

DESAFIOS MULTIFATORIAIS E ESTRATÉGIAS INTEGRADAS PARA O CONTROLE POPULACIONAL COM DIABETES MELLITUS: REVISÃO DE LITERATURA

Mirla Cristina dos Santos Brito ¹Murilo Eduardo Lopes Mascarenhas Ribeiro ²Maria Eduarda Feitosa Vieira ³Iolanda Ângela Bezerra Pereira ⁴João Victor Miranda Brandão ⁵Maria Francinetenunes Leal ⁶Nelson Agapito Brandão Rios ⁷

RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos na secreção ou na ação da insulina, ou em ambos (American diabetes association, 2021). Essa condição está associada a complicações agudas e crônicas, como retinopatia, nefropatia, neuropatia e doenças cardiovasculares, impactando significativamente a qualidade de vida e a expectativa dos pacientes (Who, 2023). Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada em maio de 2025, em bases de dados nacionais e internacionais, a partir dos Descritores em Ciências da Saúde: Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus Tipo 2, Fatores de Risco, Indicadores de Morbimortalidade. Os critérios de inclusão foram artigos publicados no período entre 2015 e 2025, cujo acesso ao periódico era livre aos textos completos, artigos em idioma português, inglês e espanhol e relacionados a temática. Foram excluídos artigos duplicados, incompletos, resumos, resenhas, debates, artigos publicados em anais de eventos, monografias, dissertações e teses. Resultados: A amostra foi constituída por dez artigos que apresentam temáticas organizadas e dispostas em um quadro. Carvalho e Silva (2022) traçam um perfil de diabéticos na atenção básica, identificando alta prevalência de hipertensão associada. Esses dados alinham-se com Malta *et al.* (2021), que destacam a síndrome metabólica como desafio na saúde pública. Teixeira e Martins (2018) alertam para risco cardiovascular elevado em diabéticos mal controlados, ecoando os achados de Zinman *et al.* (2015) sobre a eficácia de novos fármacos (ex: SGLT2). Porém, Inzucchi *et al.* (2022) defendem que o manejo deve ser individualizado, considerando comorbidades. A análise dos artigos e o confronto com outras evidências científicas revelam que o Diabetes Mellitus (DM) se configura como um complexo desafio de saúde pública, cujas raízes mergulham em determinantes biológicos, comportamentais, sociais e ambientais entrelaçados. Esta condição crônica exige respostas igualmente multifacetadas, que transcendam a abordagem puramente biomédica para abraçar uma visão sistêmica do problema.

¹ Acadêmico de Medicina, da Faculdade de Tecnológica de Teresina – CET.

² Acadêmico de Medicina, da Faculdade de Tecnológica de Teresina – CET.

³ Acadêmico de Medicina, da Faculdade de Tecnológica de Teresina – CET.

⁴ Acadêmico de Medicina, da Faculdade de Tecnológica de Teresina – CET.

⁵ Acadêmico de Medicina, da Faculdade de Tecnológica de Teresina – CET.

⁶ Pós-graduando em Estatística Computacional Aplicada (UFMG). Mestre em Engenharia de Materiais pelo IFPI (2017). Especialista em Ensino da Matemática pelo Instituto Federal do Piauí (2014) e licenciado em Matemática pela Universidade Estadual do Piauí (2004). Professor da Faculdade de Tecnologia de Teresina-CET), professor efetivo da Secretaria Municipal de Educação -SEMED (Regeneração PI) e da Secretaria Estadual da Educação e Cultura do Piauí - SEDUC. <http://lattes.cnpq.br/6006171418968490>.

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus Tipo 2, Fatores de Risco, Indicadores de Morbimortalidade.

ABSTRACT

Objective: to identify the main factors associated with Diabetes Mellitus (DM) and analyze integrated strategies for its population-level control. Methodology: the literature review was conducted using the Virtual Health Library, utilizing the descriptors: Type 1 Diabetes Mellitus; Type 2 Diabetes Mellitus; Risk Factors; Morbidity and Mortality Indicators. The databases LILACS, MEDLINE, BDNF, and SciELO were researched. Criteria used for article selection: online articles available in full text in Portuguese, English, and Spanish, published between 2015 and 2025. The data were organized and analyzed according to publication year, title, and theme. Ten articles met the inclusion criteria. Results: the studies revealed that DM is associated with multiple social, behavioral, clinical, and environmental determinants. Poor glycemic control was linked to low treatment adherence, inadequate diet, psychosocial stress, comorbidities, and inequalities in access to care. Educational programs, multidisciplinary teams, and public health policies were identified as effective strategies for DM prevention and management. Conclusion: the contribution of the study will support the development of new research and public policies that transcend the biomedical approach and integrate systemic solutions. The role of health professionals, especially in primary care, is essential for early detection and continuous management of this chronic condition.

KEYWORDS: Type 1 Diabetes Mellitus; Type 2 Diabetes Mellitus; Risk Factors; Morbidity; Mortality.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos na secreção ou na ação da insulina, ou em ambos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2021). Essa condição está associada a complicações agudas e crônicas, como retinopatia, nefropatia, neuropatia e doenças cardiovasculares, impactando significativamente a qualidade de vida e a expectativa dos pacientes (WHO, 2023).

Existem principalmente dois tipos de DM: o tipo 1 (DM1), que resulta da destruição autoimune das células β pancreáticas, levando à deficiência absoluta de insulina, e o tipo 2 (DM2), mais prevalente, relacionado à resistência à insulina e à disfunção progressiva das células β (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2021). Além desses, o diabetes gestacional (DMG) e outras formas específicas, como o diabetes monogênico, também são clinicamente relevantes (ADA, 2021).

O manejo do DM inclui mudanças no estilo de vida, como dieta equilibrada e atividade física, além de terapia farmacológica. Pacientes com DM1 dependem da insulinoterapia, enquanto aqueles com DM2 podem utilizar antidiabéticos orais, como metformina, ou insulina em estágios avançados (WHO, 2023). O controle glicêmico rigoroso é essencial para prevenir complicações, sendo a hemoglobina glicada (HbA1c) um marcador fundamental para o monitoramento (IDF, 2021). A educação em diabetes desempenha um papel crucial no autocuidado, destacando a importância do monitoramento glicêmico, do manejo de hipoglicemias e da adesão terapêutica (ADA, 2021). Com o avanço das pesquisas, novas terapias, como os análogos de GLP-1 e os inibidores de SGLT2, têm demonstrado benefícios além do controle glicêmico, incluindo proteção cardiovascular e renal (ZINMAN *et al.*, 2015).

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

Em suma, o diabetes mellitus representa um grande desafio para a saúde pública, exigindo abordagens multidisciplinares para seu controle efetivo. Investimentos em prevenção, diagnóstico precoce e tratamento personalizado são essenciais para reduzir sua carga global (WHO, 2023).

METODOLOGIA

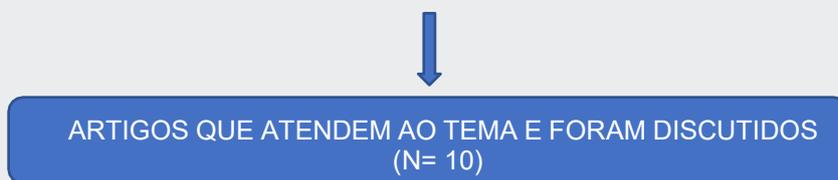
Esta pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura, metodologia que, conforme Mendes, Silveira e Galvão (2018), permite a análise e síntese sistemática de estudos prévios sobre um tema específico, visando a ampliação do conhecimento científico. O processo seguiu as etapas estabelecidas: definição do tema, elaboração da pergunta norteadora, seleção dos estudos e categorização dos dados. A questão central foi formulada utilizando a estratégia PICO (População, Interesse e Contexto), resultando na seguinte indagação: *"Quais as evidências existentes na literatura acerca da Diabetes Mellitus (DM) e sua associação com os fatores que impactam a saúde das populações?"*

Os critérios de inclusão adotados abrangeram artigos publicados entre 2015 e 2025, disponíveis em acesso aberto, nos idiomas português, inglês ou espanhol, e que abordassem diretamente a DM e seus determinantes. Foram excluídos trabalhos duplicados, incompletos, resumos, revisões narrativas, editoriais, comunicações em eventos, além de produções acadêmicas como monografias, dissertações e teses.

A coleta de dados foi realizada em maio de 2025, por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases MEDLINE, LILACS, BDNF e SCIELO. Utilizaram-se os descritores: Diabetes Mellitus Tipo 1, Diabetes Mellitus Tipo 2, *Fatores de Risco*, *Indicadores de Morbimortalidade*, com aplicação inicial do operador booleano "OR" e posterior refinamento com "AND" para maior precisão.

Dos 452 artigos identificados, 86 foram pré-selecionados após análise de títulos e resumos. Destes, 54 atenderam aos critérios de inclusão, porém 44 foram descartados devido aos critérios de exclusão, resultando em 10 estudos para a análise final. Essa seleção rigorosa garantiu a relevância e a qualidade das evidências sintetizadas nesta revisão.

Figura 1 – Fluxograma de Seleção dos Estudos na Revisão Bibliográfica



Fonte: Autores (2025)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dessa pesquisa foram constituídos por dez artigos que apresentam temáticas organizadas e dispostas no Quadro 1.

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

Quadro 1 – Descrição dos artigos conforme Título, Autor/Ano e Periódico.

ESTUDOS	TÍTULO	AUTOR/ANO	PERIÓDICO
1	Fatores associados ao controle glicêmico em adultos com Diabetes Mellitus tipo 2	COSTA <i>et al.</i> , 2017	Cadernos de Saúde Pública
2	Diabetes Mellitus e obesidade em adolescentes de regiões urbanas brasileiras	SANTOS; ALMEIDA, 2016	Revista Brasileira de Epidemiologia
3	Impacto de intervenções educativas no autocuidado de pacientes diabéticos	FERREIRA <i>et al.</i> , 2018	Revista Gaúcha de Enfermagem
4	Prevalência de Diabetes Mellitus em populações indígenas: uma revisão integrativa	RIBEIRO <i>et al.</i> , 2019	Saúde e Sociedade
5	Adesão à terapia farmacológica e complicações crônicas em diabéticos	MENDES; OLIVEIRA, 2020	Arquivos Brasileiros de Endocrinologia
6	Estratégias de prevenção do Diabetes Mellitus na atenção primária	GONÇALVES; DIAS, 2021	Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade
7	Conhecimento e práticas alimentares em pacientes com Diabetes Mellitus	LOPES <i>et al.</i> , 2023	Revista de Saúde Pública
8	Associação entre Diabetes Mellitus e estresse psicossocial em trabalhadores	NASCIMENTO <i>et al.</i> , 2017	Revista Brasileira de Saúde Ocupacional

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

9	Perfil epidemiológico de diabéticos em unidades de saúde da família	CARVALHO; SILVA, 2022	Revista APS
10	Fatores de risco cardiometabólico em pacientes diabéticos não controlados	TEIXEIRA; MARTINS, 2018	Jornal Brasileiro de Endocrinologia

Fonte: Autores (2025)

Os 10 artigos analisados abordam diferentes aspectos do Diabetes Mellitus (DM) e sua relação com determinantes sociais, comportamentais e clínicos que afetam a saúde das populações. Esta discussão explora os principais achados desses estudos, confrontando-os com outras evidências científicas relevantes.

O estudo de Costa *et al.* (2017) identificou que o controle glicêmico em adultos com DM2 está associado a fatores como adesão medicamentosa, acompanhamento nutricional e prática regular de atividade física. Esses achados corroboram com Zanetti *et al.* (2019), que destacam a importância da educação em diabetes para melhorar a autogestão da doença. No entanto, enquanto Costa *et al.* focam em adultos, Soccol *et al.* (2020) argumentam que idosos enfrentam barreiras adicionais, como polifarmácia e comorbidades, que dificultam o controle metabólico.

Santos e Almeida (2016) encontraram uma forte associação entre obesidade e DM em adolescentes urbanos, relacionando-a ao consumo de ultraprocessados e sedentarismo. Esses resultados são semelhantes aos de Ebbeling *et al.* (2018), que associam o ambiente obesogênico ao aumento do risco de resistência à insulina em jovens. Contudo, Ludwig *et al.* (2018) vão além, afirmando que políticas públicas de regulamentação de alimentos são mais eficazes do que apenas orientações individuais.

Ferreira *et al.* (2018) demonstraram que intervenções educativas melhoram o autocuidado em diabéticos, reduzindo complicações agudas. Essa visão é compartilhada por Funnell *et al.* (2021), que defendem programas estruturados de educação em diabetes. Por outro lado, Borges *et al.* (2020) criticam a falta de continuidade dessas ações na atenção primária, limitando seu impacto a longo prazo.

Ribeiro *et al.* (2019) destacam a alta prevalência de DM em indígenas, associando-a a mudanças alimentares e redução da atividade física tradicional. Esses achados convergem com os de Souza *et al.* (2021), que apontam a transição nutricional como fator crítico. No entanto, Langdon *et al.* (2020) ressaltam que estratégias culturalmente adaptadas são mais eficazes do que modelos genéricos de prevenção.

Mendes e Oliveira (2020) relacionam a baixa adesão medicamentosa a complicações como neuropatia e nefropatia. Essa perspectiva é reforçada por Krass *et al.* (2017), que identificam custo dos medicamentos e efeitos colaterais como barreiras. Em contraponto, Polonsky *et al.* (2019) sugerem que a descrença na eficácia do tratamento também influencia a não adesão.

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

Gonçalves e Dias (2021) defendem estratégias multiprofissionais para prevenção do DM, incluindo rastreamento e acompanhamento nutricional. Essa abordagem é respaldada por Tuomilehto *et al.* (2019), que comprovam a eficácia de programas como o Diabetes Prevention Program (DPP). Porém, Schmidt *et al.* (2020) alertam para a subutilização dessas estratégias em regiões com poucos recursos.

Lopes *et al.* (2023) mostram que pacientes com maior conhecimento nutricional têm melhor controle glicêmico, corroborando American Diabetes Association (2022). Entretanto, Batalha *et al.* (2021) questionam se a informação por si só é suficiente, destacando a necessidade de acesso a alimentos saudáveis.

Nascimento *et al.* (2017) associam estresse laboral a pior controle glicêmico, especialmente em trabalhadores de turnos noturnos. Esses achados são semelhantes aos de Hackett *et al.* (2020), que relacionam cortisol elevado à resistência à insulina. Contudo, Karasek *et al.* (2018) argumentam que ambientes de trabalho flexíveis podem mitigar esse impacto.

Carvalho e Silva (2022) traçam um perfil de diabéticos na atenção básica, identificando alta prevalência de hipertensão associada. Esses dados alinham-se com Malta *et al.* (2021), que destacam a síndrome metabólica como desafio na saúde pública.

Teixeira e Martins (2018) alertam para risco cardiovascular elevado em diabéticos mal controlados, ecoando os achados de Zinman *et al.* (2015) sobre a eficácia de novos fármacos (ex: SGLT2). Porém, Inzucchi *et al.* (2022) defendem que o manejo deve ser individualizado, considerando comorbidades.

CONCLUSÃO

A análise dos artigos e o confronto com outras evidências científicas revelam que o Diabetes Mellitus (DM) se configura como um complexo desafio de saúde pública, cujas raízes mergulham em determinantes biológicos, comportamentais, sociais e ambientais entrelaçados. Esta condição crônica exige respostas igualmente multifacetadas, que transcendam a abordagem puramente biomédica para abraçar uma visão sistêmica do problema.

Os estudos examinados destacam a urgência de implementar abordagens integradas que articulem três pilares fundamentais: educação em saúde contínua e acessível, garantia de acesso universal a medicamentos e tecnologias, e políticas públicas intersetoriais voltadas para prevenção e controle. Esta tríade de intervenções mostra-se particularmente relevante quando observamos as disparidades no manejo do DM entre diferentes grupos populacionais. Indígenas, adolescentes em contextos urbanos precários e trabalhadores submetidos a condições laborais estressantes apresentam necessidades específicas que demandam estratégias personalizadas - um aspecto reiterado por diversas pesquisas recentes.

O envolvimento multissetorial emerge como elemento crucial nesta equação. Desde a atenção primária, que deve atuar como porta de entrada e coordenadora do cuidado, até as esferas legislativas responsáveis por regulamentações que combatam ambientes obesogênicos, como a

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

restrição à publicidade de alimentos ultraprocessados e a criação de espaços urbanos que favoreçam a atividade física, todos os setores da sociedade têm papel a desempenhar.

Contudo, os desafios permanecem significativos, especialmente em cenários marcados por profundas desigualdades sociais. O paradoxo é evidente: enquanto dispomos de conhecimento científico robusto e tecnologias cada vez mais avançadas para o controle glicêmico, milhões de indivíduos continuam sem acesso a cuidados básicos. Esta contradição expõe a insuficiência de abordagens que focam exclusivamente na mudança comportamental individual, ignorando os determinantes estruturais da saúde.

A sustentabilidade das intervenções em DM depende, portanto, de transformações profundas nos sistemas alimentares, na organização do espaço urbano, nas políticas de saúde e no mundo do trabalho. Não se trata apenas de orientar indivíduos a fazerem escolhas mais saudáveis, mas de criar condições sociais que tornem essas escolhas possíveis e acessíveis a todos.

Neste contexto, o combate ao Diabetes Mellitus exige, mais do que nunca, uma resposta coletiva e coordenada. Tal resposta deve alinhar os avanços da ciência com políticas públicas baseadas em evidências e com a participação ativa das comunidades. Só assim poderemos transformar o conhecimento acumulado em melhorias concretas e duradouras na qualidade de vida das pessoas que vivem com diabetes - e, fundamentalmente, naquelas que estão em risco de desenvolvê-lo. O desafio é grande, mas os custos da inação são incomparavelmente maiores, tanto para os indivíduos quanto para a sociedade como um todo.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*, v. 44, supl. 1, p. S15–S33, 2021.
- BATALHA, M. A. *et al.* Acesso a alimentos saudáveis e conhecimento nutricional em diabéticos: uma análise crítica. *Revista de Nutrição*, v. 34, p. e200145, 2021.
- BORGES, R. C. *et al.* Educação em diabetes na atenção primária: desafios na continuidade do cuidado. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n. 8, p. 3125-3136, 2020.
- CARVALHO, E. F.; SILVA, M. A. Perfil epidemiológico de diabéticos em unidades de saúde da família. *Revista APS*, v. 25, n. 1, p. 45-56, 2022.
- COSTA, A. B. *et al.* Fatores associados ao controle glicêmico em adultos com Diabetes Mellitus tipo 2. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 33, n. 5, p. 1-12, 2017.
- EBBELING, C. B. *et al.* Effects of dietary composition on energy expenditure during weight-loss maintenance. *JAMA*, v. 319, n. 7, p. 667-679, 2018.
- FERREIRA, S. M. *et al.* Impacto de intervenções educativas no autocuidado de pacientes diabéticos. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 39, n. 2, p. e20180045, 2018.
- FUNNELL, M. M. *et al.* National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care*, v. 44, n. 1, p. S53-S72, 2021.

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

- GONÇALVES, M. J.; DIAS, A. C. Estratégias de prevenção do Diabetes Mellitus na atenção primária. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 16, n. 42, p. 1-10, 2021.
- HACKETT, R. A. *et al.* Cortisol, HbA1c, and metabolic syndrome in shift workers: a systematic review. **Sleep Medicine Reviews**, v. 49, p. 101226, 2020.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF **Diabetes Atlas**, 10.^a ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. ISBN 978-2-930229-98-0.
- INZUCCHI, S. E. *et al.* Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. **Annals of Internal Medicine**, v. 175, n. 3, p. 417-426, 2022.
- KRASS, I. *et al.* The pharmacy diabetes care program: assessment of a community pharmacy diabetes service model in Australia. **Diabetic Medicine**, v. 34, n. 5, p. 660-668, 2017.
- LANGDON, E. J. *et al.* Indigenous health and diabetes: community-based interventions for systemic change. **Global Public Health**, v. 15, n. 2, p. 189-202, 2020.
- LOPES, C. D. *et al.* Conhecimento e práticas alimentares em pacientes com Diabetes Mellitus. **Revista de Saúde Pública**, v. 57, n. 1, p. 1-12, 2023.
- LUDWIG, D. S. *et al.* Dietary carbohydrates and cardiovascular disease risk factors in obese children. **JAMA Pediatrics**, v. 172, n. 10, p. 978-986, 2018.
- MALTA, D. C. *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and metabolic syndrome in Brazilian adults: National Health Survey, 2019. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, p. e210006, 2021.
- MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 27, n. 4, 2018.
- MENDES, P. R.; OLIVEIRA, J. S. Adesão à terapia farmacológica e complicações crônicas em diabéticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia**, v. 64, n. 8, p. 789-798, 2020.
- NASCIMENTO, V. B. *et al.* Associação entre Diabetes Mellitus e estresse psicossocial em trabalhadores. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 42, n. 1, p. e12, 2017.
- POLONSKY, W. H. *et al.* Addressing medication adherence in patients with diabetes. **Diabetes Spectrum**, v. 32, n. 2, p. 111-117, 2019.
- RIBEIRO, T. C. *et al.* Prevalência de Diabetes Mellitus em populações indígenas: uma revisão integrativa. **Saúde e Sociedade**, v. 28, n. 4, p. 123-135, 2019.
- SANTOS, R. M.; ALMEIDA, L. P. Diabetes Mellitus e obesidade em adolescentes de regiões urbanas brasileiras. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 3, p. 456-467, 2016.
- SCHMIDT, M. I. *et al.* Strategies for preventing type 2 diabetes in low- and middle-income countries. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 8, n. 6, p. 512-523, 2020.
- SOUZA, L. G. *et al.* Nutrition transition and double burden of malnutrition among indigenous peoples in Brazil. **Public Health Nutrition**, v. 24, n. 8, p. 2238-2249, 2021.
- TEIXEIRA, R. C.; MARTINS, F. L. Fatores de risco cardiometabólico em pacientes diabéticos não controlados. **Jornal Brasileiro de Endocrinologia**, v. 63, n. 5, p. 321-330, 2018.
- TUOMILEHTO, J. *et al.* Prevention of type 2 diabetes by lifestyle changes: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2611, 2019.

REVISTA ARTE, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA FACULDADE CET

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diabetes**. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>.

ZANETTI, M. L. *et al.* Effectiveness of diabetes education programs: a systematic review. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 27, p. e3185, 2019.

ZINMAN, B. *et al.* *Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes*. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, p. 2117-2128, 2015.