin ageing process. **Experimental Dermatology**, 2011.

PASSOS, P. C. V. R.; EL-MANN, J. S. Acantose nigricante. *In: AZULAY, L. et al. Atlas de Dermatologia*. 2. ed. Elsevier, 2013.

PEI, X. W. *et al.* Clinical experimental study of Arnebia Root oil in increasing FGF expression and promoting wound surface healing. **Journal of Nanjing Medical University**, v.21, n.5, p.317-320, 2007.

PEREIRA, G.G. *et al.* Polymeric Films Loaded with Vitamin E and Aloe vera for Topical Application in the Treatment of Burn Wounds. **BioMed Research International**, v.2014, n.2014, p.1-9, 2014.

REIS, J. S. *et al.* Estresse Oxidativo: Revisão da Sinalização Metabólica no Diabetes Tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2008.

ROMANO, G. *et al.* Skin lesions in diabetes mellitus: Prevalence and clinical correlations. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s. l.], v. 39, n. 2, p. 101–106, 1998.

ROTTA, O. **Dermatologia Clínica, Cirúrgica e Cosmiátrica**. Barueri: Manole, 2008. p. 5.

RUBIN GRANDIS, J.; BRANSTETTER, B. F. T.; YU, V. L. The changing face of malignant (necrotising) external otitis: clinical, radiological, and anatomic correlations. **Lancet Infect Dis**. 4(1):34–9, 2004.

286

RUSSEL, N. D.; COOPER, M. E. 50 years forward: mechanisms of hypercaemia-driven diabetic complications. **Diabetologia**, 58:1708-14, 2015.

SAGREIRA, L. A. Diabetes no idoso. *In: DUARTE, L. et al. Diabetologia Clínica*, 1997.

SAKAI, S. *et al.* Characteristics of the epidermis and stratum corneum of hairless mice with experimentally induced diabetes mellitus. **J Invest Dermatol**, 120: 79–85, 2003.

SAKAI, S. *et al.* Functional properties of the stratum corneum in patients with diabetes mellitus: similarities to senile xerosis. **British Journal of Dermatology**, 2005.

SAMPAIO, A. P. S.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia de Sampaio e Rivitti**. 4. ed. Artes Médicas Ltda. 2018.

SCHAAN, B. D. O papel da proteína quinase C no desenvolvimento das complicações vasculares do diabetes mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 47:654-62, 2003.

SCHÄCKE, H. *et al.* Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. **Pharmacology and Therapeutics**, 96(1):23-43, 2002.

SCHALKWIJK, C. G.; STEHOUWER, C. D. A. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. **Clinical Science**, suppl. 109, p. 143-159, 2005.

SEITÉ, S. *et al.* Importance of treatment of skin xerosis in diabetes. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v.25, n.5, p.607-609, 2011.

SILVA, C. P. Potencial enzimático da microbiota da pele humana e seus insumos de fragrâncias. Campinas: **Repositório de produção científica e intelectual da Unicamp**, 2012.

SILVA, N. R.; COSTA, C. E. M. A hiperglicemia e os mecanismos envolvidos nas disfunções vasculares do Diabetes Mellitus. **Arq Ciênc Saúde Unipar**, Umuarama, v. 12, n. 3, p. 265-270, 2008.

SINGH, R. *et al.* Advanced glycation end-products: a review. **Diabetologia**, 44: 129–146, 2001.

SOMMER, D. M. *et al.* Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. **Arch Dermatol Res**, 298:321-8, 2006.

SUDY, E. *et al.* Screening of glucose/insulin metabolic alterations in men with multiple skin tags on the neck. **J Dtsch Dermatol Ges**, 6: 852–856, 2008.

287

SUEKI, H. *et al.* Effect of non-enzymatic glycosylation and heating on browning of human stratum corneum and nail. **Dermatologica**, 183: 197–202, 1991.

SUNDERKOTTER, C.; BECKER, K. Frequent bacterial skin and soft tissue infections: diagnostic signs and treatment. **J Dtsch Dermatol Ges**. 13(6):501–24, 2015.

TSAO, M. C.; WALTHALL, B. J.; HAM, R. G. Clonal growth of normal human epidermal keratinocytes in a defined medium. **J Cell Physiol**, 110:219–229, 1982.

TSCHACHLER, E. *et al.* Streptococcal infections of the skin and mucous membranes. **J Dtsch Dermatol Ges**. 5(6):527–32, 2007.

TSOI, L. C. *et al.* Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. **Nat Genet**, 44(12):1341-8, dec. 2012.

VAALASTI, A. *et al.* Neuropeptides in cutaneous neurofibromas of von Recklinghausen's disease. **J Cutan Pathol**, 17:377, 1990.

WERTHEIMER, E. *et al.* Differential roles of insulin receptor and insulin-like growth factor-1 receptor in differentiation of murine skin keratinocytes. **J Invest Dermatol**, 2000; 115: 24–29.

WINER, N.; SOWERS, J. R. Epidemiology of diabetes. **J Clin Pharmacol**, 2004; 44:397-405.

YADAV, D. S.; GOYAL, D. A.; VERMA, D. P. PATTERN OF CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF DIABETES MELLITUS. **Paripex - Indian Journal Of Research**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2020. Disponível em: www.worldwidejournals.com. Acesso em: 13 fev. 2020.

YOSIPOVITCH, G. *et al.* Skin surface pH in intertriginous areas in NIDDM patients. Possible correlation to candidal intertrigo. **Diabetes Care**, 1993; 16(4):560–3.