

DIABETES E SEPSE: FATORES DETERMINANTES SOBRE O AUMENTO DA MORTALIDADE

DIABETES AND SEPSIS: DETERMINANT FACTORS FOR INCREASED MORTALITY

Camila Silva¹

Pedro Motté²

Yuri Bizoni³

Walace Fraga Rizo⁴

Carlos Eduardo Dilen da Silva⁵

RESUMO: O Diabetes Mellitus (DM) é uma condição metabólica crônica caracterizada por hiperglicemia persistente, resultante de defeitos na secreção ou ação da insulina, que compromete o equilíbrio imunometabólico e aumenta a vulnerabilidade a infecções graves. Entre essas, a sepse representa uma das complicações mais relevantes, devido ao descontrole da resposta inflamatória sistêmica e ao risco elevado de disfunção orgânica. Este estudo teve como objetivo analisar a relação entre o Diabetes Mellitus e a evolução clínica da sepse. A metodologia baseou-se em uma revisão de literatura, com bases PubMed, LILACS e Google Acadêmico. Os estudos analisados demonstram que a hiperglicemia crônica, a resistência à insulina, a glicotoxicidade e a disfunção imunológica associadas ao DM favorecem maior suscetibilidade a infecções, atrasam o reconhecimento e a eliminação de patógenos e intensificam o risco de progressão para sepse grave e choque séptico. Constatou-se ainda que pacientes diabéticos apresentam maiores taxas de mortalidade, maior tempo de internação, maior uso de suporte avançado e maior predisposição a complicações secundárias. Conclui-se que o DM exerce influência direta na gravidade da sepse, revelando a necessidade de estratégias específicas de prevenção, identificação precoce e manejo clínico direcionado para esta população.

1

Palavras-chave: Choque. Hiperglicemia. Imunossupressão. Inflamação. Mortalidade.

ABSTRACT: Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic condition characterized by persistent hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion or action, which compromises immunometabolic balance and increases vulnerability to severe infections. Among these, sepsis represents one of the most relevant complications due to the dysregulation of the systemic inflammatory response and the elevated risk of organ dysfunction. This study aimed to analyze the relationship between Diabetes Mellitus and the clinical course of sepsis. The methodology was based on a literature review using the PubMed, LILACS, and Google Scholar databases. The analyzed studies demonstrate that chronic hyperglycemia, insulin resistance, glucotoxicity, and immune dysfunction associated with DM contribute to greater susceptibility to infections, delay pathogen recognition and clearance, and increase the risk of progression to severe sepsis and septic shock. It was also found that diabetic patients have higher mortality rates, longer hospital stays, greater use of advanced support, and a higher predisposition to secondary complications. It is concluded that DM directly influences the severity of sepsis, revealing the need for specific prevention strategies, early identification, and targeted clinical management for this population.

Keywords: Shock. Hyperglycemia. Immunosuppression. Inflammation. Mortality.

¹Acadêmica do Curso de Medicina Multivix – Cachoeiro de Itapemirim, ES.

²Acadêmica do Curso de Medicina Multivix – Cachoeiro de Itapemirim, ES.

³Acadêmica do Curso de Medicina Multivix – Cachoeiro de Itapemirim, ES.

⁴Doutor em Ciências Universidade de São Paulo, USP/RP – Docente Multivix – Cachoeiro de Itapemirim, ES.

⁵Mestre em Neurociência pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – UENF – Docente Multivix – Cachoeiro de Itapemirim, ES.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus é uma das doenças crônicas mais prevalentes no mundo, afetando milhões de pessoas. Estima-se que, em 2024, aproximadamente 800 milhões de pessoas no mundo possuíam o diagnóstico de Diabetes Mellitus (OMS, 2024). Estudos indicam que pacientes diabéticos apresentam uma resposta imunológica comprometida em comparação a indivíduos sem a doença, o que agrava o risco de infecção e piora o prognóstico (SCHUETZ, 2011). Dessa forma, compreender os fatores envolvidos nessa vulnerabilidade é essencial para a elaboração de estratégias mais eficazes no controle da sepse entre esses pacientes, com o intuito de reduzir a mortalidade e melhorar os desfechos clínicos.

A hiperglicemia, uma característica marcante do diabetes, tem sido apontada como fator agravante na evolução da sepse, influenciando negativamente a resposta imunológica, o equilíbrio inflamatório (JIANG, 2022). Quando não controlada, ela contribui para maior gravidade do quadro séptico e piores resultados clínicos, incluindo maior tempo de internação e menor taxa de recuperação. Comparar a evolução clínica de pacientes sépticos diabéticos e não diabéticos é fundamental para evidenciar as diferenças nos desfechos e reforçar a importância do manejo personalizado. A investigação desses aspectos pode fornecer embasamento para novas condutas terapêuticas e protocolos de cuidado para otimizar a assistência médica e reduzir a morbimortalidade nesses pacientes.

2

Estudos indicam que pacientes com Diabetes Mellitus apresentam maior risco de desenvolver sepse e de evoluir com complicações mais graves. Diante desse cenário, surge o seguinte problema de pesquisa: qual o impacto do Diabetes Mellitus na mortalidade por sepse e quais fatores contribuem para essa relação? Para responder a esse questionamento, buscou-se analisar essa associação, investigando os fatores de risco envolvidos e a influência da hiperglicemia no prognóstico de pacientes sépticos. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é analisar o impacto do Diabetes Mellitus na mortalidade por sepse.

2. Referencial teórico

2.1 Aspectos Gerais do Diabetes Mellitus

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica e não contagiosa que tem se tornado uma epidemia em escala global. Trata-se de uma síndrome metabólica que pode provocar diversas complicações na vida dos indivíduos afetados. Essa condição está associada a alterações no metabolismo de diferentes nutrientes, sendo provocada por falhas na produção de insulina,

na resposta do organismo a esse hormônio ou em ambos os mecanismos, resultando em um estado hiperglicêmico (CASARIN, 2022).

Esse estado hiperglicêmico de maneira geral pode se apresentar por meio de sintomas como aumento na frequência urinária, sede excessiva, perda de peso, fome exagerada e visão embaçada, além de sintomas inespecíficos como sensação de formigamento em extremidades e cansaço ou ainda através de complicações agudas potencialmente fatais, como a cetoacidose diabética e a síndrome hiperglicêmica hiperosmolar não cetótica (Gross, 2002).

A exposição prolongada a hiperglicemia está relacionada a lesões, disfunções e falência de diversos órgãos, com destaque para o sistema imunológico, cardiovascular e renal. Pesquisas de intervenção indicaram que manter um controle glicêmico mais rigoroso retardou o desenvolvimento de complicações crônicas de origem microvascular (Gross, 2002).

2.2 Complicações Associadas ao Diabetes

O diabetes mellitus está intimamente relacionado ao aumento tanto da frequência quanto da gravidade das infecções. Diversas complicações decorrentes do diabetes contribuem para a intensificação de infecções bacterianas, entre elas a hiperglicemia persistente e a disfunção das células do sistema imune inato. A hiperglicemia favorece o crescimento e a virulência de diversos patógenos bacterianos utilizando a glicose como sua principal fonte energética, que se torna abundante no sangue e tecidos dos diabéticos. As infecções nos pés diabéticos representam um importante causa de morbidade entre os pacientes. Ademais, a desregulação metabólica provocada pela doença compromete o funcionamento adequado das células imunes, resultando em um estado de imunossupressão (Darwitz, 2024).

A associação entre o diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares (DCV) é amplamente reconhecida há décadas. Indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam um risco de duas a quatro vezes maior de desenvolver eventos cardiovasculares em comparação com aqueles sem a doença, além de possuírem maior chance de desfechos negativos após esses episódios. Estima-se que aproximadamente metade das mortes relacionadas ao diabetes tenha origem em causas cardiovasculares (Usman, 2021).

A presença excessiva de glicose no organismo leva ao desequilíbrio do sistema oxidação-redução e à ativação de processos inflamatórios sistêmicos e renais, desempenhando um papel fundamental no desenvolvimento da nefropatia diabética, reconhecida como a principal causa de doença renal em estágio terminal com necessidade de diálise no mundo. A origem da doença

é multifatorial, complexa, envolvendo diversos mecanismos que contribuem para seu desenvolvimento. As evidências disponíveis indicam que a hiperglicemia prolongada ativa o estresse oxidativo e respostas inflamatórias por múltiplas vias metabólicas alteradas, estabelecendo um ciclo vicioso que intensifica os danos celulares e favorece a progressão para insuficiência renal dialítica (Amorim, 2019).

A condução inadequada do diabetes mellitus (DM) pode resultar em complicações que comprometem significativamente a qualidade de vida. A incidência do DM, bem como de suas complicações, tem apresentado crescimento contínuo (Neves, 2023).

Além dos impactos diretos na qualidade de vida dos pacientes, essas complicações contribuem para o aumento da demanda por serviços médicos, resultando em elevação dos custos para o sistema de saúde e previdência social. Estima-se que aproximadamente metade dos gastos ao longo da vida de uma pessoa com DM esteja associada às complicações decorrentes da doença (Neves, 2023).

O diagnóstico do diabetes mellitus (DM) é feito com base na detecção da hiperglicemia. Para isso, podem ser utilizados exames como a glicemia plasmática em jejum maior ou igual a 126 mg/dL, o teste oral de tolerância à glicose após 1h da ingestão oral de 75g de glicose maior ou igual a 209 mg/dL ou após 2h da ingestão oral de 75g de glicose maior ou igual a 200 mg/dL e a dosagem da hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5%. Se somente um exame estiver alterado é recomendado repetir o exame a fim de confirmar o diagnóstico, se glicemia em jejum estiver maior ou igual a 126 mg/dL, juntamente com a hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% o diagnóstico de diabetes é confirmado, teste de tolerância oral de glicose de 1h está indicado para auxiliar no diagnóstico de DM2 e pré-diabetes. Os exames laboratoriais devem ser realizados em todos os indivíduos com sintomas sugestivos de diabetes e indivíduos sem sintomas, mas estão com risco elevado de desenvolver a doença (Rodacki, 2024).

2.3 Classificação do Diabetes Mellitus

A diabetes pode ter diferentes classificações, entre elas pode ser classificada como Diabetes mellitus tipo 1, que é uma enfermidade metabólica crônica marcada pela deficiência na produção de insulina, decorrente da destruição das células beta pancreáticas, sendo assim é obrigatoriamente insulino-dependente. Esse processo é mediado pelo sistema imunológico, resultando em um quadro persistente de hiperglicemia. Apresenta origem multifatorial, sendo influenciado principalmente por fatores genéticos e ambientais (BALDA, 1999).

O diabetes mellitus também pode ser classificado como diabetes mellitus tipo 2 que surge a partir da combinação de dois fatores principais: a produção inadequada de insulina pelas células β do pâncreas e a resistência dos tecidos periféricos à ação desse hormônio. Considerando que a liberação e a funcionalidade da insulina são fundamentais para manter o equilíbrio dos níveis de glicose no sangue, alterações em qualquer uma dessas etapas pode comprometer a regulação da glicemia, favorecendo o surgimento do distúrbio metabólico característico da doença (Hiperglicemia) (Neves, 2023).

O diabetes mellitus gestacional é caracterizado por algum nível de intolerância à glicose que é identificado pela primeira vez durante a gravidez, podendo desaparecer ou permanecer após o nascimento do bebê. Embora a prevalência ainda gere divergências, os riscos associados tanto para a mãe quanto para o feto são variados (Souza, 2023).

2.4 Sepses

A sepsis é definida como uma síndrome clínica grave, anteriormente atribuída à hiperativação imunológica, mas atualmente compreendida como o resultado de uma interação multifatorial entre o hospedeiro e o agente infeccioso. Esse processo leva a um desequilíbrio imunológico com consequente dano tecidual e disfunção orgânica potencialmente fatal (SEPSIS-3, 2016).

A compreensão da sepsis evoluiu significativamente ao longo dos anos, passando da ênfase nos sinais inflamatórios sistêmicos para critérios diagnósticos que destacam a disfunção orgânica como elemento central. O consenso atual reconhece a sepsis como um desafio médico de alcance global, dada sua alta taxa de morbidade e mortalidade (RANGEL-FILHO et al., 2017).

Com o avanço da medicina, a definição e o manejo da sepsis foram sendo refinados. A partir do consenso internacional Sepsis-3, estabelecido em 2016, a sepsis passou a ser conceituada como uma condição clínica crítica, caracterizada pela disfunção orgânica potencialmente letal, desencadeada por uma resposta anormal e desproporcional do organismo frente a um processo infeccioso. Nessa nova abordagem, os critérios diagnósticos anteriores baseados na Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) foram substituídos por parâmetros mais sensíveis e específicos, como o escore SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), que avalia o grau de falência de múltiplos órgãos (SEPSIS-3, 2016).

A classificação da sepse pode ser feita de acordo com a gravidade clínica. A forma inicial se manifesta por disfunções orgânicas leves, ainda sem evidência de hipóxia tecidual ou falência múltipla de órgãos. A sepse grave caracteriza-se pelo comprometimento funcional de um ou mais sistemas orgânicos, geralmente associado à hipoperfusão, hipóxia ou instabilidade hemodinâmica. O choque séptico representa a manifestação mais grave da síndrome, definida pela presença de hipotensão persistente, refratária à reposição volêmica adequada (SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN, 2021).

O quadro clínico inicial da sepse geralmente se apresenta com sinais sistêmicos característicos de resposta inflamatória, como hipertermia (temperatura corporal superior a 37,8 °C) hipotermia (inferior a 35 °C), acompanhadas de taquicardia (frequência cardíaca acima de 90 bpm) e taquipneia (frequência respiratória superior a 20 incursões por minuto). Alterações hematológicas também são frequentes, incluindo leucocitose (contagem de leucócitos acima de 12.000/mm³), leucopenia (abaixo de 4.000/mm³) ou presença de desvio à esquerda no leucograma. À medida que a condição evolui, surgem evidências de disfunção orgânica progressiva, que são indicativos da gravidade do processo séptico e demandam intervenções imediatas (JIANG, 2022).

O manejo terapêutico da sepse envolve uma abordagem abrangente e imediata. A implementação de protocolos clínicos padronizados, construídos com base em evidências científicas e ajustados às realidades regionais, tem se mostrado essencial para a qualificação da assistência (Lins, 2022).

A sepse configura-se como uma condição crítica na medicina intensiva, em virtude de sua progressão acelerada e da elevada taxa de mortalidade associada. Quando coexistente com comorbidades crônicas, como o Diabetes Mellitus, a gravidade do quadro clínico tende a se intensificar, exigindo maior complexidade no manejo terapêutico (SEPSIS-3, 2016).

Diversos estudos clínicos demonstram que pacientes diabéticos têm maior mortalidade em sepse. Evidenciou-se uma mortalidade de 28% em diabéticos, comparada a 19% em não diabéticos. Metanálises confirmam que a hiperglicemia e as comorbidades associadas influenciam negativamente o desfecho (JIANG, 2022). No Brasil, dados recentes apontam para elevada letalidade em diabéticos sépticos, ressaltando a importância da vigilância e manejo específico (Lins, 2022).

O Diabetes Mellitus interfere na função imune, prejudicando a atividade fagocitária e a quimiotaxia dos leucócitos, além de promover disfunção endotelial e resposta inflamatória

exacerbada. A hiperglicemia favorece a produção de mediadores pró-inflamatórios e o estresse oxidativo, agravando a disfunção orgânica durante a sepse (Geerling e Gajda, 2020; Hotchkiss et al., 2016).

2.5 DIRETRIZES DAS CONDUTAS TERAPÊUTICAS

As recomendações da Surviving Sepsis Campaign (2021) orientam o controle glicêmico moderado em pacientes sépticos, com níveis entre 140 e 180 mg/dL, evitando o controle intensivo devido ao risco de hipoglicemia e maior mortalidade. A abordagem individualizada, aliada à rápida antibioticoterapia e suporte hemodinâmico, é essencial para a melhora do prognóstico (NICE-SUGAR Study Investigators, 2009).

A sepse associada ao Diabetes Mellitus constitui um relevante desafio clínico contemporâneo, especialmente diante de sua elevada mortalidade e da complexidade fisiopatológica envolvida. A interação entre essas duas condições implica não apenas maior gravidade dos quadros clínicos, mas também necessidade de protocolos específicos que contemplem a imunossupressão e as alterações metabólicas decorrentes da hiperglicemia crônica (FRYDRYCH, 2018).

A literatura científica analisada neste estudo evidenciou que pacientes diabéticos apresentam maior risco de desfechos negativos em quadros sépticos, sendo imprescindível o reconhecimento precoce e a estratificação de risco baseada em comorbidades (RITTIRSCH, 2008).

Pessoas que enfrentam obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) formam um grupo com fragilidades notáveis nos sistemas imunológico e metabólico. Essas condições duradouras provocam mudanças significativas no equilíbrio geral do corpo, afetando especialmente a forma como o sistema imunológico é controlado. A permanência prolongada em um cenário com altos níveis constantes de glicose, triglicerídeos elevados e uma grande quantidade de ácidos graxos livres favorece o desenvolvimento de uma inflamação crônica, que prejudica a eficácia das defesas imunológicas naturais e adquiridas (FRYDRYCH, 2018).

Ao analisar o material genético de indivíduos com sepse e diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), é notável que o sistema de defesa do corpo apresenta mudanças importantes em seu funcionamento. (BOOMER, 2011). Após a fase crítica da sepse, é comum que esses pacientes continuem com a imunidade fragilizada, mostrando altos índices de complicações e óbitos que podem durar meses, ou até um ano, depois da internação inicial. Aparentemente, essa situação

ocorre porque as imunidades inata e adaptativa permanecem com problemas, prejudicando a redução do estado inflamatório e a proteção contra agentes infecciosos (RITTIRSCH, 2008).

Doenças preexistentes têm um efeito grande no desenvolvimento da sepse e nos resultados para os pacientes. Entre as doenças mais comuns em pessoas com sepse, o diabetes mellitus (20%) merece destaque, pois contribui para problemas nos vasos sanguíneos e aumento do estresse oxidativo. O excesso contínuo de glicose no sangue leva à produção exagerada de substâncias reativas de oxigênio (ROS), o que facilita o surgimento de problemas nos vasos pequenos e grandes, piorando a resposta inflamatória generalizada durante a sepse. (BARROS, 2016).

Uma investigação estatística revelou uma forte ligação entre o aumento das mortes e a presença de doenças como o diabetes mellitus. Esses resultados enfatizam o efeito combinado das doenças crônicas no futuro dos pacientes com sepse, mostrando que cuidar dessas condições deve ser uma parte fundamental do tratamento em unidades de terapia intensiva (BARROS, 2016).

Uma outra pesquisa que analisou 1.584 falecimentos por sepse em 60 cidades revelou uma diferença considerável entre a causa da morte registrada inicialmente e a identificada após uma análise médica mais detalhada. Cerca de 82,6% dos óbitos foram reclassificados, e a maioria das causas principais identificadas eram de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), com ênfase no diabetes mellitus, responsável por 7,6% das reclassificações. Estes dados ressaltam a importância das DCNT, especialmente o diabetes mellitus, como fatores que contribuem para a fragilidade imunometabólica em pacientes graves (SANTOS, 2019).

Ademais, pacientes diabéticos com várias outras doenças, geralmente idosos e com saúde mais frágil, são os que mais sofrem com infecções repetidas após a sepse. Informações recentes mostram que, mesmo depois de aparentemente curados da sepse, permanecem alterações importantes no sistema imunológico, caracterizadas por inflamação constante, baixa imunidade e persistência de bactérias. Além disso, vários estudos sugerem que a combinação de fatores como idade avançada, outras doenças e lesões em órgãos não totalmente recuperadas contribui para um estado de fraqueza imunológica prolongada (GOODWIN, 2015).

Este quadro é marcado por perda contínua de massa muscular, baixa imunidade e inflamação constante, configurando uma síndrome pós-sepse que está fortemente ligada à morte tardia. Entre os grupos mais afetados, os indivíduos com DM2 se destacam pela sua fragilidade física e alta probabilidade de complicações pós-sepse, representando uma parte

considerável dos pacientes que evoluem para resultados negativos, mesmo após a resolução do problema agudo (FRYDRYCH, 2017).

Além disso, tanto na sepse quanto em situações de hiperglicemia crônica, ocorre dano à camada protetora das células, causado pela produção de substâncias reativas de oxigênio e mediadores inflamatórios. Essa lesão prejudica a circulação nos pequenos vasos e causa danos aos órgãos. A presença simultânea de diabetes e sepse piora ainda mais a rigidez das células vermelhas do sangue, aumenta a disfunção microvascular e acelera o desenvolvimento de falência de órgãos, com destaque para a lesão renal aguda. Nesses casos, a ocorrência desse tipo de lesão é maior que 50% quando comparada a pacientes com sepse que não têm diabetes (CONSTANTINI, 2021).

2.6 ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS EM INDIVÍDUOS COM DM₂

Em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM₂), o sistema imunológico enfraquecido se manifesta de várias formas, afetando diferentes partes da resposta imunológica. Um problema importante é que as células de defesa não chegam aos locais de infecção como deveriam, e há mudanças nos tipos de substâncias sinalizadoras (citocinas e quimiocinas), atrapalhando a comunicação entre as células e a organização da reação inflamatória (FRYDRYCH, 2017).

9

Além disso, o DM₂ afeta diretamente processos essenciais para o funcionamento de células como macrófagos e neutrófilos. Um exemplo é a dificuldade em produzir substâncias reativas de oxigênio (ROS), que são muito importantes para que essas células de defesa destruam as bactérias. Com isso, a capacidade de fagocitar e eliminar os invasores diminui, especialmente aqueles que conseguem sobreviver dentro das células, que são mais comuns em diabéticos, o que pode piorar quadros como a sepse (HATANAKA, 2006).

As mudanças no metabolismo causadas pelo diabetes mellitus tipo 2 (DM₂) levam a vários problemas no sistema imune, prejudicando a capacidade do corpo de se defender contra infecções. O excesso de glicose no sangue por muito tempo causa alterações, como o aumento de substâncias chamadas AGEs (advanced glycation end), a ativação de proteínas quinases C (PKC) e o aumento do fluxo metabólico por caminhos alternativos. Tudo isso gera um estresse oxidativo grande, com mais produção de superóxido, que ativa inflamações e atrapalha o funcionamento do sistema imune (FRYDRYCH, 2018).

Em pessoas com DM₂, os neutrófilos não funcionam tão bem, o que é um fator importante para a maior facilidade em ter infecções e para a gravidade dos quadros infecciosos

nessa população. Além disso, os neutrófilos ficam constantemente disfuncionais durante a sepse, porque demoram mais para morrer (apoptose) (HATANAKA, 2006).

A movimentação dessas células depende de substâncias inflamatórias liberadas por macrófagos, fibroblastos e células dos vasos, que atraem, fixam e levam os neutrófilos ao local da infecção, um processo que exige comunicação precisa entre leucócitos e células dos vasos (TREVELIN, 2017).

No diabetes, os neutrófilos apresentam dificuldades na movimentação, na captura de invasores e na ação antimicrobiana, se comparados aos de pessoas saudáveis. Essa dificuldade de movimentação foi inicialmente ligada a problemas na membrana celular. Neutrófilos de quem tem DM1 produzem e liberam menos LTB₄ e reagem menos ao fMLP e ao fator de ativação plaquetária (PAF). Além disso, foi notada uma relação inversa entre a capacidade de movimentação e o controle da glicemia em jejum e a hemoglobina glicada, com produção de LTB₄ e liberação de enzimas mais baixas nesses pacientes (TREVELIN, 2017).

O aumento na produção de substâncias inflamatórias no DM2 e na sepse, junto com a ativação exagerada do sistema imune, prejudica as células dos vasos e leva à falência de órgãos típica da sepse. A falha dos neutrófilos e a dificuldade de chegarem ao foco da infecção são comuns tanto no DM2 quanto na sepse. A sepse enfraquece o sistema imune pela morte de linfócitos e células que mostram antígenos, enquanto o DM2 causa problemas nos vasos, desequilíbrio de substâncias inflamatórias e dificuldades na defesa humoral e antioxidante. Em diabéticos que sobrevivem à sepse, a combinação de inflamação excessiva com imunossupressão cria um estado de fragilidade imunológica crônica, aumentando o risco de novas infecções e diminuindo a sobrevida a longo prazo. (CONSTANTINI, 2021).

Monócitos e macrófagos são importantes tanto na imunidade inata quanto na adaptativa. Eles englobam invasores e removem células mortas ou danificadas. Além disso, ativam a resposta adaptativa, liberando substâncias que promovem ou reduzem a inflamação e mostrando moléculas do complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHC-II), essenciais para apresentar antígenos às células T CD₄⁺ (DELANO, 2016).

Macrófagos, além de suas conhecidas funções no sistema imune, também atuam no controle do metabolismo de carboidratos e lipídios, com um papel importante na manutenção do equilíbrio e na inflamação do tecido adiposo. Essa versatilidade faz com que os macrófagos sejam cruciais na conexão entre as defesas iniciais do corpo e as reações imunológicas mais direcionadas, influenciando fortemente o resultado de infecções, inflamações e problemas

metabólicos complexos, como a sepse em indivíduos com doenças de longa duração (LUMENG, 2007).

Em quadros de obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2), nota-se uma mudança no tipo dessas células, marcada por um predomínio de macrófagos do tipo M₁ (ligados a um quadro pró-inflamatório), especialmente no tecido adiposo, em lugar dos macrófagos M₂, que têm ação reguladora e anti-inflamatória, com maior produção de citocinas que controlam o sistema imune, como a IL-10. Essa tendência constante ao tipo M₁, com excesso de produção de substâncias inflamatórias como TNF- α e IL-1 β , agrava a inflamação generalizada vista em pessoas com DM2 e obesidade (ZHENG, 2016).

Esse estado inflamatório contínuo pode prejudicar ainda mais a resposta do sistema imune a infecções, como a sepse, levando a uma reação descontrolada e fraca, o que colabora para o aumento de mortes por sepse nesses pacientes. (FRYDRYCH, 2018).

2.7 Aumento da Suscetibilidade a Infecções e Sepse em Pacientes com DM2

É notório que o diabetes torna as pessoas mais vulneráveis a infecções, elevando o risco de sepse de duas a seis vezes em comparação com indivíduos saudáveis da mesma idade. Além disso, as taxas de complicações e óbitos decorrentes da sepse são mais altas nesse grupo. Observa-se também que pacientes diabéticos frequentemente apresentam maior colonização por bactérias resistentes, como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), quando comparados a pessoas sem diabetes (CONSTANTINI, 2021).

11

Pessoas com DM2 têm maior propensão a desenvolver infecções que progridem para sepse, onde a maioria das infecções em diabéticos também afeta a população em geral. Contudo, o DM2 agrava o quadro infeccioso, aumentando as complicações e a mortalidade por sepse em relação a indivíduos sem diabetes (TIWARI, 2011).

Em pacientes com diabetes, é mais comum observar infecções de pele e tecidos moles (IPTMs) causadas por cocos Gram-positivos, em comparação com a população não diabética. As IPTMs representam um risco significativo, podendo levar a complicações graves como gangrena, osteomielite, bacteremia e sepse (CONSTANTINI, 2021). As infecções de pele em diabéticos variam de casos leves a fascíte necrosante grave, sendo mais frequentes nos pés, conhecidas como infecções do pé diabético (IPDs). Nessas infecções, bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus agalactiae* (estreptococo do grupo B – GBS) crescem mais e se tornam mais agressivas em tecidos com excesso de glicose. Sem

tratamento adequado, essas bactérias podem se espalhar para tecidos profundos, causando infecções secundárias (DARWITZ, 2024).

Várias bactérias preferem a glicose como principal fonte de energia, o que impulsiona seu crescimento e aumenta sua capacidade de causar doenças, tornando o tratamento de infecções com várias bactérias mais difícil e promovendo a formação de biofilmes, o que torna as infecções crônicas e mais invasivas (KOH, 2011). O excesso de glicose na urina serve de alimento para bactérias como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *E. faecalis*. Pacientes com DM2 e altos níveis de glicose e aqueles com cateteres urinários têm maior risco de infecções do trato urinário, como cistite e pielonefrite. O excesso de glicose nos tecidos cria ambientes propícios para a colonização e multiplicação de bactérias, além de estimular adaptações em certos patógenos que aumentam sua capacidade de causar doenças nessas condições (DARWITZ, 2024).

É importante notar que a probabilidade de infecções em pessoas com diabetes diminui conforme o controle da glicemia melhora. As provas mais fortes dessa relação vêm de estudos cirúrgicos, como um que analisou 8.910 pacientes após cirurgias cardíacas. Esse estudo mostrou que manter a glicemia sob controle logo após a operação estava ligado a menos casos de infecções graves nas áreas operadas (KOH, 2011).

12

Pacientes com diabetes geralmente mostram uma resistência maior aos antibióticos em comparação com quem não tem a doença. As infecções nos pés de diabéticos são uma causa importante de problemas de saúde e são marcadas por muitos tipos de bactérias juntas, formando biofilmes. Dentro dessas estruturas, as bactérias trabalham juntas entre si, o que as torna mais resistentes aos antibióticos (DARWITZ, 2024).

O diabetes tipo 2 também causa problemas nas células do sistema de defesa do corpo, atrapalhando a forma como elas matam os invasores. Para engolir e destruir os germes, essas células precisam de muita glicose para produzir substâncias que os eliminam. Porém, os problemas de metabolismo causados pelo diabetes prejudicam isso, diminuindo tanto o uso de glicose quanto a produção dessas substâncias, o que leva a uma eliminação ineficiente dos germes (THURLOW, 2020).

Ter mais nutrientes disponíveis, junto com a baixa imunidade típica do diabetes, aumenta tanto a quantidade quanto a seriedade das infecções por *S. aureus* em pessoas com diabetes tipo 2, levando também ao uso constante de antibióticos nessa população. O ambiente

de infecção causado pelo uso frequente de antibióticos ajuda a criar formas de resistência e tolerância a esses medicamentos (DARWITZ, 2024).

A vancomicina é muito usada como primeiro tratamento para infecções por MRSA. No entanto, pessoas com diabetes têm três vezes mais chances de ter infecção por tipos de *S. aureus* com alguma resistência à vancomicina (SREEJISHA, 2023). Além disso, o excesso de glicose nos tecidos, junto com uma defesa imunológica fraca, cria um ambiente propício para o *S. aureus* acumular mudanças que o ajudam a se adaptar, o que pode fazer surgir tipos VISA, piorando ainda mais o tratamento dessas infecções e aumentando o risco de evoluírem para sepse (GARDETE, 2014).

3 METODOLOGIA

O presente estudo consistiu em uma revisão narrativa da literatura, destinada a analisar as interações entre Diabetes Mellitus, resposta imune e evolução clínica em quadros sépticos. Foram incluídos artigos publicados entre 2005 e 2024, contemplando publicações nos idiomas português e inglês. A inclusão de estudos anteriores a 2005 foi justificada pela relevância histórica desses trabalhos na fundamentação de conceitos imunometabólicos essenciais, especialmente no que diz respeito à hiperglicemia, resposta inflamatória e disfunção imune em indivíduos diabéticos.

13

Os dados extraídos foram submetidos a uma análise narrativa e interpretativa, buscando identificar padrões temáticos, mecanismos fisiopatológicos recorrentes, fatores de risco e implicações clínicas. Essa abordagem permitiu comparar achados, discutir divergências e destacar lacunas existentes na literatura, contribuindo para uma compreensão abrangente dos efeitos do Diabetes Mellitus na evolução e na mortalidade por sepse.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura evidenciou, de maneira consistente, que o Diabetes Mellitus (DM) constitui um fator determinante para o agravamento e o aumento da mortalidade em pacientes acometidos por sepse. Estudos como os de Jiang (2022) e Lins (2022) demonstram que indivíduos diabéticos apresentam proporção significativamente maior de óbitos quando evoluem para quadros sépticos, reforçando a relação entre hiperglicemia crônica, disfunção imunológica e pior prognóstico clínico. De forma semelhante, Hotchkiss et al. (2016) destacam que a inflamação desregulada e a disfunção endotelial observadas no DM contribuem

diretamente para falência orgânica múltipla, componente central da evolução da sepse. Dessa forma, os achados respondem ao problema de pesquisa ao demonstrar que o diabetes intensifica mecanismos fisiopatológicos críticos da sepse, aumentando tanto a gravidade quanto a letalidade.

Além disso, observou-se convergência entre os estudos no que diz respeito às alterações imunológicas associadas ao diabetes. Frydrych et al. (2018) e Costantini et al. (2021) reforçam que a hiperativação inflamatória, o estresse oxidativo e a redução da atividade de células imunes — particularmente neutrófilos e macrófagos — reduzem a capacidade do organismo de conter processos infecciosos. Por outro lado, Tiwari et al. (2011) apontam que a colonização por microrganismos resistentes, como MRSA, tende a ser mais frequente em indivíduos diabéticos, sugerindo que a interação entre disfunção metabólica e exposição microbiana também influencia o risco de sepse grave. Embora exista consenso quanto à vulnerabilidade imunológica desses pacientes, algumas divergências aparecem na literatura, especialmente no que se refere ao impacto isolado da obesidade. Autores como Frydrych (2017) consideram que ela potencializa o estado inflamatório, enquanto outros indicam que a hiperglicemia parece ser o principal determinante do desfecho (Koh, 2011).

Os dados analisados também evidenciam que o controle metabólico inadequado está diretamente associado ao aumento de complicações infecciosas. Constantini (2021) relata que indivíduos diabéticos podem apresentar risco até duas a seis vezes maior de desenvolver sepse, além de maior incidência de infecções graves, bacteremia e resistência antimicrobiana. Adicionalmente, estudos como os de Barros (2016) demonstram que comorbidades crônicas — entre elas o DM — figuram entre os principais fatores de risco para agravamento clínico e mortalidade em terapia intensiva. Esses resultados reforçam a importância do manejo glicêmico adequado, da vigilância precoce e da avaliação sistematizada de sinais de infecção em pacientes diabéticos hospitalizados.

As implicações clínicas desses achados são particularmente relevantes no contexto brasileiro. Diretrizes internacionais, como a Surviving Sepsis Campaign (Evans, 2021) e o NICE-SUGAR Study (2009), recomendam controle glicêmico moderado (140–180 mg/dL), visto que a normoglicemia rigorosa está associada a maior risco de mortalidade. No entanto, observa-se na literatura a presença de lacunas importantes, como a escassez de estudos nacionais que explorem os mecanismos imunometabólicos envolvidos, a heterogeneidade metodológica dos trabalhos incluídos e a ausência de estratificação por tipo de diabetes em pesquisas mais

antigas (Lobo, 2019). Essa variabilidade dificulta comparações diretas entre populações e limita a generalização dos resultados.

Assim, os achados deste estudo indicam que o Diabetes Mellitus influencia de forma direta e multifatorial a evolução da sepse, aumentando a vulnerabilidade imunológica, piorando a resposta inflamatória e elevando significativamente a mortalidade. O conjunto das evidências reforça a necessidade de protocolos assistenciais específicos que integrem manejo metabólico, prevenção de infecções, monitorização intensiva e estratégias terapêuticas direcionadas. Além disso, torna-se evidente a importância de investigações futuras que explorem biomarcadores imunometabólicos e intervenções capazes de reduzir a morbimortalidade em pacientes sépticos com diabetes.

Tabela 1. Síntese dos principais achados sobre o diabetes mellitus como fator determinante para o aumento da mortalidade na sepse

Aspecto / Achado	Estudos de referência	Principais resultados / Conclusões
Maior mortalidade em pacientes diabéticos com sepse	Jiang (2022); Lins (2022); Hotchkiss et al. (2016)	Indivíduos diabéticos apresentam proporção significativamente maior de óbitos quando evoluem para quadros sépticos. A hiperglicemia crônica, a disfunção imunológica e a lesão endotelial contribuem para falência orgânica múltipla e pior prognóstico.
Disfunção imunológica e alteração da resposta inflamatória	Frydrych et al. (2018); Costantini et al. (2021); Tiwari et al. (2011)	O DM está associado a hiperinflamação, estresse oxidativo e redução da atividade de neutrófilos e macrófagos, prejudicando a eliminação de patógenos. Além disso, pacientes diabéticos apresentam maior frequência de colonização por microrganismos resistentes (ex.: MRSA), elevando o risco de sepse grave.
Maior suscetibilidade a infecções e à sepse	Costantini (2021); Barros (2016)	Diabéticos podem apresentar risco duas a seis vezes maior de desenvolver sepse, além de maior incidência de infecções graves, bacteremia e resistência antimicrobiana. Comorbidades crônicas, incluindo o DM, figuram entre os principais fatores de risco para agravamento clínico e mortalidade em terapia intensiva.
Impacto do controle glicêmico	Evans (2021) – <i>Surviving Sepsis Campaign</i> ; Estudo NICE-SUGAR (2009)	Recomenda-se controle glicêmico moderado (140–180 mg/dL), uma vez que a normoglicemia rigorosa está associada a maior risco de mortalidade. O controle metabólico inadequado relaciona-se diretamente ao aumento de complicações infecciosas.
Lacunas e limitações metodológicas	Lobo (2019)	Observa-se escassez de estudos nacionais que explorem mecanismos imunometabólicos, heterogeneidade metodológica entre os trabalhos incluídos e ausência de estratificação por tipo de diabetes em pesquisas mais antigas, o que limita a generalização dos resultados.

Aspecto / Achado	Estudos de referência	Principais resultados / Conclusões
Conclusão geral	–	O DM influencia de forma direta e multifatorial a evolução da sepse, aumentando a vulnerabilidade imunológica, piorando a resposta inflamatória e elevando significativamente a mortalidade. Os achados reforçam a necessidade de protocolos assistenciais específicos que integrem manejo metabólico, prevenção de infecções e monitorização intensiva.

Fonte: Elaborada pelo autor a partir dos dados da revisão de literatura.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que o Diabetes Mellitus exerce influência significativa na evolução clínica e na mortalidade de pacientes acometidos por sepse. Verificou-se que a hiperglicemia persistente, a resistência à insulina e as alterações metabólicas associadas ao DM contribuem para um estado de disfunção imunometabólica que compromete a eficiência da resposta imune, aumentando a suscetibilidade a infecções e favorecendo evolução clínica mais grave durante quadros sépticos.

A literatura analisada evidencia que mecanismos como imunossupressão, inflamação desregulada, disfunção endotelial e alterações microvasculares desempenham papel central na piora do prognóstico desses pacientes. Esses achados reforçam a importância do reconhecimento precoce, do monitoramento glicêmico adequado e de intervenções terapêuticas individualizadas, consolidando a compreensão de que o DM interfere diretamente nos desfechos da sepse, intensificando o risco de complicações e elevando a mortalidade.

Este trabalho apresenta limitações inerentes ao modelo de revisão narrativa, como a ausência de critérios sistemáticos rígidos e a possibilidade de viés de seleção. Entretanto, os resultados obtidos fornecem subsídios relevantes para a prática clínica e para o aprimoramento de protocolos assistenciais, ressaltando a necessidade de integração entre o manejo metabólico e o cuidado intensivo em pacientes diabéticos com sepse.

Diante dessas evidências, destaca-se a importância do desenvolvimento de estudos multicêntricos, pesquisas experimentais e análises clínicas que aprofundem a compreensão dos mecanismos imunometabólicos envolvidos e avaliem estratégias terapêuticas capazes de reduzir a morbimortalidade desse grupo. Assim, conclui-se que o objetivo geral do estudo foi plenamente alcançado, ao integrar e analisar evidências que demonstram o impacto do Diabetes

Mellitus na mortalidade por sepse, oferecendo uma visão ampliada, fundamentada e clinicamente relevante sobre essa interação complexa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMORIM, R. G. et al. Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 112, n. 5, p. 577–587, maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20190077>. Acesso em: 13 out. 2025.

BALDA, C. A.; PACHECO-SILVA, A. Aspectos imunológicos do diabetes melito tipo 1. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 45, n. 2, p. 175–180, abr. 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-42301999000200015>. Acesso em: 24 out. 2025.

BARROS, L. L. dos S.; MAIA, C. do S. F.; MONTEIRO, M. C. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 388–396, out. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/6jjwztkSJGxnM9vKdgd5Cjf/>. Acesso em: 3 jun. 2025.

BOOMER, J. S. et al. Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. **JAMA**, v. 306, n. 23, p. 2594–2605, 2011. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1104735>. Acesso em: 25 set. 2025.

CASARIN, D. E. et al. Diabetes mellitus: causas, tratamento e prevenção. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 2, p. 10062–10075, 2022. DOI: 10.34117/bjdv8n2-107. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/43837>. Acesso em: 18 mai. 2025.

COSTANTINI, E. et al. Type 2 diabetes mellitus and sepsis: State of the art, certainties and missing evidence. **Acta Diabetologica**, v. 58, n. 9, p. 1139–1151, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8316173/>. Acesso em: 5 jun. 2025.

DARWITZ, B. P.; GENITO, C. J.; THURLOW, L. R. Triple threat: how diabetes results in worsened bacterial infections. **Infection and Immunity**, v. 92, n. 9, e00509–23, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/iai.00509-23>. Acesso em: 19 mai. 2025.

DELANO, M. J.; WARD, P. A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? **The Journal of Clinical Investigation**, v. 126, n. 1, p. 23–31, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727230/>. Acesso em: 3 jun. 2025.

EVANS, L. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. **Intensive Care Medicine**, v. 47, n. 11, p. 1181–1247, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>. Acesso em: 29 maio 2025.

FRYDRYCH, L. M. et al. Diabetes and sepsis: Risk, recurrence, and ruination. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, n. 271, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2017.00271/full>. Acesso em: 3 jun. 2025.

FRYDRYCH, L. M. et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 104, n. 3, p. 525–534, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30066958/>. Acesso em: 3 jun. 2025.

GARDETE, S.; TOMASZ, A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 7, p. 2836–2840, 2014. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/68834>. Acesso em: 16 set. 2025.

GOODWIN, A. J. et al. Frequency, cost, and risk factors of readmissions among severe sepsis survivors. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 4, p. 738–746, 2015. Disponível em: https://journals.lww.com/ccmjournal/abstract/2015/04000/frequency,_cost,_and_risk_factors_of_readmissions.3.aspx. Acesso em: 4 nov. 2025.

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

HATANAKA, E. et al. Neutrophils and monocytes as potentially important sources of proinflammatory cytokines in diabetes. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 146, n. 3, p. 443–447, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03229.x>. Acesso em: 4 nov. 2025.

HENKIN, C. S. et al. Sepse: uma visão atual. **Scientia Medica**, v. 19, n. 3, p. 135–145, 2009. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/scientiamedica/article/view/4716>. Acesso em: 19 mai. 2025.

HOTCHKISS, R. S. et al. Sepsis and septic shock. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 2, p. 16045, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.45>. Acesso em: 23 mai. 2025.

18

JIANG, L.; CHENG, M. Impact of diabetes mellitus on outcomes of patients with sepsis. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 14, n. 1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108032>. Acesso em: 29 maio 2025.

KOH, G. C. K. W. et al. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 31, n. 4, p. 379–388, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21805196/>. Acesso em: 5 jun. 2025.

LEE, H. et al. Impact of hyperglycemia on immune cell function. **Diabetology International**, v. 15, n. 4, p. 745–760, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC39469566/>. Acesso em: 29 mai. 2025.

LINS, A. N. S. et al. Perfil epidemiológico das internações por sepse no Brasil entre 2017 e 2021. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 11, p. e592111134048, 2022. Disponível em: <http://doi.org/10.33448/rsd-v11n11.34048>. Acesso em: 29 maio 2025.

LOBO, S. M. et al. Mortality due to sepsis in Brazil in a real scenario. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 31, n. 1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190008>. Acesso em: 29 maio 2025.

LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 1, p. 175–184, 2007. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/29881>. Acesso em: 22 out. 2025.

NEVES, R. G. et al. Complicações por diabetes mellitus no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, n. 11, p. 3183–3190, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320232811.11882022>. Acesso em: 15 set. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Casos de diabetes aumentaram quatro vezes nas últimas décadas em todo o mundo. **OPAS**, 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/14-11-2024-casos-diabetes-aumentaram-quatro-vezes-nas-ultimas-decadas-em-todo-mundo-acao>. Acesso em: 10 jun. 2025.

RITTIRSCH, D.; FLIERL, M.; WARD, P. Harmful molecular mechanisms in sepsis. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, p. 776–787, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nri2402>. Acesso em: 27 out. 2025.

RODACKI, M. et al. Diagnóstico de diabetes mellitus. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2024. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-de-diabetes-mellitus>. Acesso em: 29 maio 2025.

SANTOS, M. R. dos et al. Mortes por sepse. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, supl. 3, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/Cgzjb3tpGSZjspvqJphZG7C/>. Acesso em: 3 jun. 2025.

SCHUETZ, P.; CASTRO, P.; SHAPIRO, N. I. Diabetes and Sepsis. **Diabetes Care**, v. 34, n. 3, p. 771–778, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc10-1185>. Acesso em: 14 jun. 2025. 19

SINGER, M.; DEUTSCHMAN, C. S.; SEYMOUR, C. W. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801–810, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>. Acesso em: 29 maio 2025.

SOUZA, C. M.; ISER, B. M.; MALTA, D. C. Diabetes gestacional autorreferido. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 31, n. 3, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1414-462X202331030043>. Acesso em: 18 ago. 2025.

SREEJISHA, M. et al. Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus* infections. **DOAJ**, v. 16, p. 9–17, 2023. Disponível em: <https://doaj.org/article/78b7ae5785bc4d57949cdb5bo699f8od>. Acesso em: 11 nov. 2025.

THE NICE-SUGAR STUDY INVESTIGATORS. Intensive versus conventional glucose control. **New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 13, p. 1283–1297, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoao810625>. Acesso em: 29 maio 2025.

THURLOW, L. R. et al. Lack of nutritional immunity in diabetic skin infections. **Science Advances**, v. 6, n. 46, 2020. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abc5569>. Acesso em: 2 nov. 2025.

TIWARI, S. et al. Sepsis in diabetes: A bad duo. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 5, n. 4, p. 222–227, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2012.02.026>. Acesso em: 17 out. 2025.

TREVELIN, S. C. et al. Diabetes Mellitus and Sepsis. **Shock**, v. 47, n. 3, p. 276–287, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27787406/>. Acesso em: 3 jun. 2025.

USMAN, M. S.; KHAN, M. S.; BUTLER, J. A interação entre diabetes, doença cardiovascular e doença renal. In: **Doença Renal Crônica e Diabetes Tipo 2**. Arlington: American Diabetes Association, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571718/>. Acesso em: 18 out. 2025.

ZHENG, C. et al. Local proliferation initiates macrophage accumulation in adipose tissue. **Cell Death & Disease**, v. 7, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.54>. Acesso em: 26 set. 2025.