

A Diabetes mellitus e suas complicações. Relembrar para prevenir

Diabetes mellitus and its complications. Undstand to prevent

*Catarina Pereira**, *Filomena Lourenço***, *Paulo Castro****, *José Rola*****, *João Jacquet******

Resumo

Após breve referência aos principais programas de controlo das complicações da Diabetes mellitus (Diabetes Control and Complications Trial, Declaração de St. Vincent, DiabCare), apresentam-se algumas propostas de revisão da sua classificação e dos critérios de diagnóstico.

Abordam-se alguns dos conceitos actuais da sua fisiopatologia, descrevendo-se em seguida cada uma das suas complicações com ênfase nos aspectos essenciais da prevenção, diagnóstico precoce e terapêutica.

Palavras chave: *diabetes mellitus, complicações, classificação, critérios diagnóstico, prevenção*

Abstract

After a brief reference to major Diabetes mellitus complication control programs (Diabetes Control and Complications Trial, St. Vincent Declaration, DiabCare), the authors place some proposals for revision of its classification and diagnosis criteria.

Some of up-to-date concepts of physiopathology are approached, and of its complications are afterwards described with emphasis on the essential aspects of prevention, early diagnosis and treatment.

Key words: *diabetes mellitus, complications, classification, diagnosis criteria, prevention*

Introdução

Em 1926, o Dr. Ernesto Roma fundou a Associação Portuguesa dos Diabéticos de Portugal, a mais antiga associação do mundo na luta contra a diabetes¹. Desde

então várias têm sido as iniciativas no sentido de reconhecer a Diabetes mellitus como um problema de saúde pública e assim traçar objectivos e metas a alcançar para melhorar a qualidade dos cuidados prestados ao diabético e reduzir as suas complicações.

Após o estabelecimento de um programa de luta contra a diabetes, elaborado pelo Plano de Fomento em 1973, Portugal foi um dos países participantes na reunião que teve lugar em St. Vincent, na Itália em 1989, sob a égide dos Departamentos Regionais da OMS e da International Diabetes Federation (IDF)². Neste encontro entre os representantes dos Departamentos de Saúde governamentais e das organizações de doentes de todos os países da Europa, foi estabelecido um conjunto de recomendações e objectivos gerais a 5 anos a serem implementados nos países participantes, no sentido de criar condições que permitam reduzir, de forma acentuada, a morbidade e a mortalidade da diabetes.

Assim, os países têm o dever de reconhecer formalmente os problemas ligados à diabetes e garantir meios de os solucionar: criar planos que tenham em vista a prevenção, a identificação, o tratamento da diabetes e, especialmente, as complicações que dela advêm.

Após a Declaração de St. Vincent foi criado pela IDF e pela OMS o Programa DiabCare³ em que Portugal se encontra activamente representado desde 1991. Na sequência da aplicação deste programa e tendo por base os objectivos da Declaração de St. Vincent, criou-se em Portugal, em 1992, o Programa de Controlo da Diabetes Mellitus em Cuidados de Saúde Primários, posteriormente revisto em 1995.

Os objectivos gerais da Declaração de St. Vincent são: aperfeiçoamento constante de conhecimentos no domínio da saúde e esperança de vida normal em qualidade e quantidade; prevenção e tratamento da diabetes e suas complicações, intensificando os esforços de investigação.

Estes objectivos podem ser alcançados através de actividades médicas organizadas em colaboração com diabéticos e familiares, amigos, colegas e organizações contemplando: o auto-tratamento devidamente orientado, o planeamento e a garantia de qualidade de prestação de cuidados de saúde, a difusão de informação sobre a preservação da saúde feita por organizações nacionais, regionais e internacionais e a promoção da investigação aplicada.

Para avaliar os resultados da aplicação da Declaração da St. Vincent, realizou-se em Março de 1997, em Lisboa, uma reunião organizada pela Direcção Geral de Saúde, gabinete europeu da OMS e IDF⁴. Segundo esta reunião, a aplicação da Declaração de St. Vincent foi um sucesso, com uma significativa diminuição nos custos relacionados com as complicações da diabetes, assim como numa melhor motivação para os técnicos de saúde em relação a este problema. No entanto continuam a verificar-se ainda grandes assimetrias no modo de encarar a diabetes a nível mundial, dentro de cada país e até dentro da mesma região.

* *Interna do Internato Geral*

** *Interna do Internato Complementar de Medicina Interna*

*** *Assistente Eventual de Medicina Interna*

**** *Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna*

***** *Director do Serviço de Medicina*

Serviço de Medicina do Hospital do Desterro, Lisboa

Recebido para publicação a 23.12.97

Reconheceu-se também que apesar de tudo, a diabetes continua a constituir um grande fardo económico tanto para o país, como para os diabéticos e seus familiares.

Portugal foi apontado como um dos países com o melhor programa de controlo da diabetes. Pensamos, no entanto, que muito há ainda para ser feito, nomeadamente a criação de um registo nacional de diabéticos. Outro problema importante com que o diabético português ainda se depara é a falta de apoios estatais em relação à obtenção de meios que lhe permitam um bom controle da sua doença, como é o caso da não comparticipação das “fitas” de medição da glicémia/glicosúria e o facto incompreensível de os diabéticos terem de pagar na totalidade as seringas para a auto-administração de insulina.

É de referir também a pouca disponibilidade de médicos, técnicos de saúde e meios estruturais, que facilitem ao diabético o acesso aos serviços de saúde quando surgem dúvidas, complicações ou quaisquer outras dificuldades relacionadas com a sua doença.

Por tudo o que atrás foi exposto, pensamos não ser demais fazer uma breve revisão da diabetes e suas complicações, abordando a sua fisiopatologia sugerindo algumas formas de as tratar e prevenir, salientando a importância cada vez maior de um bom controlo glicémico e de como é importante que o diabético tenha à sua disposição meios rápidos e eficazes de o alcançar.

Classificação da Diabetes

A classificação actual da diabetes *mellitus* baseia-se ainda nos resultados publicados pelo *National Diabetes Data Group* em 1979⁵. Esta classificação baseia-se no tratamento farmacológico da Diabetes, dividindo-a em Diabetes Mellitus Insulino Dependente (tipo I) e Diabetes Mellitus Não Insulino Dependente (tipo II).

Desde então muito se tem evoluído no que diz respeito

Figura 1

<p>Diabetes primária:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes mellitus Insulino Dependente (Tipo I); 2. Diabetes mellitus Não Insulino Dependente (Tipo II); <ol style="list-style-type: none"> a) DMNID obesa b) DMNID não obesa <p>Diabetes secundária</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Doença pancreática; 2. Alterações hormonais; 3. Induzida por drogas 4. Alterações nos receptores de insulina; 5. Síndromes genéticas;

Classificação da Diabetes⁶

aos conhecimentos sobre a etiologia e fisiopatologia da diabetes, havendo já publicadas algumas propostas para uma nova classificação da diabetes, assim como novos critérios de diagnóstico. Assim, em Maio de 1995⁷, um grupo de trabalho patrocinado pela *American Diabetes Association* (ADA), fez uma revisão de toda a literatura científica desde 1979, resultando deste trabalho as seguintes propostas:

eliminar as denominações Diabetes *mellitus* Insulino Dependente e Diabetes *mellitus* Não Insulino Dependente, assim como os seus acrónimos DMID e DMNID;

mantêm-se as denominações tipo 1 e tipo 2, mas utilizando numeração árabe e não romana: o tipo 1 referindo-se à diabetes associada à destruição das células do pâncreas, e o tipo 2 ligado à resistência à insulina;

mencionam ainda além da diabetes tipo 1 e tipo 2, a diabetes gestacional e a diminuição da tolerância à glicose;

Figura 2

<ol style="list-style-type: none"> I. Tipo 1 <ol style="list-style-type: none"> a) imunomediada b) idiopática II. Tipo 2 III. Outros tipos: <ol style="list-style-type: none"> a) defeitos genéticos na função das células B b) defeitos genéticos na acção da insulina c) doenças do pâncreas exógeno d) endocrinopatias e) induzida por drogas f) infecções g) formas raras de diabetes imunomediadas h) outros síndromes genéticos por vezes associadas a diabetes i) IV. diabetes gestacional

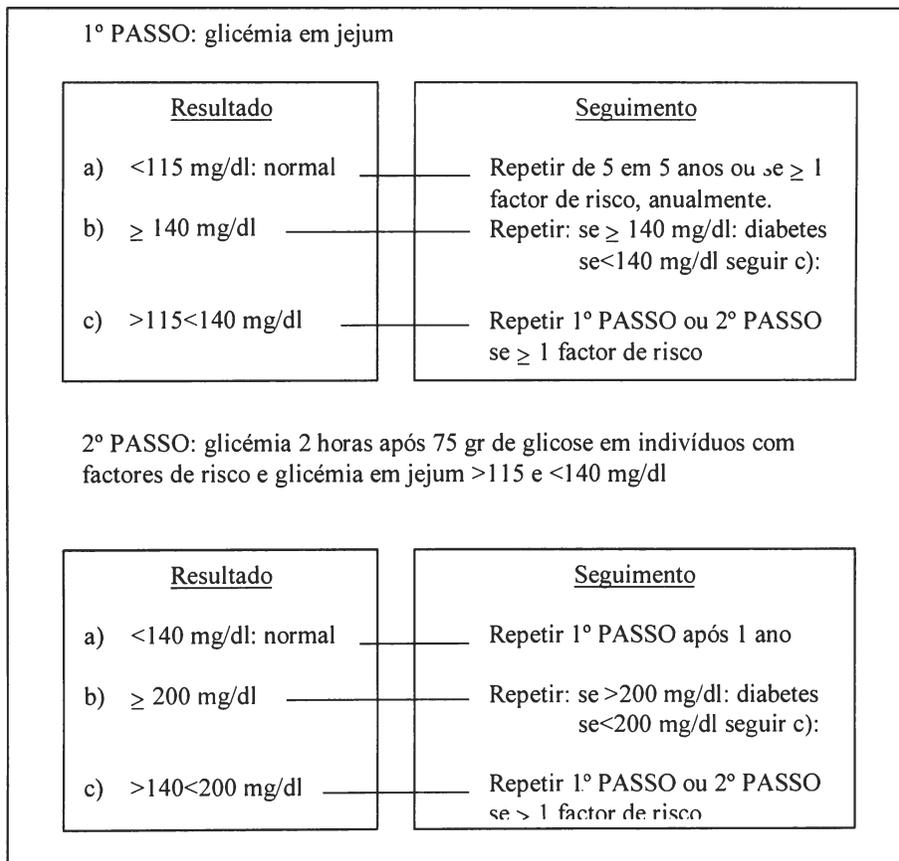
Classificação etiológica da diabetes mellitus

Classificação etiológica da diabetes *mellitus*

Critérios de diagnóstico

Actualmente o diagnóstico de diabetes assenta ainda na determinação da glicémia plasmática. Alguma controvérsia começa, no entanto, a surgir em relação aos valores considerados limite. Em relação à diabetes tipo 1 o diagnóstico não causa grandes dificuldades, uma vez que esta se manifesta habitualmente pelo aparecimento súbito, associando hiperglicémia e os seus sinais clássicos (poliúria, polidipsia e polifagia) e, não raramente, é diagnosticada por um fenómeno inaugural de cetoacidose. A diabetes tipo 2 causa mais problemas no seu diagnóstico: cursa na maioria das vezes com longos períodos de hiperglicémia assintomática, mas que de modo silencioso levam a alterações metabólicas que culminam no atingimento de múltiplos órgãos alvo, constituindo muitas vezes estas lesões

Figura 3



Diagnóstico da diabetes (adaptado de Laine)⁸
IG: intolerância à glicose

o ponto de partida para o diagnóstico⁸.

Dada a elevada prevalência da diabetes *mellitus* (4,6% em 1987 segundo o Inquérito Nacional de Saúde) e as elevadas taxas de morbilidade (22,3% em 1990) que lhe estão associadas⁹, pensamos ser de utilidade, a elaboração de um programa de rastreio, incidindo pelo menos em grupos de risco que ao longo de anos de investigação se sabe poderem predispor ao aparecimento de diabetes: parente em 1º grau com diabetes, indivíduos com excesso de peso, hipertensão arterial, hiperlipidémia, mulher com história de diabetes gestacional, mulher com parto de feto macrossómico (> 4 Kg), intolerância à glicose previamente diagnosticada e afro-americanos, nativos americanos e hispânicos. Ainda outros dois grupos deverão obrigatoriamente ser sujeitos a rastreio: todas as mulheres grávidas entre a 24ª e a 28ª semana de gestação e indivíduos com doença orgânica terminal passível de ser resultante de uma das complicações da diabetes.

Apesar da identificação destes grupos de risco e, dada a simplicidade do método de rastreio, parece-nos que será justificável, a determinação da glicémia plasmática em jejum

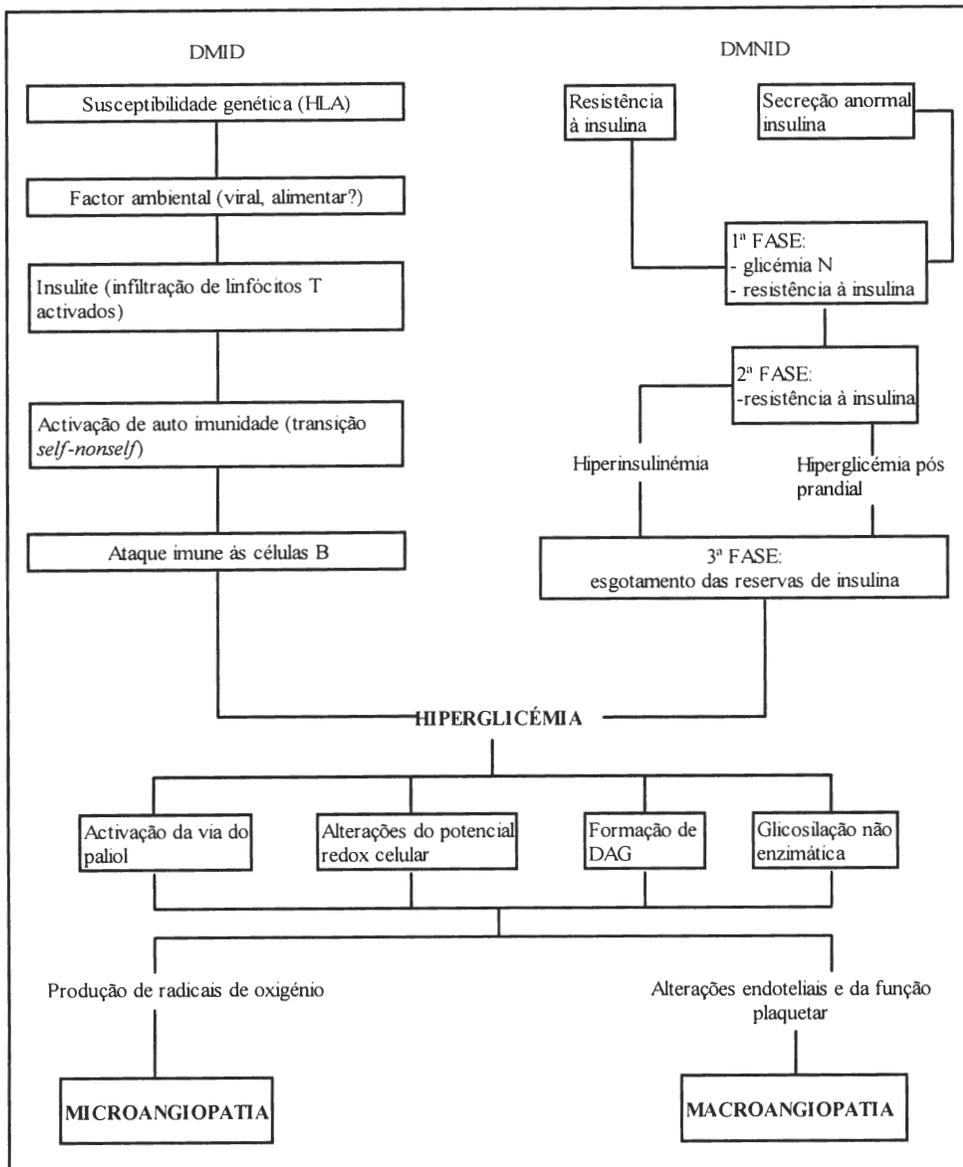
na população em geral como exame de rotina. Alguma polémica tem havido sobre os valores da glicémia a partir dos quais se deve considerar um indivíduo como diabético, de modo a que esses valores permitam a que se obtenha um equilíbrio entre os custos (emocionais e sócio-económicos) de valores falsos positivos ou falsos negativos¹⁰. Tendo em conta esses objectivos tem-se considerado o modo de actuação apresentado na Fig.3:

Durante os trabalhos realizados em Maio de 1995, com o apoio da American Diabetes Association, começaram a ser contestados estes valores e esta atitude em relação ao diagnóstico da diabetes tendo sido então apresentada três critérios alternativos:

1. sintomas de diabetes com glicémia (200 mg/dl em qualquer altura do dia independentemente da hora da última refeição (os sintomas clássicos da diabetes incluem poliúria, polidipsia e perda inexplicada de peso)
2. glicémia em jejum >126 mg/dl. O jejum deverá ser de pelo menos 8 horas
3. glicémia >200 mg/dl após 2 horas de uma sobrecarga com 75 g de glicose dissolvida em água.

Embora continue a utilizar-se o valor da glicémia como

Figura 4



Fisiopatologia da diabetes⁴
DAG: diacilglicerol

ponto de partida para o diagnóstico de diabetes, têm-se vindo a realizar esforços, no sentido de se obterem parâmetros que permitam o diagnóstico desta afecção numa fase latente, anterior ao aparecimento da hiperglicémia e dos seus efeitos nocivos sobre os vários órgãos alvo.

No que diz respeito à diabetes tipo 1, tem-se tentado encontrar marcadores imunológicos da destruição das células pancreáticas (autoanticorpos anti-células β , autoanticorpos anti-insulina), assim como a detecção de padrões HLA (alelos HLA-Dr/DQ) susceptíveis de influenciar o desenvolvimento de diabetes¹¹⁻²¹.

Nesta perspectiva começam a surgir novas abordagens

terapêuticas no sentido do tratamento da “diabetes pré-clínica” com a utilização de fármacos imunossupressores (ciclosporina, azatioprina, corticosteróides) e até na prevenção através da detecção de indivíduos susceptíveis tendo em conta os seus padrões HLA²².

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)

O DCCT²³, um estudo multicêntrico realizado ao longo de 10 anos, conduzido pelo “National Institutes of Health” dos E.U.A., forneceu um conjunto de factos científicos convincentes em relação aos benefícios da manutenção da euglicémia. O CDC (*Centers for Disease Control and*

Prevention) crê que os resultados do DCCT têm importantes implicações terapêuticas para os diabéticos e implicações práticas para os técnicos de saúde. O DCCT envolveu 1441 indivíduos com diabetes tipo 1 em 29 centros nos Estados Unidos da América e no Canadá, demonstrando que uma terapêutica intensiva pode prevenir o desenvolvimento e atrasar a progressão de complicações neurológicas e microvasculares entre pessoas com diabetes tipo 1.

Os voluntários, entre os 13 e os 39 anos, foram escolhidos entre diabéticos tipo 1 sem complicações avançadas da doença, e distribuídos ao acaso por dois grupos: um sujeito a um esquema de tratamento intensivo e outro a um esquema de tratamento convencional. Aqueles no esquema intensivo receberam cuidados de uma equipa multidisciplinar (enfermeira, dietista, diabetologista, psicólogo) e faziam auto-monitorizações de glicémia 4 ou mais vezes ao dia com o correspondente auto-ajuste de insulina, além de um esquema de insulina com aplicações 3 a 4 vezes ao dia. Eram ainda seguidos numa consulta mensal e dispunham além disso de um contacto telefónico permanente com o grupo de trabalho.

O esquema convencional consiste no tratamento habitual da diabetes tipo 1: uma a duas injeções de insulina ao dia, auto-monitorização diária da glicémia, programa educacional e visita médica trimestral.

O risco para o aparecimento e desenvolvimento de três das complicações da diabetes foi impressionantemente menor para as pessoas no grupo de terapêutica intensiva em relação àqueles sujeitos a terapia convencional: retinopatia diabética (76%), nefropatia (50%) e neuropatia (60%). Apesar da menor redução do risco cardiovascular (35%), este constitui a principal causa de mortalidade dos diabéticos.

O grupo de tratamento intensivo conseguiu valores médios de glicémia da ordem dos 155 mg/dl e hemoglobinas glicosiladas de 7,2%. Os valores do grupo em terapêutica convencional as glicémias médias foram de 231 mg/dl e a hemoglobina glicosilada de 9,0%. Em associação com um melhor controlo glicémico, os indivíduos no grupo de tratamento intensivo correm um risco 3 vezes superior de sofrerem hipoglicémia grave com necessidade de assistência médica.

Conclui-se então que a obtenção de valores de glicémia e de hemoglobina glicosilada semelhantes aos obtidos no grupo de tratamento intensivo do DCCT é recomendável para os indivíduos com diabetes tipo 1, com a expectativa de que para além da preservação funcional, a sua esperança de vida seja substancialmente aumentada.

Este estudo não deverá no entanto ser aplicado a indivíduos incapazes de participar activamente no seu controlo glicémico, assim como a crianças menores de 2 anos. É ainda de salientar que os resultados obtidos com este estudo não são transponíveis para os diabéticos tipo 2, que constituem cerca de 90% da população com diabetes.

Utilizando um modelo probabilístico, infere-se um substancial benefício nos diabéticos do tipo 2 com um controlo da glicémia quase normal se forem jovens e uma redução das complicações cardiovasculares com um controlo glicémico moderado na diabetes do tipo 2 de início tardio (estes beneficiam menos do controlo apertado)²⁴

Fisiopatologia da diabetes

No que diz respeito aos mecanismos que levam ao aparecimento da diabetes, estes variam consoante o tipo de diabetes.

Em relação à diabetes tipo 1, o que acontece é uma sucessão de fenómenos imunológicos em que as células dos ilhéus pancreáticos deixam de ser reconhecidas como *self*, acabando por ser completamente destruídas com a consequente falha na produção de insulina.

Quanto à diabetes tipo 2, o seu mecanismo fundamental assenta numa secreção anormal de insulina associada a uma resistência periférica à sua acção.

Comum a ambos os tipos de diabetes é o resultado final de todos estes processos: a hiperglicémia.

A hiperglicémia é o acontecimento central a partir do qual todas as outras transformações se irão dar. Assim, através da activação de processos metabólicos, como sejam a activação da via dos poliois por estimulação anormal da aldose reductase por níveis elevados de glicose, o aumento da formação de diacilglicerol e a glicosilação não enzimática, culminando no aumento da produção de radicais livres de oxigénio e em alterações endoteliais e da função plaquetar que acabam por dar origem ao desenvolvimento da macroangiopatia e microangiopatia diabéticas com as suas diferentes repercussões nos órgãos alvo.

Com os conhecimentos que se têm adquirido sobre os mecanismos da diabetes, tem-se tentado intervir terapêuticamente em fases cada vez mais precoces do processo fisiopatológico. Actualmente procura-se ainda a correcção da glicémia através da reposição da insulina em falta, utilizando-se esquemas de insulino-terapia intensiva numa tentativa de mimetizar a secreção biológica^{26,27}.

Uma outra perspectiva é a utilização de "pace-makers" pancreáticos de localização subcutânea ou então os transplantes de pâncreas já praticados a título experimental, com resultados bastante favoráveis²⁸.

No futuro, ir-se-á actuar cada vez mais precocemente na sequência de acontecimentos da Diabetes começando já a falar-se em terapêutica imunológica da Diabetes, tentando contrariar os fenómenos imunológicos que lhe dão origem. Outra perspectiva é a utilização da manipulação genética na prevenção desta patologia através do estudo de determinados padrões genotípicos que se sabe estarem relacionados com a diabetes^{21,22}.

Complicações agudas da diabetes

*Cetoacidose*²⁹

É uma complicação característica da diabetes tipo 1 e,

não raramente é o seu fenómeno inaugural. Desenvolve-se na presença de uma deficiência absoluta em insulina e de um excesso de hormonas da contra regulação (adrenalina e glucagon). Estas alterações hormonais têm vários efeitos, mas dois deles são dominantes:

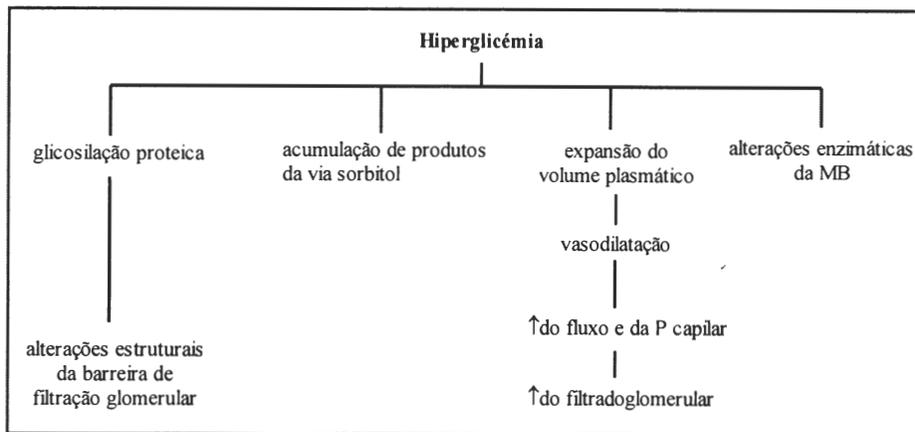
aumento da gliconeogénese e diminuição da utilização

ensino correcto e eficaz da atitude do doente perante a diabetes.

Coma hiperosmolar

É uma complicação mais frequente na diabetes tipo 2. Caracteriza-se por hiperglicémia marcada (> 600 mg/dl), desidratação e alterações do estado de consciência. Surge

Figura 5



Fisiopatologia da nefropatia diabética^{8,31,32}
P: Pressão; MB: membrana basal

periférica da glicose com conseqüente hiperglicémia; este processo leva a uma diurese osmótica intensa conduzindo a um estado de depleção volúmica e desidratação intensa; activação do processo cetogénico.

Como factores desencadeantes desta situação podem contar-se situações infecciosas intercorrentes, omissão de dose(s) de insulina, o enfarte agudo do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais e situações de abdomen agudo. Particularmente expostos à cetoacidose estão os indivíduos que fazem insulino-terapia por bombas infusoras.

O diagnóstico é de suspeição, muitas vezes sem haver um diagnóstico prévio de diabetes e na presença de um quadro clínico atípico. Observam-se normalmente glicémias superiores a 600 mg/dl, gasimetrias indicadoras de acidose metabólica associadas a manifestações clínicas variáveis (dor abdominal, taquicardia, hiperventilação com respiração de Kussmaul, hálito cetónico).

A terapêutica é uma terapêutica de urgência assente fundamentalmente na administração de líquidos, insulina, reposição de potássio sérico e pesquisa de causa subjacente.

Tão importante como o tratamento é a prevenção da cetoacidose, para a qual contribui em grande medida a educação do paciente diabético²⁸: conhecimentos básicos sobre a doença, automonitorização da glicémia e correcto ajuste das doses de insulina, saber reconhecer sinais e sintomas indicadores de cetoacidose e medidas básicas para a sua prevenção. Seria também importante a possibilidade de haver uma estreita colaboração entre o doente e uma equipa multidisciplinar de modo a haver um

normalmente em indivíduos com doença crónica, debilitados com alterações dos mecanismos da sede ou com incapacidade para beberem água pelos seus próprios meios. Também intercorrências por doenças agudas (AVC, EAM ou pneumonia), algumas drogas (diuréticos, glicocorticóides) ou sobrecarga de glicose podem desencadear coma hiperosmolar. Analiticamente, além da hiperglicémia, encontra-se hiperosmolaridade e azotémia pré renal.

A terapêutica assenta na reposição de fluidos e electrólitos e na insulino-terapia para diminuir a glicémia.

Hipoglicémia

Pode ocorrer como conseqüência da insulino-terapia intensiva ou da administração de antidiabéticos orais, devendo o seu risco ser sempre ponderado, com o rigor tanto maior quanto mais próximo da euglicémia pretendemos ter o controlo metabólico. É mais frequente em indivíduos sujeitos a insulino-terapia intensiva associado por vezes a atrasos ou falhas nas refeições, a esforços vigorosos ou consumo de álcool.

Clinicamente manifesta-se por hipoglicémia (<60 mg/dl), sintomas adrenérgicos (apreensão, tremores, suores, palpitações), sintomas neuroglicopénicos (fadiga, cefaleias, confusão, coma).

Também aqui a educação do doente diabético se reveste de grande importância, nomeadamente em relação à auto-monitorização da glicémia e no reconhecer dos sintomas de hipoglicémia.

No indivíduo consciente deve fazer-se a ingestão de hidratos de carbono de absorção rápida (dois ou três pacotes

de açúcar); se o indivíduo estiver inconsciente administrar 1 mg de glucagon i.m. ou s.c..

Nas hipoglicémias por antidiabéticos orais o doente deve ser cuidadosamente monitorizado nas 24-48 horas seguintes de modo a evitar recorrências, sendo aconselhável a perfusão de soros dextrosados hipertónicos.

Complicações crónicas da Diabetes

Nefropatia Diabética

Mecanismos fisiopatológicos

Devido a um conjunto de alterações metabólicas decorrentes da hiperglicémia, vão formar-se uma série de substâncias anormais, como sejam proteínas glicosiladas e produtos da via do sorbitol, que se vão depositar no rim, dando assim origem a alterações estruturais da barreira de filtração glomerular às quais se associam alterações enzimáticas da membrana basal. Ainda como consequência da hiperglicémia vai dar-se uma expansão do volume plasmático, o que condiciona um aumento do fluxo e da pressão nos capilares renais, levando a um aumento do filtrado glomerular.

Há alguns autores que admitem também a possibilidade de nos indivíduos diabéticos que desenvolvem nefropatia, existir alguma susceptibilidade genética para o desenvolvimento desta complicação; isto explicaria o facto de nem todos os diabéticos, em estadios evolutivos semelhantes desenvolverem nefropatia³¹.

Na diabetes tipo 2, alguns estudos apontam factores que poderiam estar associados ao aparecimento de nefropatia^{32,33}: obesidade, HTA, hipertrigliceridemia, diminuição das HDL, aumento da actividade do contra transporte de Na-Li no eritrócito.

Estadios de evolução da nefropatia diabética

Estadio 1: Hipertrofia / hiperfunção (hiperfiltração glomerular generalizada): reversível com a correcção da glicémia; valores normais de pressão arterial (PA); não há alterações da MB ou do mesângio;

Estadio 2: Início das lesões estruturais glomerulares: expansão mesangial; espessamento da MB; excreção urinária de albumina (< 20 mg/min); PA normal;

Estadio 3: Nefropatia diabética incipiente: microalbuminúria persistente: 30-300 mg/24 h (20-200 mg/min); valores de PA começam a estar elevados; diminuição da taxa de filtração glomerular; início do encerramento ou exclusão glomerular;

Estadio 4: Macroproteinúria (> 300 mg/24 h): franca expansão mesangial; exclusão glomerular progressiva; proteinúria > 3g/l (síndrome nefrótico); HTA dificilmente controlável;

Tendo em conta a evolução da nefropatia diabética, pode tentar-se a sua prevenção a vários níveis²⁹.

Prevenção primária: assenta na identificação de indivíduos susceptíveis, de modo a iniciar uma intervenção mais precoce e agressiva, impedindo assim as alterações funcionais e morfológicas. Conseguir este objectivo torna-

se uma tarefa difícil, uma vez que as alterações metabólicas da diabetes não explicam só por si o aparecimento e o desenvolvimento da nefropatia diabética. Há também que entrar em conta com factores genéticos e ambientais.

Prevenção secundária: actua ao nível da proteinúria tendo o objectivo de se evitar o aparecimento desta, sendo de extrema importância o controle da tensão arterial, utilizando-se para este efeito e como fármacos de 1ª linha os IECA. Outros locais de actuação poderão ser a via dos poliois com inibidores da aldose reductase (tolrestat) e através da utilização de inibidores da formação de produtos finais da glicosilação não enzimática de proteínas (aminoguanidina).

Prevenção terciária: tem por finalidade impedir ou retardar a progressão da nefropatia diabética estabelecida para insuficiência renal (no mínimo 10 anos). Com o aparecimento de proteinúria, a perda da função renal evolui em velocidade variável, com cerca de 50 % dos casos a necessitarem de substituição renal ao fim de 7 anos.

A actuação para a modificação desta evolução natural assenta em 3 linhas fundamentais:

1. tentar obter normoglicémia;

2. tratamento antihipertensor (iniciado precocemente no curso da nefropatia diabética retarda o aparecimento de insuficiência renal):

a) medidas gerais (dieta, exercício físico regular);

b) IECA: diminuem a pressão intraglomerular e têm efeito anti proteinúrico. Actualmente preconiza-se a administração de IECA mesmo em indivíduos normotensos, já que estes melhoram as capacidades selectivas da barreira glomerular (diminuem a subpopulação de poros de maiores dimensões);

c) antagonistas dos canais de cálcio pela sua acção anti-aterogénica e por terem uma acção favorável ao nível da circulação periférica;

3. diminuir a ingestão proteica com o objectivo de diminuir os sinais e sintomas urémicos e pela acção poupadora dos nefrónios ainda não atingidos.

Em conclusão:

1) Doente normoalbuminúrico (TEUA* < 20 mg/min ou 30 mg/24 h)

Hemoglobina glicosilada < 7,5%: manter controlo metabólico; vigilância periódica;

Hemoglobina glicosilada > 7,5%: tentar por todas as formas a optimização do controlo glicémico; HTA detectada e corrigida;

2) Doente microalbuminúrico (TEUA 20-200 mg/min ou 30-300 mg/24 h)

Hemoglobina glicosilada < 7,5%: risco de nefropatia diabética: 80% ao fim de 10 anos; terapêutica anti hipertensora utilizando associações (mesmo em normotensos); restrição proteica; rastreio de outras complicações;

Hemoglobina glicosilada > 7,5%: ainda reversível com controlo glicémico; medidas terapêuticas como na fase

- b) complicações vasculares da hiperglicémia: aterosclerose dos vasos epineurais; oclusão microvascular;
- c) auto imunidade; álcool e tabaco; hiperglicémia;

Neuropatia periférica:

Apresenta normalmente um envolvimento bilateral, simétrico, predominantemente sensorial e com duas queixas predominantes: dor de intensidade variável, frequentemente com exacerbação nocturna (muitas vezes o doente refere não aguentar o toque dos lençóis no corpo) e parestesias.

Há também alterações da sensibilidade vibratória e ausência de reflexos patelares e aquilianos.

Uma outra manifestação de neuropatia diabética é a amiotrofia diabética, caracterizada por fraqueza e atrofia musculares progressivas acompanhadas de dor intensa. Atinge particularmente os músculos da cintura pélvica e coxa, com distribuição assimétrica; aparece também por vezes atrofia das eminências tenar e hipotenar, radiculite e alterações sensoriais, nomeadamente perda da sensibilidade à dor, o que condiciona por vezes ao sofrimento de queimaduras graves.

Neuropatia visceral: apresenta múltiplas manifestações entre as quais se referem: paralisias dos músculos extra oculares (III, IV e VI pares cranianos); alterações pupilares (pupilas irregulares, anisocóricas, pouco reactivas); gastroparésia; enteropatia diabética: (é caracterizada pela associação de diarreia diabética, síndrome de mal absorção e diarreia pancreática).

A sua presença é sugerida pelo aparecimento de episódios intermitentes de diarreia com remissões espontâneas e incontinência fecal nocturna, ausência de alterações do pâncreas exócrino; o RX simples do abdomen revela um padrão de alterações da mobilidade do intestino delgado, tudo isto associado à presença de outras manifestações de neuropatia diabética.

Bexiga neurogénica: de início insidioso, com aumento gradual do intervalo entre micções e evolução desde a necessidade de esforço miccional, hesitação, fraqueza do jacto urinário e sensação de esvaziamento incompleto até ao aparecimento das infecções urinárias de repetição e urgência urinária.

Ejaculação retrograda e impotência.

Artropatia de Charcot: atinge as articulações tarsais e do calcanhar; caracteriza-se pela ausência de sensibilidade à dor. O pé apresenta-se em eversão e rotação externa com achatamento do arco longitudinal. Este conjunto de alterações, associado a uma mobilidade conservada, favorece o aparecimento de úlceras indolores. Não há alterações a nível vascular. Para o aparecimento desta situação contribuem a conservação da função motora, a exposição a traumatismos repetidos e a cronicidade do processo.

Úlcera neuropática: resulta do stress de caminhar sobre um pé com diminuição do fornecimento nervoso, nomeadamente com perda marcada da sensibilidade nociceptiva e térmica; manifesta-se habitualmente por ausência de reflexos aquilianos, fraqueza e atrofia muscular

e úlcera não dolorosa normalmente associada a uma calosidade.

Neuropatia do SNA (hipotensão ortostática por alterações dos barorreceptores, hiperglicémias assintomáticas).

***Doença Cardiovascular e Diabetes*³⁶⁻³⁹**

Além da diabetes só por si constituir um factor de risco para a doença cardiovascular, outros factores estão envolvidos na fisiopatologia desta complicação^{37,38}:

alterações lipídicas; hiperinsulinémia, actuando como factor promotor da aterogénese e trombogénese; hiperglicémia; alterações da função plaquetar; diátese trombótica (alterações da coagulação, fibrinólise e função endotelial); aumento do tónus simpático (taquicardia e vasoconstrição das coronárias); diminuição da libertação de óxido nítrico pelo endotélio; diminuição da percepção da dor isquémica; stress oxidativo provocado pela hiperglicémia.

Algumas das manifestações mais comuns de doença cardiovascular diabética são a cardiopatia isquémica, a cardiomiopatia diabética com hipertrofia muscular devido a espessamento da membrana basal dos capilares, proliferação da íntima das pequenas arteríolas do miocárdio, microaneurismas capilares, fibrose miocárdica focal e acumulação de glicoproteínas e colagénio no interstício.

Há também doença microvascular devida à vasoconstrição focal de pequenas arteríolas condicionada pelo aumento da sensibilidade às catecolaminas e alterações da função cardíaca.

Em relação à diabetes tipo 2, algumas investigações têm apontado para a possibilidade deste tipo de diabetes partilhar com a doença cardiovascular os mesmos antecedentes genéticos e ambientais. Eis uma das hipóteses consideradas:

Segundo esta teoria³⁶, deficiências nutricionais durante a vida intra uterina e nos primeiros anos de vida condicionariam, por um lado o desenvolvimento inadequado dos ilhéus pancreáticos por falta de estimulação, e por outro um síndrome de resistência à insulina (Síndrome X) caracterizado por resistência à insulina, hiperinsulinismo, dislipidémia (diminuição de HDL e aumento dos triglicérides e LDL) e HTA que em conjunto levariam ao aparecimento de diabetes tipo 2 e doença cardiovascular.

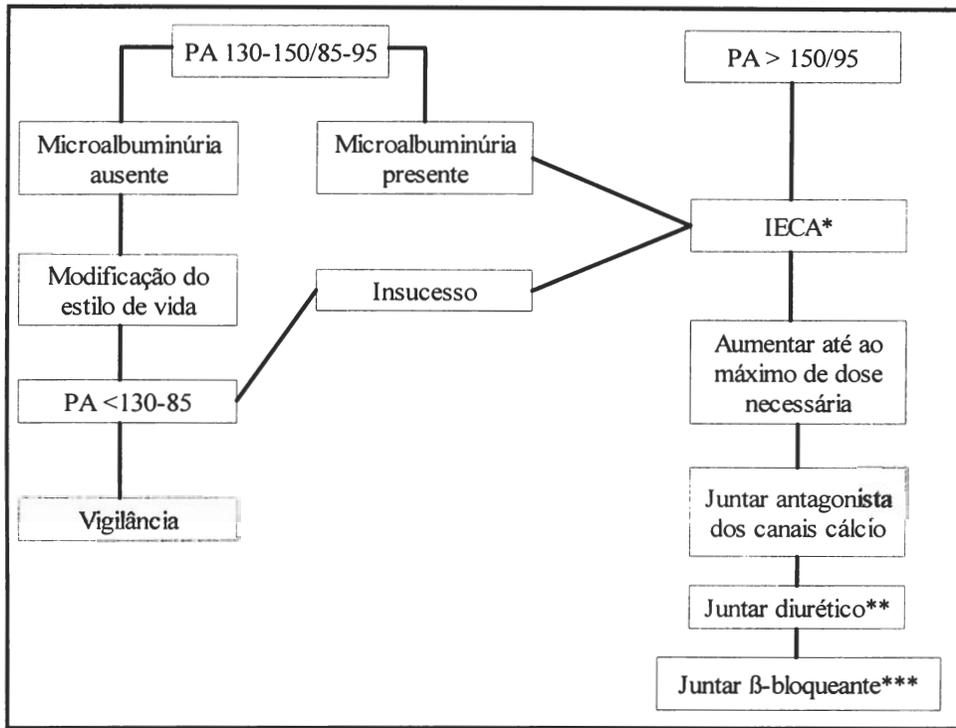
Ao admitir esta hipótese, e considerando a insulina como factor promotor de doença cardiovascular, será então questionável a insulino-terapia no diabético tipo 2, já que devido à resistência à insulina nestes doentes, são necessárias grandes doses de insulina para obter valores glicémicos normais.

Uma das soluções utilizadas em diabéticos que não conseguem obter controlo glicémico com os ADO, é a associação de insulino-terapia com ADO permitindo assim a redução das doses de ambos os fármacos.

***Diabetes, cardiopatia e HTA*³⁸**

Associado aos mecanismos atrás descritos o diabético sofre frequentemente de HTA, aumentando não só o risco de doença cardiovascular, mas também influenciando

Figura 6



Terapêutica da HTA na Diabetes tipo 1³⁸

*Seguir passo seguinte se: possibilidade de estenose da artéria renal, hipercalemiã, insuficiência renal avançada ou gravidez em vista.

Se a dose máxima não for tolerada, usar a dose mínima e adicionar passo seguinte.

**Usar a hidroclorotiazida em baixas doses ou furosemida quando a creatinina sérica for superior a 2 mg/dl ou quando existir síndrome nefrótica. Se houver dislipidemia pode usar-se indapamida.

***Não usar em doentes com hipotensão ortostática ou neuropatia severa do SNA.

negativamente o prognóstico e evolução de outras complicações (retinopatia, nefropatia).

Apresentamos nas Fig. 6 e 7 dois esquemas terapêuticos para a hipertensão arterial na diabetes tipo 1 e tipo 2.

Diabetes gestacional⁴¹

Durante a gravidez dão-se uma série de alterações hormonais que condicionam alterações significativas do metabolismo da glicose. Assim na primeira metade de gravidez (até às 20 semanas) há uma fase anabólica condicionada pelos estrogêneos e pela progesterona: há um aumento ligeiro da secreção e da sensibilidade à insulina o que resulta numa diminuição da glicemia basal e no aumento das reservas hepáticas de glicogénio.

A segunda metade da gravidez corresponde a uma fase catabólica caracterizada pelo hiperinsulinismo e pela insulino resistência. Nesta fase por actuação conjunta da progesterona, lactogénio placentar e da prolactina há um aumento da glicemia basal, diminuição das reservas hepáticas de glicogénio e diminuição da tolerância à glicose.

É importante saber se a mulher já era diabética antes de

engravidar ou se a diabetes surgiu durante o decorrer da gravidez. Isto é importante em relação à mulher que já é diabética antes de engravidar, já que a euglicémia no momento da concepção é um importante factor preventivo de complicações, sendo de extrema importância o planeamento familiar para estas mulheres.

Rastreio da diabetes gestacional

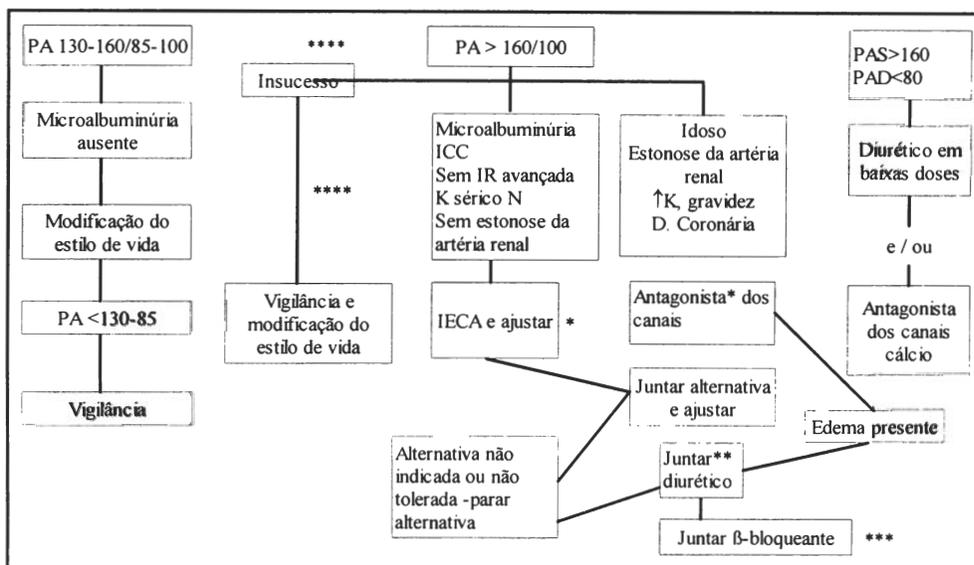
Este é feito através da quantificação do risco diabético, avaliando-se a presença de um grupo de parâmetros, sendo apenas necessário a presença de um deles para que se considere haver risco de diabetes gestacional: presença de glicosúria, história familiar de diabetes, diabetes gestacional anterior, obesidade, idade materna > 30 anos, história anterior de nados mortos ou de abortos de repetição, presença de malformações congénitas em gravidez anterior, recém nascido > 4 Kg, hidrâmnios.

O rastreio pode ser feito segundo o seguinte esquema apresentado na Fig. 8:

Apresentamos em seguida algumas das complicações mais frequentes de Diabetes na gravidez.

Complicações maternas: retinopatia, nefropatia e HTA,

Figura 7



Terapêutica da HTA na Diabetes tipo 2³⁸

ICC: insuficiência cardíaca congestiva;

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica;

K: potássio; N: normal;

*Se aparecerem efeitos secundários, avançar para o passo seguinte;

Se aparecerem efeitos secundários com a dose máxima, diminuir a dose e juntar o passo seguinte;

**Usar hidroclorotiazida em baixa dose. Usar furosemida quando a creatinina sérica for > 2 mg / dl ou se existir síndrome nefrótica: Se houver dislipidémia, usar indapamida;

***Não usar em pacientes com hipotensão ortostática ou com neuropatia severa do SNA.

****Avaliação clínica.

neuropatia, cardiopatia.

Complicações obstétricas: Abortos espontâneos, Parto prematuro, ruptura precoce de membranas, Hidrâmnios, HTA, Infecções, Macrosomia fetal (distocia de ombros).

Complicações fetais: aumento da taxa de malformações congénitas.

Complicações neonatais: asfixia neonatal, traumatismo obstétrico, malformações congénitas, síndrome de dificuldade respiratória, hipoglicémia neonatal, policitémia, macrosomia.

Pé diabético⁴²

O seu aparecimento resulta do efeito de duas das complicações da diabetes: a macroangiopatia e a neuropatia. Assim, o pé neuropático caracteriza-se pelo aparecimento de úlceras não dolorosas, de difícil tratamento, normalmente num pé com calosidades e sem alterações a nível vascular (temperatura e pulso mantidos). As úlceras situam-se normalmente em zonas de pressão e devem o seu aparecimento ao facto do doente perder a sensibilidade, nomeadamente a sensibilidade proprioceptiva, o que faz com que a distribuição de carga sobre o pé seja feita de forma incorrecta.

A úlcera de origem vascular surge num contexto de isquémia, com diminuição do aporte de oxigénio, associada

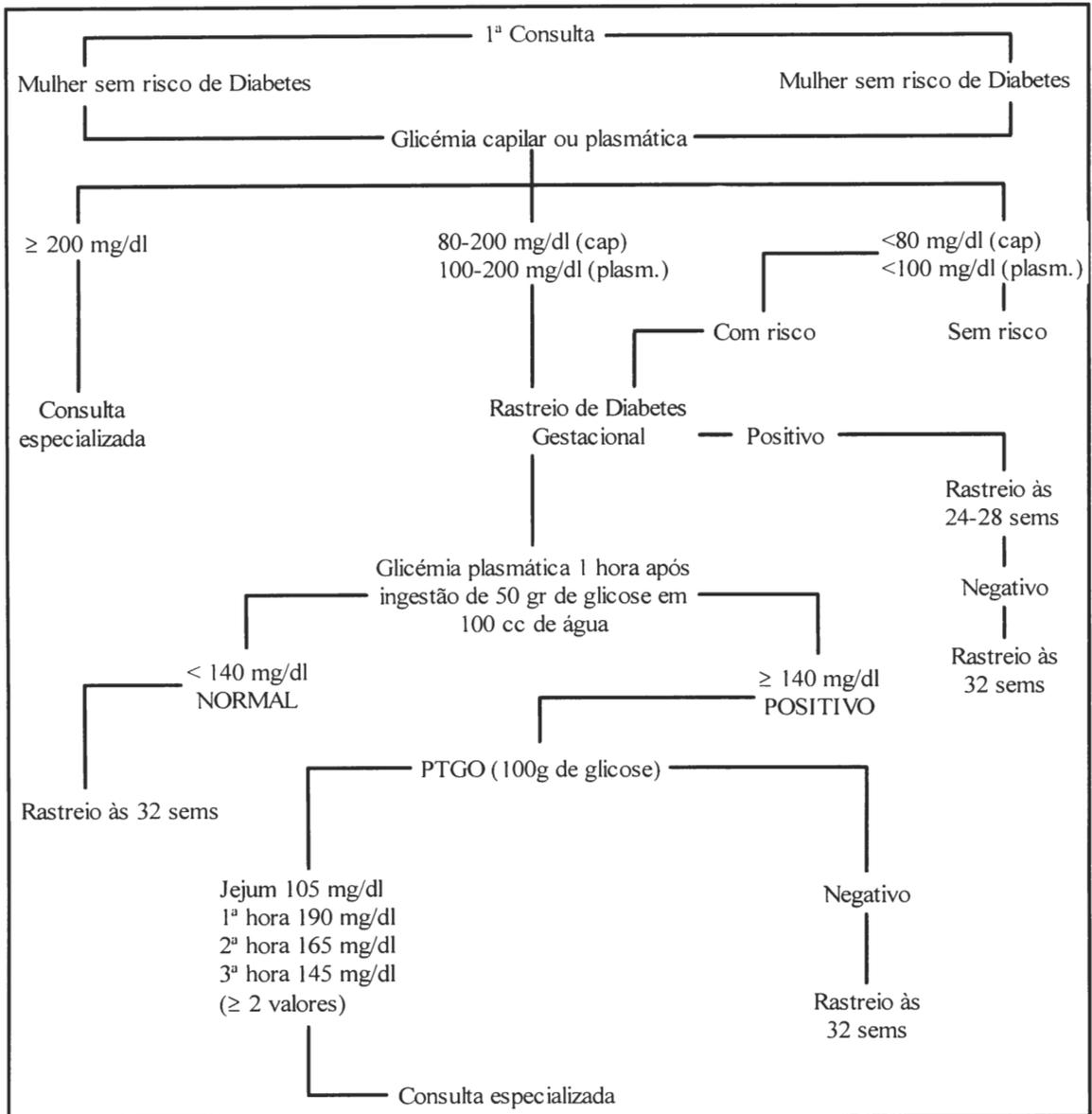
a uma diminuição da função depuradora do sangue, que complica muitas vezes estas lesões com infecção.

Se deixadas evoluir estas lesões progridem para a perda total de vitalidade do tecido, a gangrena, acarretando frequentemente à necessidade de amputações de membros.

Para além do controlo glicémico, é importante que o diabético vigie cuidadosamente o estado dos seus pés e mantenha com eles cuidados de higiene escrupulosos:

- 1 mesmo uma pequena infecção do pé pode ser desastrosa para o diabético, pelo que ao menor sinal de alarme deve consultar o médico;
- 2 lavar os pés todos os dias e secá-los cuidadosamente, especialmente entre os dedos;
- 3 inspecção cuidadosa e diária dos pés;
- 4 evitar o uso de botijas e aquecimentos;
- 5 não expôr os pés a temperaturas extremas: experimentar a água do banho, não andar descalço na praia,...
- 6 exame cuidadoso e diário dos sapatos;
- 7 mudar de meias todos os dias;
- 8 utilizar sapatos confortáveis e bem adaptados aos pés;
- 9 não utilizar indiscriminadamente anti sépticos ou outros produtos químicos nos pés;
- 10 cortar as unhas cuidadosamente;
11. não fumar;

Figura 8

Rastreio da Diabetes Gestacional⁴¹

Infecções⁴³

No início do século muitos diabéticos morriam devido a situações de infecção. Com a introdução da insulina este panorama modificou-se substancialmente, não deixando no entanto a infecção de constituir um problema importante no diabético.

As infecções no diabético além de serem mais frequentes, são também mais graves e de manuseamento terapêutico complicado. Vários são os factores que contribuem para esta situação: susceptibilidade genética à infecção; alterações nos mecanismos de defesa celulares e humorais

(alterações da quimiotaxia, da fagocitose dos PMN e alterações metabólicas dos linfócitos T); factores locais: baixo aporte sanguíneo, lesões nervosas, alterações do metabolismo associadas com a diabetes.

Um ponto importante a ter em conta é que a prevalência de infecção correlaciona-se positivamente com os valores de glicémia, já que níveis elevados desta parecem estar directamente implicados nas alterações verificadas ao nível dos mecanismos de defesa; neste contexto a OMS classifica actualmente a diabetes como uma forma de imunodeficiência secundária:

Entre as infecções mais frequentes no diabético contam-

se: infecção urinária, infecções estafilocócicas recorrentes, epidermofitose, úlceras tróficas e gangrena, papilite necrozante do rim, septicémia, infecções gasosas não clostrídicas, mucormicose.

Para tentar melhorar este problema do diabético é

importante a prevenção. Esta deve assentar principalmente no controlo glicémico e em medidas de correcção em relação aos factores locais. As infecções que aparecerem devem ser tratadas agressivamente com antibioterapia sempre que possível guiada por TSA.

Bibliografia

1. Direcção Geral de Saúde. Programa de Controlo da Diabetes Mellitus. Lisboa: 1995.
2. Akazawa Y. WHO Collaborating Centre for Diabetes Treatment and Education. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;24(Suppl):331-333.
3. Attali JR. DiabCare tools for the control of permanent improvement of the quality of care in diabetes. *Diabetes Metab* 1993;19(5 Suppl):533-537.
4. The Successes And Challenges Of Diabetes Care. Special Report. *Jornais Ibéria*. 1997.
5. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-1057.
6. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD et al. *Harrison's - Principles of Internal Medicine*. New York. McGraw-Hill 1994.
7. The Expert Committee On The Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*:20:7:1183.
8. Laine C, Caro JF. Preventing Complications in Diabetes Mellitus: the role of the primary care physician. *Med Clin N Am* 1996;80:2:457-474.
9. Falcão MJ et al. Epidemiologia da diabetes: prevalência e incidência das suas complicações numa coorte de diabéticos portugueses: fase I - estudo transversal 1993. *Médicos Sentinela. Direcção Regional de Saúde Lisboa*. 1994:81.
10. Knowler WC. Screening for NIDDM: opportunities for detection, treatment and prevention. *Diabetes Care* 1994;17:445-450.
11. Atkinson MA, MacLaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes. *N Engl J Med* 1994;331:1428-1436.
12. Baekkeskov S, Nelsen JH, Marner B, Bilde T, Ludvigsson J, et al. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children with immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 1982;298:167-169.
13. Atkinson MA, MacLaren NK, Riley WJ, Winter WE, et al. Are insulin autoantibodies markers for insulin dependent mellitus? *Diabetes* 1986;35:894-898.
14. Kaufman D, Erlander M, Clare-Salzler M, et al. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent mellitus. *J Clin Invest* 1992;89:293-292.
15. Christie MR, Tun RY, Loss S et al. Antibodies to GAD and tryptic fragments of islet 64K antigen as distinct markers for development of IDDM: studies with identical twins. *Diabetes* 1992;41:782-787.
16. Schott M, Schatz D, Atkinson MA et al. GAD65 autoantibodies increase predictability but not the sensitivity of islet cell and insulin autoantibodies for developing insulin dependent diabetes mellitus. *J Autoimmunity* 1994;7:865-872.
17. Schmidt RS, Colman PG, Harrison LC. Do glutamic acid decarboxylase antibodies improve the prediction of IDDM in first degree relatives at risk for IDDM? *J Autoimmunity* 1994;7:873-879.
18. Myers MA, Rabin DU, Rowley MJ. Pancreatic islet cell cytoplasmic antibody in diabetes is represented by antibodies to islet cell antigen 512 and glutamic acid decarboxylase. *Diabetes* 1995;44:1290-1295.
19. Lans MS, Wasserfall C, Maclaren NK et al. IA-2, a transmembrane protein of the protein tyrosine phosphatase family, is a major autoantigen in insulin dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:6367-6370.
20. Lu J, Li Q, Xie H, Chen Z, et al. Identification of a second transmembrane protein tyrosine phosphatase, IA-2b, as an autoantigen in insulin dependent diabetes mellitus: precursor of the 37-KDa tryptic fragment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2307-2311.
21. Cantor AB, Krischer JP, Lutherson DD et al. Age and family relationship accentuate the risk of IDDM in relatives of patients with insulin dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3739-3743.
22. Timsit J, Boitard C, Bach JF. Immunothérapie du diabète de type 1. *Rev Prat* 1992;42(9):1075-1079.
23. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
24. Sandeep V, Timothy PH, Rodney AH. Estimated Benefits of Glycemic Control in Microvascular Complications in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 1997;127:788-795.
25. Mangendrie D, Allanic H. Dépilage et Prévention du diabète de type 1. *Rev Prat* 1992;42(9):1080-1083.
26. Selam JL, Slama GL. L'administration de l'insuline dans le diabète de type 1. *Rev Prat* 1992;42(9):1094-1098.
27. Hollander P. Esquemas de insulino terapia intensiva: deverão usar-se em todos os doentes com diabetes tipo 1? *Postgraduate Medicine* 1995;4(2):7-14.
28. Larsen JL, Duckworth WC, Stratta RJ. Transplante de pâncreas na diabetes tipo 1: serão os benefícios superiores aos riscos? *Postgraduate Medicine* 1995;4(2):28-32.
29. Fish LH. Cetoacidose diabética: estratégias terapêuticas para evitar complicações. *Postgraduate Medicine* 1995;4(2):16-23.
30. Halimi S. Éducation diabétique. *Rev Prat* 1992;42(9):1116-1124.
31. BRAGA DC: Nefropatia Diabética: história natural e atitudes preventivas. *Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição* 1993;2(1):73-78.
32. Herman WH, Pprior DE, Yassine MD et al. Nephropathy in NIDDM is associated with cellular markers for hypertension. *Diabetes Care* 1993;16(5):815-818.
33. Jordão A, Duarte RS, Caldeira J. Nefropatia diabética e hipertensão arterial. *Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição* 1993;80(2):457-474.
34. Cunha JG. História natural da retinopatia diabética. *Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição* 1993;2(1):73-78.
35. Medina JL. Neuropatia diabética: epidemiologia, factores de risco, etiopatogenia. *Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição* 1993;2(1):87-89.
36. Ellenberg M, Rifkin H. *Diabetes Mellitus: theory and practice*
37. Savage PJ. Cardiovascular complications of Diabetes Mellitus: what we know and what we need to know about their prevention. *Ann Intern Med* 1996;124:123-126.
38. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Diabetes Mellitus, Hypertension and Cardiovascular Disease: which role for oxidative stress? *Metabolism* 1995;(3):363-368.
39. Stern MP. Do non insulin dependent Diabetes Mellitus share common antecedents? *Ann Intern Med* 1996;124:110-116.
40. Fatourech V, Kennedy FD, Rizza Raet al. A Practical Guideline for Management of Hypertension in Patients with Diabetes. *Mayo Clin Proc* 1996;71:53-58.
41. Mendes LM. *Curso de Obstetrícia*. Livraria Almedina, 1ª edição, 1993.
42. Vinha E, Marques L, Medina JL. Pé Diabético: um exemplo de consulta. *Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição* 1994;3(5):261-263.
43. Pozzili P, Leslie DG. Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. *Diabetic Medicine Dec* 1994;79(2):287-298.