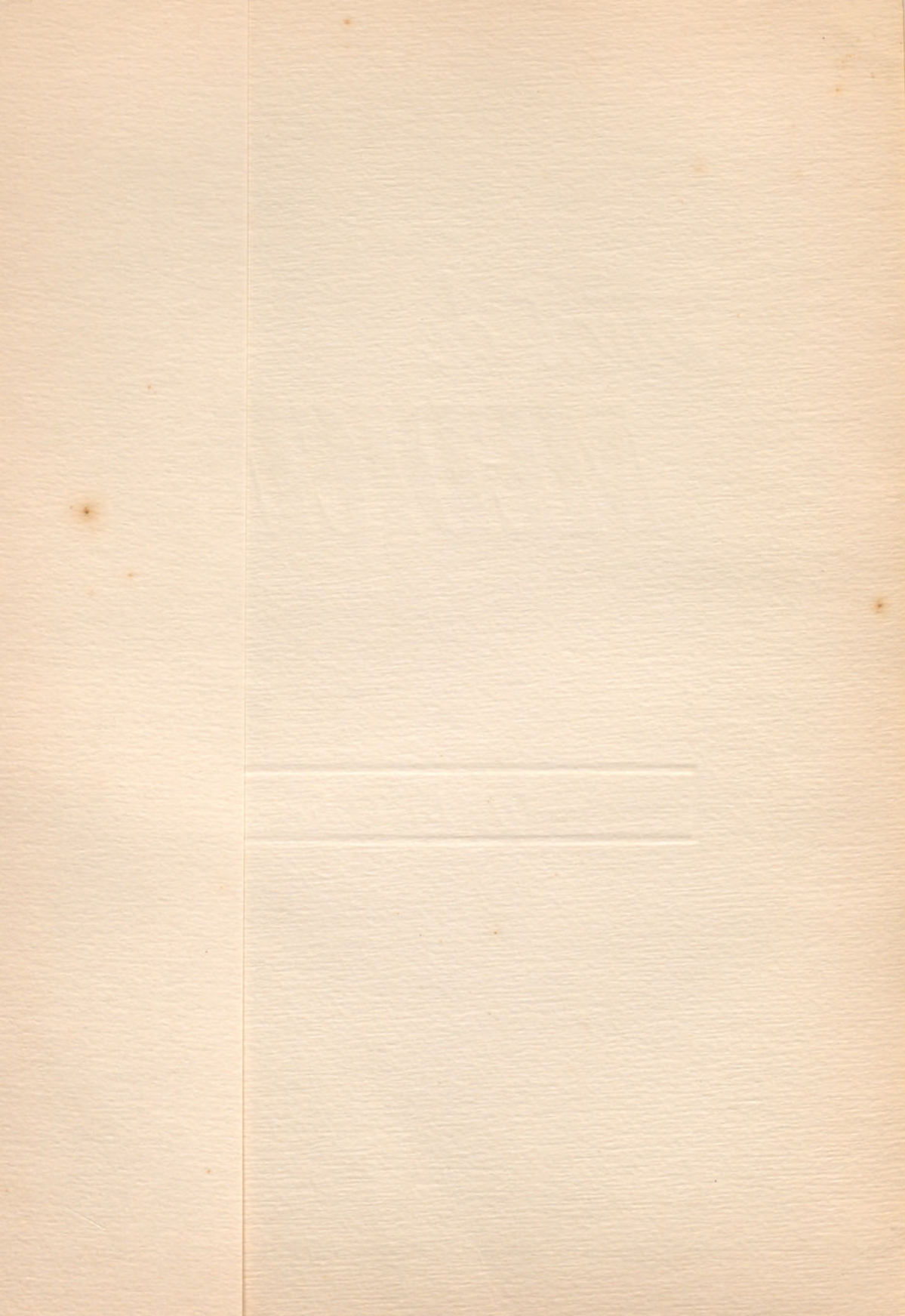


temas de
MEDICINA

— DIABETES —



Journal de
MEDICINA

Volume 100, No. 1

Journal de
MÉDECINE
N° 1, 1973

temas de

MEDICINA

Director: JOSÉ CONDE

Edição e Propriedade:
Laboratórios Atral

Redacção:
Av. Gomes Pereira, 49, 2.º
Lisboa

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL



LABORATÓRIOS ATRAL
HEMÍDIO CARVALHO

Í N D I C E

Apontamentos sobre a diabetes — Dr. Luís Silveira Botelho	7
Lesões das artérias periféricas na diabetes — H. Haimovici	97
Estatística sobre diabetes — A. I. Winegrad	109
Diabetes em Portugal	111
Assistência antidiabética em Portugal — P. E. Lisboa e M. M. de Sá Marques	111
Bibliografia médica portuguesa sobre diabetes	116
Fisiopatologia da diabetes	123
O papel das glândulas endócrinas na diabetes experimental	123
Diabetes e experimentação	126
A cicatrização na diabetes experimental	126
Complicações vasculares da diabetes	128
Microangiopatia diabética	128
Os pequenos vasos na diabetes	131
Complicações renais da diabetes	131
Classificação clínica do síndrome de Kimmelsteel-Wilson	131
Microscopia electrónica dos glomérulos renais na diabetes	132
Complicações oculares da diabetes	133
Diabetes e retinopatia	133
Complicações nervosas da diabetes	134
As neuropatias diabéticas	134
Etiologia e fisiopatologia da neuropatia diabética	136
A velocidade de condução dos troncos nervosos	137
Complicações neurológicas nos diabéticos jovens	137
O líquido céfalo-raquidiano na diabetes	138
Complicações osseas da diabetes	139
As lesões ósseas do pé nos diabéticos	139
Hiperostose craniana do diabético	140
Osteopatias diabéticas	141
Contractura de Dupuytren e diabetes	141

INDICE

Diabetes e outras doenças	142
Diabetes e carcinoma do estômago	142
Diabetes e anemia perniciosa	143
Atonia gástrica diabética	143
Complicações neurológicas e diátese trombofílica no diabético	144
Gota e diabetes	145
Diabetes e gravidez	145
A grávida diabética	145
Gravidez e diabetes	147
Gravidez e diabetes	152
Prova de tolerância para a glicose	153
Insulina	154
Antagonistas da insulina nos doentes diabéticos	154
Reacção anafilática à insulina	155
Insulino-resistência e prednisona	155
Exames e experiências terapêuticas	157
Tratamento oral da diabetes	158
Ortocrésotinato e diabetes	158
Fenformina como adjuvante da terapêutica oral da diabetes	159
Experiência com a fenformina	159
Diabetes e pediatria	160
Acidose diabética em crianças	160
Profilaxia da diabetes	165
Pré-diabetes e prevenção da diabetes	165
Novos métodos para a detecção da pré-diabetes	168
Aspectos Médico-Sociais da diabetes	169
Diabetes e desporto	169

APONTAMENTOS SOBRE A DIABETES

Dr. Luís da Silveira Botelho *

História

Julgamos útil iniciar este trabalho com uma revisão histórica da doença, por nos fornecer elementos para avaliar a complexidade dos problemas diabéticos.

A palavra diabetes é atribuída a Areteo de Capadocia (séc. II) que com esta designação pretendeu dar uma interpretação patogénica da doença, aludindo à água que passa pelo organismo sem se deter.

O papiro de Eberts (1552 a. C.) faz já referência a uma doença caracterizada por intensa poliúria e os escritos clássicos hindus (Susruta) e chineses referem-se à urina-mel, cujo sabor atrai as moscas e os cães.

No século II, Celso assinala que quando a urina se apresenta em quantidade desproporcionada à bebida e sem dor, produz enfraquecimento e põe a vida em perigo; Avicena (980-1037) fala da pneumonia e da tísica e alude à gangrena e impotência dos diabéticos.

Até ao século XVIII não se assinala qualquer progresso no conhecimento da doença.

Thomas Willis (1764) insiste no sabor doce da urina dos diabéticos, conhecimento que caíra no esquecimento; mais tarde Chevreul (1815) descobre ser devido à glicose; Trommer (1841), Heller (1844) e Fehling (1848) idealizam métodos fáceis para investigar o açúcar urinário, que libertam o médico da obrigação penosa de provar a urina.

* Assistente da Faculdade de Medicina de Lisboa

O quadro da doença e das suas complicações é caracterizado através de numerosas publicações: descrevem-se as perturbações visuais: Tavignot; a gangrena: Musset; os transtornos do sistema nervoso: Marechal de Calvi, Rollo as alterações renais: Collin e as complicações sépticas: Halbryn; Kussmaul (1874) descreve a acetonemia dos doentes e Nauny (1906) a acidose.

Com as experiências de Merhing e Minkowsky (1889), extirpação total do pâncreas no cão, ficou demonstrado que a insuficiência do pâncreas produzia a diabetes, confirmando-se a suspeita de alguns clínicos antigos como Cauley (1778), Achard e Lanceroux (1877). Já em 1863 Brunner obtivera uma diabetes experimental no cão por pancreatectomia total mas passou-lhe despercebido o valor da experiência.

Durante séculos a diabetes tinha sido interpretada das maneiras mais diversas: doença dos rins (Celso e Galeno), alteração de todo o organismo (Paracelso), perturbação da digestão (Sydenham), doença do estômago (Rollo), do fígado (Mead), do sangue (Willis), do sistema nervoso (Cullen).

Que a diabetes é devida à supressão da secreção endócrina do pâncreas ficou demonstrado pelos enxertos do pâncreas que preveniam o aparecimento da diabetes se se realizavam antes da extirpação do pâncreas ou a compensação quando se efectuavam depois (Merhing e Hedon).

Estas experiências permitiram definir a diabetes como uma doença pancreática, mas foi Laguésse (1893) que chamou a atenção para os ilhéus pancreáticos descritos anteriormente por Langerhans (1869). Lépine supõe que nestes ilhéus se produz uma substância capaz de regular o metabolismo do açúcar, substância a que Schaffer (1916) dá prematuramente o nome de insulina.

Intensificam-se as investigações para a descoberta da insulina e entre 1900-1920, Scott, Zweller e Gley, fazem tentativas várias, mas apenas conseguem extractos de escassa eficácia, porque os fermentos proteolíticos do pâncreas destroem o princípio insular.

Inspirados em trabalhos de Baron e Laguésse, Banting e Best descobrem a insulina em 1921 (a laqueação do canal pancreático de animais de grande porte é seguida da hipoplasia dos ácinos, ao passo que os ilhéus permanecem intactos). Em Janeiro de 1922, o primeiro diabético, por sinal um médico, é tratado com insulina (que primeiro fora chamada isletina por Banting).

Que a insulina é produzida pelas células pancreáticas demonstram-no dois factores principais: a atrofia do tecido acinoso do pâncreas, por laqueação dos seus canais, não provoca a diabetes; a lesão profunda e atrofia consequente dos ilhéus determina um estado diabético completo, ainda que se conserve em bom estado o tecido acinoso exócrino do pâncreas.

A descoberta da insulina constitui o acontecimento mais notável na história da diabetes e novas aquisições procuram aumentar-lhe as vantagens: Collip conseguiu obter insulina por métodos mais simples (precipitação alcoólica dos fermentos proteolíticos) e interpreta as perturbações atribuídas à acção tóxica da insulina, como reacções de hipoglicemia; Abel (1926) obtém uma insulina cristalizada pura e demonstra que é uma hormona proteica; Hagedorn pela adição de uma proteína e mais tarde de zinco (Scott) descobre a insulina de acção lenta, procurando reproduzir o ritmo fisiológico da secreção pancreática.

Conhecida a intervenção do pâncreas na produção da diabetes e obtida a insulina acreditou-se que a patogenia da doença estava esclarecida.

Mas numerosos trabalhos vieram revelar o papel fundamental do fígado e a função reguladora de outras glândulas endócrinas.

A presença do fígado é indispensável para que se produza a diabetes por acção de qualquer factor diabetogénico, mesmo a pancreatectomia, mas também necessário para se manter a diabetes, pois a hepatectomia produz a descida de glicemias diabéticas elevadas até níveis hipoglicémicos mortais (Mann).

Embora conhecida a existência frequente de diabetes na acromegalia, só com os trabalhos de Houssay ficou demonstrado o papel do lobo anterior da hipófise como factor diabetogénico. Primeiro comprovou-se que os animais hipofisectomizados se tornavam muito sensíveis à insulina (Houssay e Magenta 1924, 1929), depois que a hipofisectomia determina uma melhoria no animal diabético (Houssay e Biasotti, 1930). A injeção de extractos do lobo anterior da hipófise determina hiperglicemia transitória (Houssay e Potick, 1932), que pode tornar-se permanente pelo enxerto da adenohipófise (Young, 1937). Destas experiências nasceram os conceitos da diabetes hipofisária (é a diabetes que se observa enquanto se injecta o extracto do lobo anterior da hipófise e desaparece rapidamente quando se interrompe o tratamento), e a diabetes meta-hipofisária (é uma diabetes pancreática por insuficiência dos ilhéus de Langerhans que foi provocada pelo

extracto hipofisário mas não regressa quando se interrompe a administração dos extractos).

O papel da suprarrenal também foi evidenciado: a adrenalectomia determina uma melhoria no animal diabético (Long e Lukens) e a diabetes complica grande percentagem de casos de hipercorticalismo. A introdução das hormonas corticais e do ACTH em terapêutica aumenta o interesse prático da diabetes suprarrenal (diabetes esteróide) que só aparece em indivíduos predispostos e, geralmente, desaparece quando a medicação é interrompida.

Também os trabalhos de Houssay (1943-1944) demonstraram que a tiroideia possui uma acção diabetogénica, ainda que pouco intensa.

O papel do factor hiperglicémico do pâncreas (glucagon) segregado pelas células alfa do pâncreas, ao passo que a insulina é segregada pelas células beta (Best) não pode ser ainda apreciado definitivamente, para Pincus modificaria a reacção dos indivíduos à insulina.

Três apontamentos ainda, antes de focar aspectos terapêuticos: em 1937 Kimelstiel e Wilson descrevem a nefropatia diabética; em 1944 Dun descobre que a aloxana, derivado do ácido úrico é um tóxico pancreático susceptível de provocar a diabetes (diabetes aloxânica), descoberta que veio pôr nas mãos dos investigadores um método fácil de provocar a diabetes; Mirsky (1956) atribui à insulinase papel de relevo no desencadear da diabetes.

O tratamento da diabetes até ao século XIX, empírico por excelência, não tem história. Bouchard é considerado o primeiro diabetologista, é quem dita as normas de redução alimentar do diabético (1871), mas na década que precedeu a descoberta da insulina imperavam os conceitos de Allen (1913) da tolerância aos hidratos de carbono intercalados com os jejuns.

A era insulínica gradualmente foi libertando os doentes da restrição alimentar tão severa. Mas não totalmente; ao lado de diabetólogos ortodoxos (Joslin e Lawrence) que impõem uma dieta rígida para compensar a diabetes e evitar-lhes as complicações, outros, heréticos (Tolstoi e Dolger) defendem um regime livre sem restrições hidrocarbonadas, sempre associado à insulina.

Pode dizer-se que até 1956 o tratamento da diabetes foi orientado por estes dois critérios e pelo aperfeiçoamento progressivo de preparados insulínicos.

Nesta data inicia-se a grande revolução com a descoberta de medicamentos com acção hipoglicémizante, administrados por via oral. Já em 1942 Janbon notara um síndrome hipoglicémico em doentes

de febre tifóide tratados com uma nova sulfamida; Loubatières estudou especialmente o facto e relacionou a actividade hipoglicemizante do produto com a cadeia lateral fixada sobre o núcleo, no tiadiazol. Em 1956, os autores alemães Frank e Fuchs introduziram na terapêutica da diabetes as sulfamidas com acção hipoglicemizante. De então para cá aparecem constantemente novos produtos a reclamar maior eficácia e menos acções secundárias.

É certo que a medicação oral da diabetes, o grande anseio dos doentes desde todos os tempos, tem contribuído para melhor compensar muitos doentes mas é preciso reconhecer que não favorece a disciplina do diabético.

Definição da Diabetes

A diabetes é um síndrome clínico, de carácter crónico, cuja base fisiopatológica reside numa hipofunção absoluta ou relativa dos ilhéus de Langerhans.

O conceito unitário da doença, momentaneamente abalado com os trabalhos de Houssay, restabeleceu-se posteriormente ao verificar-se que a diabetes mellitus é sempre uma situação de insulino-deficiência: umas vezes, a alteração é inicialmente pancreática, outras vezes, é a consequência de alterações funcionais de outros órgãos.

A insuficiência de insulina para cobrir as necessidades do organismo determina perturbações profundas do metabolismo dos hidratos de carbono, que, por sua vez, acarretam alterações no metabolismo das gorduras, proteínas e electrólitos podendo, em casos extremos, levar ao coma e à morte.

Para compreendermos os mecanismos fisiopatológicos que levam à diabetes é necessário focar os pontos mais importantes do metabolismo hidrocarbonado e das influências neuro-hormonais a que está sujeito.

Metabolismo dos hidratos de carbono

O organismo precisa de hidratos de carbono como fonte de energia para as suas necessidades energéticas, visto que todos os músculos — liso, estriado, cardíaco — utilizam os carbo-hidratos como material de combustão.

Os hidratos de carbono representam pois, o combustível activo do corpo e como são armazenados em quantidade limitada (3% da

quantidade total de hidratos de carbono utilizados diariamente) têm de ser constantemente ingeridos com a alimentação.

Todos os hidratos de carbono alimentares por mecanismos enzimáticos digestivos (ptialina, suco pancreático, suco entérico) são reduzidos a uma mistura de hexoses e absorvidos pela mucosa intestinal (as celulosas e as hemicelulosas não se digerem).

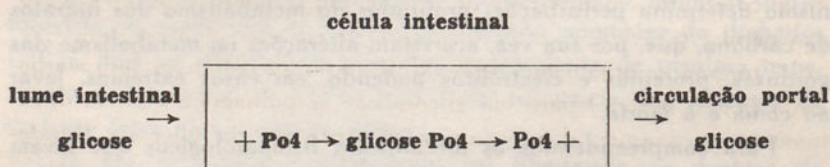
Esta absorção é uma função confinada, principalmente, ao intestino delgado e depende de vários factores:

1 — Da quantidade do açúcar — mecanismo inespecífico, vago-roso, baseado em princípios osmóticos, relacionados com a concentração do respectivo açúcar no lume intestinal;

2 — Da qualidade do açúcar — a glicose absorve-se mais rapidamente do que os outros glúcidos simples.

3 — fosforilização, mecanismo específico, muito rápido, que representa um transporte activo da glicose através a mucosa intestinal.

A fosforilização consiste na copulação do açúcar com uma molécula de ácido fosfórico, formando-se esteres hexafosfóricos sob a acção de fermentos fosforilizantes (fosforilase). Sob esta forma o açúcar é transportado ao pólo da célula em contacto com a circulação onde é libertado por acção de uma fosfatase e depois transportado ao fígado através da circulação portal.



O córtex suprarrenal influencia a fosforilização, ao passo que a acção da hipófise se faz, indirectamente, por intermédio da hormona tireotrófica e do ACTH.

O papel do fígado no metabolismo hidrocarbonado é fundamental e exerce-se através da sua função glicogénica que compreende 2 fases:

1 — Formação e armazenamento do glicogénio.

As hexoses chegadas ao fígado são convertidas em glicose-fosfato e armazenadas sob a forma de glicogénio, embora parte se degrade para fornecer a energia necessária ao funcionamento hepático.

A glicogénese consiste na polimerização dos monossacáridos para formar glicogénio; todos os monossacáridos formam glicogénio, embora em diferentes proporções e rapidez: mais rápido a levulose, depois a glicose e a seguir a galactose.

O glicogénio que também pode originar-se a partir de princípios intermediários do metabolismo (ácido pirúvico, ácido acético) armazena-se no fígado (glicogenopexia) donde é cedido consoante as necessidades do organismo. Existe uma estreita relação entre os hidratos de carbono ingeridos e o glicogénio hepático: menor ingestão de hidratos de carbono, menor reserva hepática de glicogénio.

Uma pequena fracção (1/7) do glicogénio hepático deriva das proteínas (aminoácidos glicofrmadores ou glicoplásticos) e gorduras (fracção glicerol e produtos finais do metabolismo dos ácidos gordos de que o mais importante é o acetato activo). A origem extracarbónica do glicogénio constitui a neoglicogénese, que é favorecida pelas hormonas glicocorticóides.

2 — Hidrólise do glicogénio e mobilização do glicogénio.

A cisão do glicogénio (glicogenólise) faz-se mercê duma hidrólise, condicionada por um enzima — a fosfatase — que vai libertar glicose na corrente sanguínea.

A sensibilidade glicogenolítica do fígado difere consoante o nível glicémico; num indivíduo normal de 70 kg de peso, calcula-se em 13 g de glicose-hora a quantidade de açúcar que o fígado verte na circulação geral.

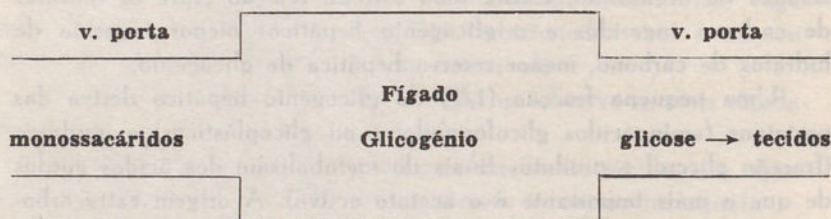
Quando o organismo está em situação de carência hidrocarbonada (jejum por ex.) parte da glicose não se polimeriza e passa directamente ao sangue, dando aumento transitório da glicemia (fundamento das provas de glicemia provocada).

A função glicogénica do fígado representa a disponibilidade de açúcar para todo o organismo (o glicogénio muscular é uma formação local que não se põe à disposição do organismo porque no músculo falta a fosfatase que liberta o glicogénio do ácido fosfórico) ao mesmo tempo que é necessário para que todas as outras funções hepáticas se exerçam (desaminação dos ácidos aminados, corpos cetónicos, função desintoxicante, etc.).

O fígado intervém ainda no metabolismo dos hidratos de carbono por meio de uma insulínase que destrói a insulina: no animal sem pâncreas a insulina é mais eficaz se não passar pelo fígado; a insulino-resistência poderia resultar de um excesso de destruição da insulina pelo fígado.

A libertação da glicose na circulação geral é de extrema importância para manter o nível de glicemia, que, por sua vez, influencia a sensibilidade glicogenolítica do fígado.

Ao passo que ao fígado chegam os hidratos de carbono sob a forma de hexoses apenas se liberta glicose na corrente sanguínea:



A glicose circulante é, metabòlicamente, inerte e só quando se lhe junta o fosfato, já dentro das células, é que se torna activa e metabòlicamente útil.

O tecido muscular representa o exemplo típico do metabolismo periférico do açúcar.

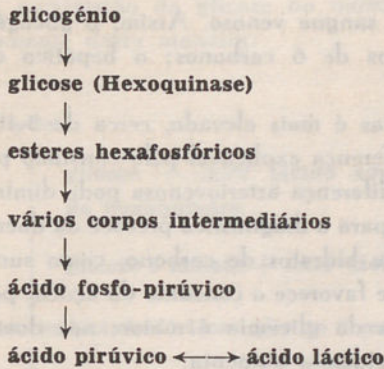
A fase inicial do metabolismo dos glúcidos no músculo consiste na fosforilização, condicionada por uma fosforilase especial — a hexoquinase — que actua sobre compostos de fósforo existentes no músculo (ADT ou ácido adenosinotri-fosfórico, fosfogénio e ácido fosfopirúvico).

Depois da fosforilização a glicose pode seguir 3 vias metabólicas diferentes:

- 1 — Sofrer uma combustão, fornecendo energia;
- 2 — Armazenamento provisório sob a forma de glicogénio;
- 3 — Armazenamento estável, sob a forma de gordura.

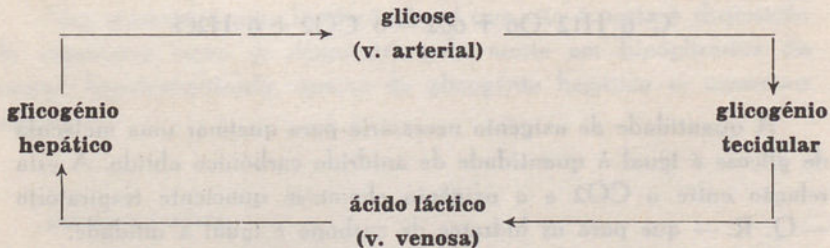
1 — Combustão da glicose

Quando o glicogénio é utilizado no músculo sofre uma transformação que se passa na ausência de oxigénio até à formação de ácido láctico (glicólise ou fase anaeróbia que corresponde à contracção muscular).



o ácido láctico desdobra-se em duas funções:

- a) — Uma queima-se com o concurso do oxigénio e representa já a fase aeróbia da combustão da glicose;
- b) — Outra destina-se à ressíntese do glicogénio, passa-se no fígado e faz-se à custa da energia libertada pela fracção que se queima. Corresponde ao chamado ciclo de Cori, circuito fechado, em que o produto da desintegração da glicose muscular — o ácido láctico — é aproveitado pelo fígado para a ressíntese do glicogénio hepático. Só o ácido pirúvico ou o ácido láctico (formado do ácido quando falta o oxigénio) podem difundir-se fora da célula, circular para o fígado onde são ressintetizados e libertados como glicose (ciclo de Cori).



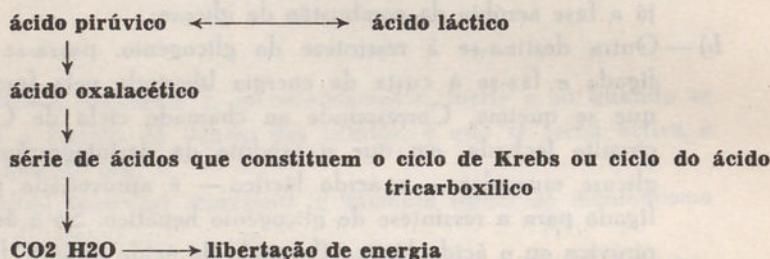
Portanto, os hidratos de carbono mobilizam-se do fígado aos tecidos sob a forma de glicose e dos tecidos ao fígado sob a forma de ácido láctico; por isso, a glicemia é mais elevada no sangue arterial

e a lactacidemia é mais alta no sangue venoso. Assim, o glicogénio muscular regenera-se com átomos de 6 carbonos; o hepático com átomos de 3 carbonos.

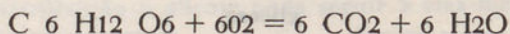
O nível glicémico das artérias é mais elevado, cerca de 5-10 % em relação à glicemia venosa, diferença explicável pelo consumo periférico da glicose. Na diabetes a diferença arteriovenosa pode diminuir ou inverter-se o que tem interesse para o diagnóstico precoce da doença.

Se os órgãos estão ávidos de hidratos de carbono, como sucede quando se administra insulina que favorece o consumo do açúcar pelos tecidos, a diferença arteriovenosa da glicemia é maior; nos doentes hepáticos e após esforços a lactacidemia aumenta.

Em presença de oxigénio a combustão da glicose prossegue até libertação de energia:



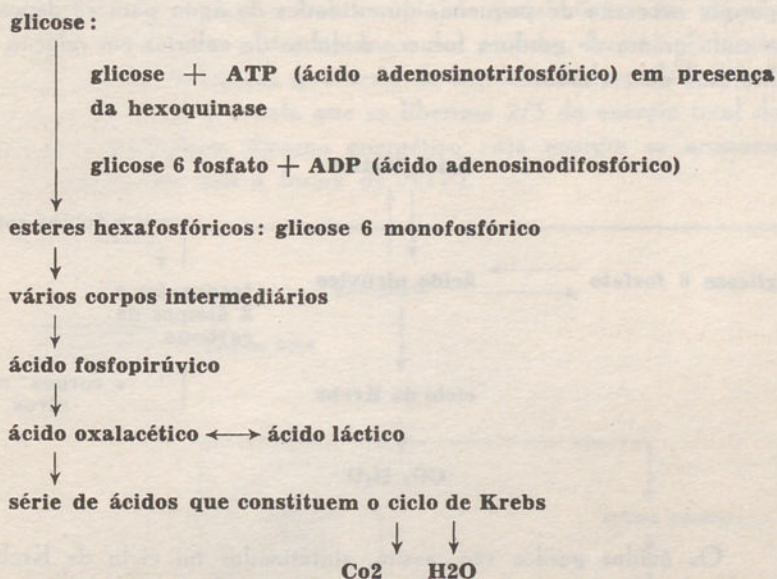
Pode, em resumo, representar-se a oxidação da glicose da seguinte maneira:



A quantidade de oxigénio necessária para queimar uma molécula de glicose é igual à quantidade de anidrido carbónico obtido. A esta relação entre o CO₂ e o oxigénio chama-se quociente respiratório — Q. R. — que para os hidratos de carbono é igual à unidade.

Tem interesse conhecer o Q. R. para avaliar se o organismo tem ou não capacidade para queimar os hidratos de carbono: o animal diabético tem um Q. R. inferior à unidade porque os tecidos têm dificuldade em queimar os hidratos de carbono, mas quando se administra insulina o Q. R. aproxima-se da unidade.

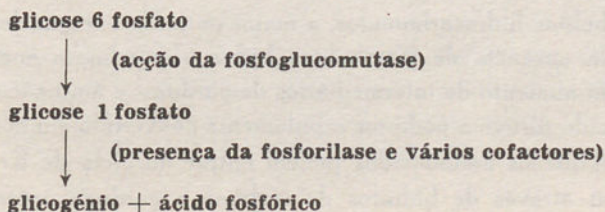
A combustão da glicose no músculo pode representar-se esquematicamente desta maneira:



2 — Transformação da glicose em glicogénio

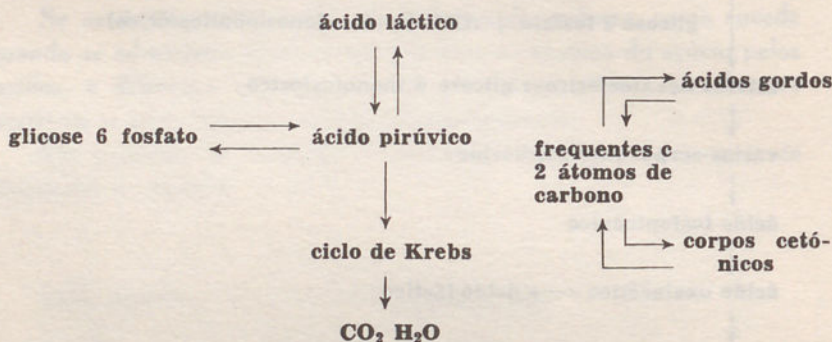
A transformação da glicose em glicogénio representa um armazenamento temporário, imediatamente disponível quando é necessário obter energia, visto que são reversíveis as reacções que envolvem a síntese do glicogénio ou a formação do ácido pirúvico.

Mas representa uma formação local que não é posta à disposição do organismo como se demonstra pela morte em hipoglicemia do animal hepatectomizado, apesar do glicogénio hepático se conservar intacto:



3 — Conversão em gordura

Representa uma forma mais económica de energia armazenada porque necessita de pequenas quantidades de água para se depositar e cada grama de gordura fornece o dobro de calorías em relação aos hidratos de carbono.



Os ácidos gordos são, assim, sintetizados no ciclo de Krebs a partir da glicose; são normalmente armazenados como depósitos de gordura mas se há qualquer dificuldade em sintetizar o glicogénio dos tecidos, os depósitos gordos são libertados.

Importância do ciclo de Krebs

Este ciclo engloba diversas reacções pelas quais várias substâncias são transformadas umas nas outras contínua e sucessivamente. Nesta cadeia de reacções os metabolitos acabam por ser degradados em anidrido carbónico e água, com libertação de energia.

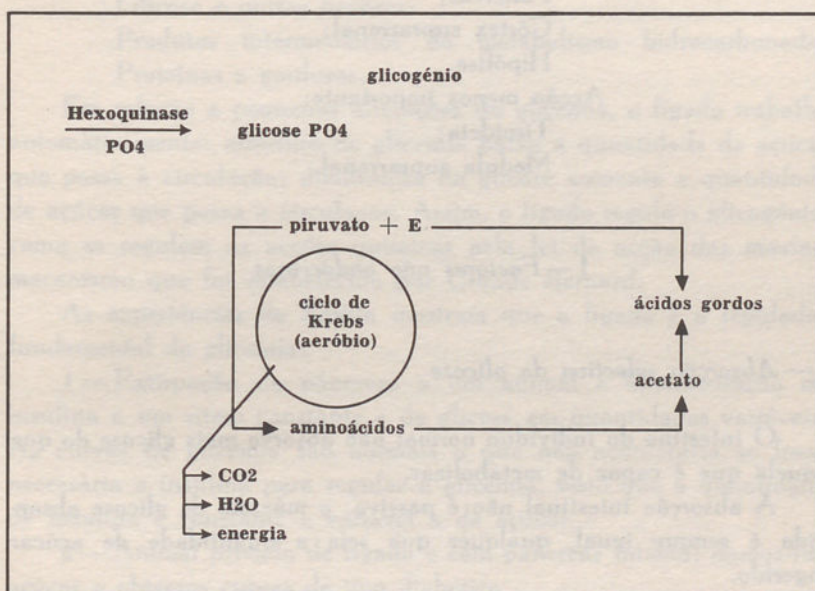
O ciclo de Krebs representa uma encruzilhada metabólica comum a gorduras, hidratos de carbono e proteínas e onde estas substâncias são consumidas para produzir energia.

Em circunstâncias normais, com quantidades adequadas e disponíveis de metabolitos hidrocarbonados, a maior parte da energia deriva dessa fonte. Na ausência de metabolitos hidrocarbonados, a energia vai provir de um aumento de intermediários de gorduras e aminoácidos.

Como o ácido pirúvico pode ser rapidamente convertido em ácidos gordos e desde que os aminoácidos podem entrar no ciclo de Krebs, directamente ou através de hidratos de carbono e gorduras interme-

diárias, torna-se compreensível a intervenção metabólica de *Proteínas*, *Gorduras* e *Hidratos de Carbono*.

O ciclo de Krebs é uma placa giratória do metabolismo intermediário; além de realizar a fase aeróbia do metabolismo dos glúcidos e de relacioná-lo com o dos lípidos e dos prótidos, forma substâncias para as sínteses biológicas (precursor de aminoácidos e porfirinas para a síntese da ureia) e é nele que se libertam 2/3 da energia total dos alimentos (verdadeiro dínamo energético cuja energia se armazena fundamentalmente sob a forma de ATP).



Mais modernamente Horecker e Rackes descobriram um outro caminho de decomposição da glicose, independente da glicólise clássica e que segue por processos directos de oxidação, o chamado ciclo gentose-fosfato.

A glicose-6-fosfato é oxidada pelo fermento intermediário de Warburg passando a ácido fosfogluçósico e, depois, a gentose-fosfato. Depois de algumas reacções de reconstituição através da gentose, heptose e tetrose — fosfato as vias de degradação encontram-se novamente na fase de triose — fosfato. Mais de metade da glicose é provavelmente transformada no fígado nesta derivação.

Não se fizeram ainda observações sobre uma regulação hormonal deste sistema.

Factores que regulam o metabolismo dos hidratos de carbono

I — Não endócrinos:

- 1 — Absorção selectiva da glicose;
- 2 — Fígado;
- 3 — Factor renal;
- 4 — Vitaminas;
- 5 — Sistema nervoso.

II — Endócrinos — Acção específica:

- Pâncreas;
- Córtex suprarrenal;
- Hipófise.

Acção menos importante:

- Tiroideia;
- Medula suprarrenal.

I — Factores não endócrinos

1 — Absorção selectiva da glicose

O intestino do indivíduo normal não absorve mais glicose do que aquela que é capaz de metabolizar.

A absorção intestinal não é passiva: o máximo de glicose absorvida é sempre igual, qualquer que seja a quantidade de açúcar ingerido.

Um alimento rico em hidratos de carbono não eleva mais a curva de glicemia, mas prolonga-a.

Mas a absorção depende também, além da qualidade do açúcar, de factores hormonais e da fosforilização.

Uma das hormonas que intervêm neste mecanismo é a tiroideia que aumenta directamente a absorção intestinal dos açúcares, independentemente do metabolismo basal. Assim, no animal hipotiroideu, há uma deficiência de absorção e no animal hipertiroideu um aumento de absorção. Clinicamente, observa-se o mesmo pois, no mixedema há geralmente hipoglicemia e uma curva plana na prova experimental de glicemia, ao passo que na doença de Basedow há hiperglicemia com a prova experimental e glicosúria que podem fazer suspeitar da existência de uma diabetes verdadeira associada.

2 — *Fígado*

É, por excelência, o órgão de reserva hidrocarbonada do organismo.

A hepatectomia provoca a morte em hipoglicemia; se dermos glicose a um ritmo contínuo podemos prolongar a vida do animal 10-20 horas, embora os tecidos tenham glicose suficiente para evitar a morte em hipoglicemia se a pudessem mobilizar.

O glicogénio hepático forma-se à custa de:

Glicose e outras hexoses;

Produtos intermediários do metabolismo hidrocarbonado;

Proteínas e gorduras.

Em relação a pequenas alterações da glicemia, o fígado trabalha automaticamente: aumento de glicemia baixa a quantidade de açúcar que passa à circulação; diminuição da glicose aumenta a quantidade de açúcar que passa à circulação. Assim, o fígado regula o glicogénio, como se regulam as acções químicas pela lei de acção das massas, mecanismo que foi estabelecido por Claude Bernard.

As experiências de Soskin mostram que o fígado é o regulador fundamental da glicemia:

1 — Extirpação do pâncreas a um animal e administração de insulina a um ritmo constante e de glicose em quantidades variáveis. As curvas de glicemia são normais o que não aconteceria se fosse necessária a insulina para regular a glicemia, visto que a quantidade de insulina é constante e variável a de açúcar.

2 — Animal privado de fígado e com pâncreas intacto; damos-lhe açúcar e obtemos curvas de tipo diabético.

Portanto, é o fígado que se basta a si próprio para regular a normoglicemia, mas os níveis a que o fígado responde são essencialmente determinados pela secreção das várias hormonas com acção glico-reguladora: hipófise, suprarrenal e tiroideia tendem a colocar o fígado a níveis altos da resposta; o pâncreas tende a colocá-lo a níveis baixos (a ingestão de açúcar também é estimulante directo da insulino-secreção).

3 — *Factor renal*

A glicose que circula no sangue e constitui o nível glicémico, ao passar pelo rim é filtrado nos glomérulos e reabsorvida pelos tubos proximais. A reabsorção é feita também por um mecanismo de fosforilização e é limitada por unidade de tempo.

Em condições normais, os rins podem reabsorver 250-300 mg de glicose hora; se é apresentada aos túbulos renais uma quantidade inferior a glicose será completamente reabsorvida; mas se a quantidade é maior, o excesso sobre a máxima velocidade de reabsorção tubular (glicose Tm) aparecerá na urina.

A excreção de glicose depende então de dois factores:

Nível plasmático da glicose;

Velocidade de filtração glomerular.

Pode, portanto, definir-se o limiar renal como o nível a que a glicemia sobe até passar à urina e, pode considerar-se situado à volta de

$$1,4 - \boxed{1,5\%} - 1,6$$

A apreciação do limiar renal tem grande importância clínica e a sua determinação faz-se da maneira seguinte:

Glicemia em jejum;

Administração de 50 g de glicose;

Pesquisa de glicosúria de meia em meia hora (dar uma sobrecarga aquosa);

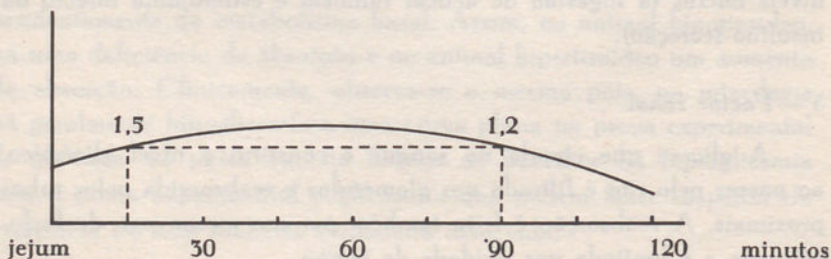
Determinação da glicemia no momento em que aparece a glicosúria;

Amostras de glicemia e glicosúria até desaparecer o açúcar da urina.

A determinação do limiar renal mostra 2 níveis diferentes:

Um de entrada, ascendente;

Outro de saída, descendente.



Este facto mostra que o limiar renal é variável e parece proporcional ao tempo em que a hiperglicemia banha o rim; rompido o filtro, passa com cifras mais baixas.

Faz-se sempre a determinação da glicemia no sangue arterial (pode haver glicosúria com glicemias normais no sangue venoso e pensar-se em diabetes renal).

Possibilidades do limiar renal alterado:

— esclerose renal — (diabéticos antigos com hipertensão e arteriosclerose) a glicose tende a diminuir devido à esclerose e não por melhoria da diabetes porque as determinações da glicemia são francamente altas (nestes doentes temos que nos regular quase exclusivamente pela glicemia).

— glicosúria sem hiperglicemia — pode verificar-se, experimentalmente, pela acção da floridizina que inibe os fermentos fosforilizantes (diabetes floridizínica).

Na clínica temos de reconhecer a existência de glicosúria sem hiperglicemia: são as chamadas diabetes renais (glicemia normal em jejum, curva plana, glicosúria). O prognóstico é bom (diabetes innocens) e não exige qualquer tratamento.

Na gravidez, principalmente no início, pode aparecer uma diabetes renal passageira, mas é preciso cuidado porque pode ser o começo de uma diabetes grave.

— aumento do limiar renal — as células epiteliais do rim apresentam uma capacidade aumentada para reabsorver a glicose, por exemplo, quando o metabolismo celular está acelerado sob a influência da hormona tiroideia ou quando há hiperglicemia crónica, sem esclerose.

4 — Vitaminas

A acção que as vitaminas possam desempenhar no metabolismo dos hidratos de carbono é escassa e faz-se através de um possível efeito hipoglicemizante exercido pela Vitamina C e pela intervenção das vitaminas do complexo B nas cadeias enzimáticas que regulam a combustão da glicose.

5 — Sistema nervoso

Em estreita colaboração com as hormonas glico-reguladoras existe um grupo de factores nervosos a cargo do sistema nervoso vegetativo:

- parassimpático: vias actuando directamente sobre o fígado que impedem a mobilização da glicose; vias excitantes das células β com consequente superprodução de insulina;
- simpático: vias actuando directamente sobre o fígado, aumentando a mobilização do glicogénio; vias excitando a medula suprarrenal com produção de adrenalina e as suas consequências.

Factores hormonais

A regulação glicémica está a cargo dum complexo mecanismo endócrino constituindo, por um lado por efeitos que tendem a elevar o nível da glicemia (glândulas hiperglicemizantes ou catabolizadoras do metabolismo dos hidratos de carbono) e, por outro lado, conjunto de acções que tendem a baixar o açúcar sanguíneo (hormonas hipoglicemizantes anabolizadoras do metabolismo dos hidratos de carbono).

Hipófise

Até aos trabalhos de Houssay, o pâncreas era considerado a pedra angular na regulação do metabolismo dos hidratos de carbono; depois verificou-se que a diabetes resulta, muitas vezes, do desequilíbrio entre as várias glândulas endócrinas e que o pâncreas não era o factor desencadeante da doença.

Na hipófise descreveram-se vários factores com influência sobre o metabolismo dos hidratos de carbono; o princípio diabetogénico foi o mais valorizado mas hoje discute-se muito a sua individualidade e suspeita-se que seja uma acção exercida pela hormona do crescimento, além de uma acção indirecta através do ACTH.

Os extractos hipofisários actuam sobre o metabolismo dos hidratos de carbono de várias maneiras:

- 1 — Aumentam a neoglicogénese a expensas das proteínas: os 7 % de açúcar sanguíneo que normalmente vem das proteínas eleva-se 2 a 3 vezes e chega a 20 %, quando predomina a acção hipofisária.

O quociente D/N demonstra a neoglicogénese: a um cão sem pâncreas, nem hidratos de carbono damos proteínas e vemos que se eleva a excreção de azoto à medida que se aumentam as proteínas, subindo ao mesmo tempo a excreção da glicose.

É justamente, o quociente D/N que faz pôr em dúvida a individualidade do factor diabetogénico e supor que seja exercido pela hormona somatotropa.

2 — Mobilização do glicogénio hepático.

Os extractos hipofisários diminuem as reservas hepáticas de glicogénio.

3 — A hipófise dificulta o consumo de açúcar pelos tecidos: efeito anti-insulínico. Assim, a hipófise contribui de duas maneiras para a hiperglicemia; mobiliza o glicogénio hepático e dificulta o consumo de açúcar pelos tecidos.

Pensa-se que na diabetes hipofisária espontânea ou provocada pela administração de extractos, o pâncreas trabalha mais do que pode e esgota-se (desgranulação, degenerescência hidrópica e picnose das células beta). Mas os extractos hipofisários têm também uma acção tóxica (lesões renais) e, por isso, pode ser que as lesões pancreáticas não sejam só de esgotamento, mas também tóxicas.

Experimentalmente, a diabetes hipofisária pode regressar ou tornar-se permanente: neste caso é já uma diabetes pancreática devida à destruição progressiva dos ilhéus de Langerhans, cuja evolução é semelhante à diabetes de Sandmayer por pancreatectomia subtotal.

Houssay fez a seguinte distinção entre

	diabetes hipofisária	e diabetes metahipofisária
1) injeção do extrato do lobo anterior da hipófise	é necessário, cessa ao interromper-se	já não é necessário, persiste quando se interrompe
2) lesões das células beta	reversíveis	irreversíveis
3) resistência à insulina	muito aumentada	não está aumentada, como na diabetes pancreática
4) glicogénio hepático	alto ou normal	diminuído
5) evolução	cura ou passa a metahipofisária	permanente e progressiva

Na clínica pode considerar-se que na acromegalia existe frequentemente uma diabetes meta-hipofisária.

Córtex suprarrenal

As hormonas corticais influenciam, em primeiro lugar, a fosforilação e consequente absorção dos hidratos de carbono; actuam depois ao nível do fígado, favorecendo a neoglicogenia e a mobilização do glicogénio hepático e, finalmente, ao nível dos tecidos dificulta a utilização da glicose (acção glicostática).

Contrariamente aos trabalhos de Seyers, pretende dar-se actualmente, às hormonas glicocorticóides, uma importância primacial na conversão das proteínas e gorduras em glicogénio (neoglicogenia).

Medula suprarrenal

Também interfere no metabolismo dos hidratos de carbono e a sua acção foi a que primeiro se conheceu. A hipoglicemia do animal adrenaoprivo e da doença de Addison, assim como a sensibilidade à insulina, foram inicialmente interpretadas como devidas à falta de adrenalina.

Hoje sabe-se que não é assim; a adrenalina só intervém de uma maneira brusca, urgente, para resolver uma situação aguda. Actua por diminuição do glicogénio hepático e muscular, mas não metaboliza a glicose como a insulina. A medula suprarrenal actua sinèrgicamente com o sistema nervoso simpático e indirectamente por acção hipotalâmica pode estimular a secreção do ACTH.

Tiroideia

A hormona tiroideia actua principalmente, favorecendo a absorção intestinal e renal dos açúcares, aumenta a utilização periférica da glicose, esvazia as reservas glicogénicas do fígado e intervém na neoglicogenia por aumento do catabolismo proteico. Todos estes factores são hiperglicémicos excepto o aumento de utilização periférica do açúcar.

Experimentalmente a tiroideia só produz acção diabetogénica nos pâncreas reduzidos na sua massa ou já lesados por uma operação recente ou por tratamentos prévios com hipófise anterior ou tiroidina, nos quais é escassa a resistência aos factores diabetogénicos, mas é incapaz de produzir a diabetes quando o pâncreas está íntegro e normal.

No homem o hipertiroidismo agrava o estado diabético e o mesmo se observa quando se administra tiroidina a um diabético.

A insuficiência da tiroideia não melhora a diabetes experimental no cão; na diabetes humana melhora a tolerância aos açúcares e diminui as doses necessárias de insulina, mas não são melhoras que justifiquem a tireoidectomia nos diabéticos.

Tal como para a hipófise pode falar-se de uma diabetes tiroideia e metatiroideia e é possível que a acção vulnerante da hiperglicemia sobre os ilhéus pancreáticos se junte a uma acção tóxica da hormona tiroideia, pois é bem conhecido que o hipertiroidismo produz lesões progressivas em diversos órgãos.

Factor hiperglicémico do pâncreas (glucagon ou glucagina)

O glucagon cuja existência foi posta em dúvida durante vários anos, aparece actualmente como uma hormona autêntica que Staut obteve em estado cristalino.

A existência desta hormona baseia-se nos seguintes factos:

1 — Cães parcialmente pancreatectomizados exigem doses de insulina 2,5 vezes superiores em relação aos animais com pâncreas totalmente extirpado;

2 — A diabetes aloxânica do cão melhora com a pancreatectomia;

3 — Os doentes que sobrevivem a uma pancreatectomia total equilibram-se com doses fracas de insulina;

4 — A acção hiperglicemizante imediata de certas insulinas comerciais, quando injectadas por via endovenosa.

A origem do glucagon parece situar-se nas células alfa: a aloxana não modifica o teor do pâncreas em glucagon, a laqueação do canal de Wirsung aumenta o número de células alfa. Nos animais também se encontra o factor hiperglicemizante na mucosa gástrica e no duodeno.

O factor hiperglicemizante provoca glicogenólise hepática e a transformação do glicogénio em glicose, mas não aumenta a glicogenólise muscular, não tem acção simpaticomimética, nem inibe a utilização periférica da glicose.

Admite-se que a hormona do crescimento estimule a acção das células alfa (factor alfocitotrópico) e dá origem a um intenso poder hiperglicémico do sangue da veia pancreática.

O papel da glucagina em patologia não pode ser ainda apreciado: com a diabetes humana habitual não parece ter qualquer relação e apenas poderá suspeitar-se da sua participação na diabetes da acromegália e em certos tumores do pâncreas.

Actualmente existem duas hipóteses no que diz respeito à secreção de glucagina: o pâncreas segregaria alternadamente insulina e glucagon ou seria simultânea a secreção das duas hormonas.

Insulina

O excitante adequado da insulina é a glicemia: ante uma taxa alta de glicemia, o pâncreas segrega maior quantidade de insulina, sucedendo o contrário quando há hiperglicemia.

Submetendo o pâncreas a uma grande ingestão de hidratos de carbono, provoca-se um esgotamento pancreático, primeiro funcional e reversível e depois orgânico e definitivo.

Existe uma secreção basal de insulina que pode sensivelmente variar de indivíduo para indivíduo, mas depois de cumprida a sua missão na periferia é desdobrada nos tecidos.

Os efeitos da administração de insulina são os seguintes:

1 — hipoglicemia, cujo grau depende da dose de insulina.

A insulina não provoca directamente hipoglicemia sobre o açúcar sanguíneo, nem determina uma distribuição irregular de açúcar entre o plasma e os glóbulos.

2 — aumento de glicogénio no animal diabético, que tem escassez de glicogénio porque o lança em excesso na circulação.

3 — aumenta o quociente respiratório por melhorar a utilização dos hidratos de carbono.

4 — acção anticetogénica no animal diabético: ao administrar insulina diminuem e desaparecem os corpos cetónicos, procedentes principalmente das gorduras.

5 — diminuição do fósforo inorgânico do plasma que é mobilizado para os tecidos para a fosforilização da glicose.

6 — diminuição do potássico do plasma que se julga arrastado com a glicose para os tecidos.

7 — diminui a neoglicogenia a expensas das proteínas e baixa o quociente D/N.

A acção mais importante da insulina refere-se à utilização da glicose pelo músculo; julgava-se que por favorecer a acção da hexoquinase, actualmente admite-se que facilita a entrada da glicose dentro da célula por melhorar a permeabilidade celular à glicose ou qualquer outro mecanismo não elucidado.

Observando em conjunto a acção do pâncreas no metabolismo hidrocarbonado, parece haver certo antagonismo entre a insulina e

glucagina. Mas não, visto que a acção hepática do glucagon, favorecendo a glicogenólise permite libertar o açúcar no sangue de forma a que a acção da insulina se vá exercer nos tecidos; trata-se, pois, de acções sucessivas e sinérgicas. Segundo Duve, o papel fisiológico do glucagon consiste em preparar a actividade hipoglicémica da insulina na periferia, assegurando a libertação rápida da glicose pelo fígado.

Glândulas sexuais

Têm uma acção hipoglicemizante discreta, na medida em que exercem um efeito frenador sobre a hipófise. Esta acção parece mais acentuada com os estrogéneos que também exerceriam, como a insulina, uma acção de bloqueio da função glucogenolítica.

Conhecendo agora os vários factores que regulam o metabolismo hidrocarbonado é notável a fixidez da taxa de glicemia, fora dos períodos de absorção digestiva.

Essa fixidez depende do jogo extremamente preciso de mecanismos reguladores sempre prontos a uma rápida adaptação do equilíbrio entre o consumo periférico e a carga glucídica dos líquidos extra-celulares.

Este mecanismo regulador divide-se muito esquemáticamente em 2 sistemas antagónicos.

1 — um complexo, hiperglicémico, possuindo um centro hipotálamo-hipofisário, peças endócrinas efectoras (cortex e medula suprarrenais, células alfa do pâncreas, tiroideia), um sistema de transmissão hormonal e nervosa (ACTH, somatotrofina e ortossimpático) e um reservatório regulador (o fígado).

2 — um outro sistema, muito mais simples, hipoglicemizante, assegurado pela secreção da insulina, graças a um comando vagal, e a um efector endócrino, as células alfa dos ilhéus de Langerhans, produtores de insulina.

Consequentemente dois tipos de alterações são susceptíveis de criar uma hiperglicemia crónica, uma diabetes: falência do sistema hipoglicemizante, hiperfunção do complexo hiperglicemizante.

Estes dois tipos de alterações determinam, como veremos, as duas grandes entidades clínicas da diabetes: a diabetes pancreatopriva e a diabetes de contra-regulação.

Bloqueio Metabólico na diabetes

A insuficiência de insulina origina uma incapacidade para formar glucose — fosfato a partir da glucose e no fígado há dificuldade na formação de ácidos gordos a partir da glucose e no processo da síntese proteica normal.

Assim, a diabetes pode ser considerada como uma alteração generalizada em que estão perturbadas as vias normais para a síntese do glicogénico, gorduras e proteínas.

Patogenia da diabetes

1 — Doutrina da sobreprodução (Noorden)

Em consequência da deficiente secreção pancreática produz-se, ao nível dos tecidos, uma glicogenólise exagerada, particularmente no fígado (verdadeira diarreia hepática dos hidratos de carbono).

2 — Doutrina da falta de oxidação (Minkowsky, Naunyn, Falta)

A insulina actua simplesmente porque favorece o consumo de açúcar pelos tecidos; quando falta a insulina o processo glicolítico dos tecidos não se faz. Estabelecem-se, assim, as teorias da não utilização, do não consumo, em que a diabetes seria apenas uma incapacidade dos tecidos para queimar a glucose: o fígado forneceria glucose até um excesso, mas os tecidos não a poderiam utilizar.

3 — Teoria mista

Mostra a razão das duas teorias anteriores que não se contradizem, mas se completam.

De facto, na diabetes os tecidos perdem a capacidade para utilizar o açúcar mas não totalmente; por outro lado, forma-se bastante glicogénio à custa das proteínas. A hiperglicemia será devida à perda parcial da capacidade de utilização da glucose e, também ao grande aumento da neoglicogenia.

Apesar de todos os esforços, a diabetes mellitus é uma doença magnificamente conhecida sob o ponto de vista clínico, perfeitamente tratável, mas totalmente desconhecida na sua génese.

Factores predisponentes

A persistência da perturbação diabética resulta da desproporção entre as necessidades do organismo em insulina e a capacidade dos ilheus em satisfazerem essas necessidades.

Esta situação pode ser favorecida por vários factores, mas o principal núcleo patogénico da doença está na inferioridade constitucional dos ilheus.

1 — hereditariedade

A diabetes é uma doença hereditária recessiva que pode saltar uma ou mais gerações, mas cujo início depende de vários factores:

2 — idade

Devido a influências hormonais aparece mais depois da puberdade e menopausa; a idade média da vida é a mais atingida por aumento dos factores predisponentes.

3 — sexo

Atinge mais a mulher pelo papel agravante da menopausa; antes deste período a proporção é idêntica nos dois sexos.

4 — obesidade

Um excesso alimentar requer maior quantidade de insulina; quando maior quantidade de gordura na dieta e menor de hidratos de carbono mais probabilidades de se originar a diabetes.

5 — actividade

A actividade intelectual pode predispor à diabetes por ser uma ocupação sedentária a que frequentemente se associa obesidade e por representar uma situação predisposta a tensões emocionais.

Pelo contrário, o trabalho manual tem menor tendência para a diabetes.

6 — raça

Predomina na raça judia por serem numerosos os casamentos consanguíneos; o aumento nos E. U. da América atribui-se ao aumento da obesidade e a factores emocionais;

7 — outros factores

A infecção das vias biliares torna a diabetes mais frequente nos indivíduos predispostos; a diabetes traumática não existe, o que sucede é a inactividade, o aumento de peso, a diátese hereditária favorecerem o desencadear da diabetes.

Assinala-se um aumento progressivo da diabetes:

por o diagnóstico ser mais precoce;

por a vida ser mais longa;

por maior sobrevivência dos diabéticos que originam descendentes predispostos;

por vida mais difícil e intensa.

Introdução fisiopatológica dos sintomas

A relativa ou absoluta deficiência de insulina na diabetes leva a uma alteração do metabolismo hidrocarbonado com hiperglicemia.

Como o rim não é capaz de concentrar glicose até um determinado grau, uma vez ultrapassado este limite aparece glicosúria. A poliúria surge como um mecanismo de vicariação necessário para diluir o açúcar eliminado; esta poliúria que é sempre primária, desencadeia por sua vez, a polidipsia como defesa do organismo contra a desidratação.

Pela incapacidade de se formar glucose-fosfato diminui a combustão de glucose nos tecidos pelo que o QR baixa e o doente tem astenia. A utilização deficiente dos hidratos de carbono obriga o organismo a mobilizar a gordura como fonte de energia e, quando se excede a capacidade tecidular de metabolizar os corpos cetónicos, aumenta a lipemia e os corpos cetónicos no sangue.

O organismo diabético converte também as proteínas em açúcar, em proporções superiores às normais, como se verifica na constância da relação entre a eliminação da glucose e do azoto urinário: $D/N = 3,6$. O organismo diabético em jejum alcança rapidamente uma relação D/N que indica a proviniência comum do açúcar e do azoto e que não pode ser senão as proteínas. O indivíduo sofre, assim um desgaste que se traduz pelo emagrecimento e polifagia.

Estes sintomas: poliúria, polidipsia, astenia, polifagia, emagrecimento podem considerar-se os elementos principais do síndrome diabético.

Raramente o quadro clínico nos aparece com esta pureza; a maior parte das vezes são sintomas de outra natureza, e que já traduzem complicações, os que determinam a vinda do doente ao médico.

De facto, três tipos de complicações ensombram o prognóstico da doença: as complicações infecciosas, as alterações metabólicas que podem levar ao coma e as complicações degenerativas que com tanta frequência e gravidade comprometem o sistema vascular do diabético incapacitando-o ou encurtando-lhe a vida sensivelmente.

Formas clínicas da diabetes

A pluralidade etiológica que pode determinar o síndrome da diabetes mellitus esbarra, clinicamente, com o facto de na grande

maioria dos casos, a insuficiência secretora da insulina se apresentar como essencial.

Assim, a forma essencial ou diabetes comum é a que nos vai merecer maior interesse; as formas secundárias acompanham ou complicam outra doença (para-diabetes de Boulin) e o quadro clínico desvanece-se entre os sintomas da doença principal.

Diabetes mellitus verus — é possível classificar-se segundo vários aspectos:

1 — pela intensidade:

benigna

mediana

grave

2 — pela sintomatologia:

simples

complicada

3 — em relação à resposta insulínica:

sensível

resistente

refractária

4 — associada a outros quadros sobre os quais se repercute:

gravidez

tuberculose pulmonar

hipertiroidismo

5 — pela patogenia:

diabetes pancreática primitiva

diabetes pancreática secundária (diabetes de contra-regulação).

Desde longo tempo que dois tipos fundamentais de diabetes têm chamado a atenção dos clínicos e numerosos nomes têm sido propostos para os designar.

Referimo-nos à diabetes ligeira de começo tardio, a que é costume chamar-se diabetes do adulto e à forma grave de início precoce, que correntemente se chama diabetes infantil ou juvenil.

Entre estas duas formas principais existem quadros intermédios que não permitem uma separação rígida, mas que também não invalidam a divisão que se adopta.

I — DIABETES ESSENCIAL

A — *Diabetes ligeira do adulto*

Sinónimos:

diabetes gorda, constitucional ou artrítica dos autores clássicos
diabetes simples de Rathery ou benigna de Naunyn, von Noorden
diabetes sem acidose, nem desnutrição azotada de Marcel Labbé
diabetespletórica de Lawrence ou estênica de Lorant e Schmidt
diabetes insulino-insensível de Himsworth

diabetes de ligeira e média gravidade de Joslin

diabetes tipo I de Dérot, Rudolf e Soulier.

Nestas várias denominações já se deixam entrever algumas características clínicas desta classe de diabéticos, que abrange 80 % de todos os casos.

Na grande maioria, trata-se de indivíduos de mais de 40 anos, com predomínio feminino, que se filia no papel agravante do climatério.

É, essencialmente, a diabetes dos obesos e hipertensos, habituados a uma vida de super-alimentação (a que se atribuem os casos de diabetes conjugal) e de hábitos sedentários umas vezes, outras de actividade febril e emocionalmente intensa.

Raramente se conhece com nitidez o início da doença (forma crónica dos antigos), e não é raro descobrir-se por acaso; a poliúria ou o emagrecimento podem ser os sinais reveladores, mas a polifagia passa geralmente despercebida por ser hábito arraigado.

Pode diagnosticar-se através de qualquer complicação de carácter pouco grave: gengivite expulsiva, prurido vulvar persistente, balanite rebelde que passa à cronicidade, nevralgia tenaz, predominantemente intercostal ou ciática, furunculose de repetição, impotência precoce, etc. Outras vezes, a doença reconhece-se por complicações mais graves: gangrena dos membros inferiores, retinopatia diabética, tuberculose pulmonar, amolecimento cerebral ou insuficiência coronária.

Como vemos, o começo clínico desta forma de diabetes é bastante variável e qualquer complicação pode ter um papel revelador.

Na diabetes declarada é frequente encontrar o síndrome diabético completo, mas pode encontrar-se uma grande diversidade de sintomas ou variedades evolutivas.

A diminuição de vitalidade prepara o terreno para o aparecimento de numerosas doenças secundárias, o que explica a frequência com que no diabético aparecem complicações infecciosas: estafilococias, septicemias, pneumonia, tuberculose pulmonar.

Há, relativamente, boa tolerância para os hidratos de carbono, conseguindo o doente assimilar uma dieta caloricamente suficiente e equilibrada, embora reduzida em hidratos de carbono. Nestas condições, a glicemia normaliza-se com relativa facilidade e permanece estável, e a glicosúria pode desaparecer, mantendo, porém, estreita relação com o teor glucídico da alimentação.

Unicamente com o regime e sem necessidade de recorrer a medicação, é possível controlar de início estes doentes (diabetes ligeira de Grafe e Kuhnan).

Não há alterações do metabolismo azotado e o peso permanece estável, sendo aconselhável provocar o emagrecimento se fôr excessivo.

Habitualmente não há tendência para a acidose, mas é possível que esta seja observada, transitoriamente, se a dieta for demasiado rica em gorduras, em relação à escassez de glúcidos ou se surgir qualquer complicação, particularmente a tuberculose.

Nestes doentes, regra geral, a diabetes têm pouca tendência evolutiva a não ser que sigam impenitentes um regime de superalimentação.

Excepcionalmente, a diabetes do adulto pode curar, mas é apenas uma cura clínica e qualquer causa pode determinar a recidiva. Também uma elevação do limiar renal para a glicose (diabetes secundariamente aglicosúrica) pode dar a falsa noção de cura.

Neste grupo de diabéticos de fácil correcção e pouco atreitos ao coma acidótico, ocupa uma posição particularmente importante o síndrome diabético tardio (Constan, von Sinner), conjunto de complicações ligadas a uma afecção vascular generalizada (vasculopatia diabética) que se manifesta principalmente nos olhos, rins, coração e membros inferiores. Estas complicações, a que se deve a morte de muitos doentes, contrastam com a denominação de diabetes benigna ou ligeira.

Diabetes grave, infantil ou juvenil

Sinónimos:

Diabetes magra dos autores clássicos, forma consumptiva de Rathery.

Diabetes pancreatica de Lanceroux

Diabetes com acidose e desnutrição azotada de Marcel Labbé

Diabetes insulino-sensível de Himsworth

Diabetes insulino-deficiente de Lawrence

Diabetes asténica de Lorant e Schmidt

Diabetes grave de Joslin

Diabetes tipo II de Dérot, Rudolf, Soulier

Muito menos frequente do que a forma anterior caracteriza-se, em primeiro lugar, pela idade em que se instala: antes dos 40 anos, quase sempre em jovens ou crianças. (Reserva-se porém, a designação de diabetes infantil para as formas que surgem antes dos 15 anos). Não há electividade marcada para um determinado sexo e a hereditariade parece desempenhar um papel importante.

O início costuma ser súbito (forma aguda dos antigos) e é o próprio síndrome diabético e não as suas complicações que revela a doença: sede intensa e insaciável é, frequentemente, o sintoma denunciador; também pode revelar-se por poliúria que se traduz, às vezes, por enurese nocturna; a polifagia é mais rara como sintoma inicial. O emagrecimento acentua-se rapidamente e a astenia é constante e intensa.

É difícil demonstrar o papel desencadeante das infecções visto serem tão frequentes; mais raramente atribue-se a alterações endócrinas: aumento da função do lobo anterior da hipófise, hipertrofia do timo, etc.

Quase sempre logo no primeiro exame é possível reconhecer três grupos de sintomas: em relação com a hiperglicemia, a acidose e a desnutrição azotada.

Os sinais cardinais da diabetes são, habitualmente, mais acentuados: a polidipsia é extremamente acentuada, a polifagia é com frequência intensa, mas é menos constante e mais irregular do que a polidipsia; a poliúria é abundante, proporcional à quantidade de líquidos ingeridos.

A glicemia em jejum é muito elevada e a glicosúria considerável, traduzindo a tolerância diminuída aos hidratos de carbono. Mas além dos glúcidos ingeridos, contribuem também para a glicosúria as

albuminas e gorduras alimentares e dos tecidos. Esta glicosúria não é completamente reduzida pelo regime, mesmo o mais severo, o que representa mais uma diferença fundamental em relação à forma anteriormente descrita. Consequência destas perturbações graves do metabolismo é o emagrecimento progressivo devido não só à insuficiente assimilação dos alimentos, como à desintegração proteica dos tecidos: uma verdadeira autofagia.

A desassimilação azotada acompanha-se de sinais que traduzem o metabolismo defeituoso das matérias albuminoides: excreção exagerada do azoto urinário, aminoacidúria, elevação do quociente de Maillard ou de imperfeição ureogénica.

Os sinais clínicos e laboratoriais da acidose vêm completar o quadro clínico da diabetes grave e não é invulgar ser o coma diabético a manifestação inicial da doença.

Nem sempre o início e a evolução da doença decorrem com este aspecto de gravidade: em alguns casos, na fase inicial, há apenas desnutrição sem acidose e a dieta, restrita, pode abolir a glicosúria. Este começo pode lembrar a forma do adulto mas, a pouco e pouco, o quadro agrava-se e apresenta as características de desnutrição e acidose da diabetes consumptiva, realizando o que Rathery chamava diabetes de forma mixta.

Actualmente, o quadro clínico modificou-se totalmente com o emprego imprescindível da insulina: reduz-se a glicosúria, eliminam-se os sinais de acidose e o doente readquire o peso normal. O crescimento que costumava deter-se depois do aparecimento da diabetes prossegue normalmente. Mas são sempre doentes com glicemias instáveis e de equilíbrio difícil e imperfeito, pela grande sensibilidade que apresentam à insulino-terapia.

Nesta classe de diabéticos, a maior parte das complicações da forma anterior eram raras ou inexistentes, mas à medida que a sua sobrevivência aumenta, mercê da terapêutica insulínica, têm surgido complicações degenerativas que eram apanágio da forma do adulto.

Mas a tendência franca para a cetonúria e o coma diabético são precoces e constituem, juntamente com a tuberculose pulmonar, as complicações mais frequentes e graves da diabetes nos indivíduos jovens.

Nos primeiros anos da doença, o caracter evolutivo da diabetes consumptiva é mais pronunciado; mais tarde pode estabilizar-se ou melhorar ligeiramente, mas nunca se observam as curas clínicas assinaladas na forma do adulto.

diagnóstico diferencial	diabetes do adulto	diabetes juvenil
início	adulto, \pm 45 anos	infância, juventude
herança	heterozigótica	homozigótica
sexo	predomínio feminino	indiferente
biotipo	pletórico	asténico
começo	gradual (diabetes crónica)	súbito (diabetes aguda)
evolução	estável	lábil
complicações predominantes	degenerativas	metabólicas
cetose	rara	frequente
sensibilidade à insulina	fraca (insulino - insensíveis de Himsworth)	acentuada (insulino - sensíveis de Himsworth)
terapêutica	dieta hipoglicemiantes orais	insulina
compensação	fácil	diffícil

Diabetes de Mauriac

Pierre Mauriac (1930) individualizou, entre crianças diabéticas, um síndrome caracterizado por hepatomegalia, nanismo e obesidade.

A hepatomegalia que representa o sinal clínico mais importante é variável de caso para caso; no mesmo doente pode aumentar ou diminuir ocasionalmente e não se acompanha de ascite nem de esplenomegalia.

Ao contrário do diabético adulto, que pode exibir um fígado gordo ou cirrótico, nestes doentes a hepatomegalia é devida à sobrecarga da célula hepática em glicogénio.

Aos sinais abdominais junta-se uma paragem do crescimento, com atraso da puberdade e observa-se a acumulação de gordura, principalmente na parte superior do corpo. No quadro humoral observa-se uma hipercolesterinémia a juntar às alterações próprias da diabetes, caracterizada também pela instabilidade.

Este síndrome complexo é atribuído por Mauriac a uma disfunção hipofisária, por vezes incipiente; para Berhein, porém, corresponde a um agrupamento fortuito de três complicações de diabetes infantil, sem outra significação que a de ser uma forma evolutiva particular de diabetes instável e mal controlada.

II — FORMAS SECUNDÁRIAS DA DIABETES

Em contraste com a diabetes essencial, diversas alterações funcionais ou orgânicas, nomeadamente doenças pancreáticas, endocrinopatias, como a acromegália, o hipercosticalismo, feocromocitomas, hipertiroidismos, podem acompanhar-se dum quadro diabético.

As causas são várias, mas clinicamente o número de casos é restrito.

A — *Diabetes pancreática*

Esta denominação, criada por Lanceroux para designar a diabetes consumptiva, reserva-se actualmente para os casos em que existem lesões macroscópicas do pâncreas (pancreatite crónica, quistos e litíase pancreática, traumatismos e tumores do pâncreas) ou que surgem após pancreatectomia.

A diabetes pancreática caracteriza-se pela associação de dois síndromas:

1 — o síndrome diabético quase sempre do tipo da diabetes consumptiva;

2 — o síndrome da insuficiência exócrina do pâncreas que acentua o emagrecimento dos doentes pela deficiente digestão das gorduras e albuminas, dificuldade que o aspecto e quantidade das fezes revela claramente.

Corresponde a uma forma grave, não tanto pela diabetes em si, que pode corrigir-se pela insulino-terapia como as outras diabetes insulares, mas pela insuficiência pancreática externa que lhe está associada.

A hemocromatose ou diabetes bronzeada que, clinicamente, aparece ligada à pigmentação cutânea, cirrose hepática e degenerescência do miocárdio, está praticamente relacionada com a hemossiderose pancreática e a conseqüente fibrose do órgão.

B — Diabetes extrapancreáticas ou extra-insulares (Umber)

Neste grupo, cuja denominação pretende excluir a participação primitiva do pâncreas, facto nitidamente assente, incluímos os quadros de diabetes ligados a endocrinopatias, nomeadamente doenças da hipófise, tiroideia e suprarrenal.

1 — Diabetes hipofisária

Na prática, a mais frequente é a diabetes dos acromegálicos; ao gigantismo muito raramente se junta a diabetes.

Esta forma só oferece de particular o facto de se acompanhar de modificações morfológicas que caracterizam a acromegalia. Na maioria dos casos comporta-se, em relação à insulina, como a diabetes essencial, mas, algumas vezes, assinala-se insulino-resistência.

A redução acentuada das necessidades de insulina em doentes diabéticos submetidos à hipofisectomia atribui-se à anulação da hormona do crescimento.

A associação de diabetes insípida e diabetes glicosúrica é muito rara, e o diagnóstico só pode confirmar-se se a poliúria persiste depois da normalização da glicemia. Para Marañón o síndrome bi-diabético pode ser devido ou a simples coincidência ou a lesão hipotálamo-hipofisária que dê lugar, simultaneamente, às duas doenças.

Na mesma patogenia hipotálamo-hipofisária filia Villaverde a associação da diabetes e vitíligo, considerando como característica fundamental do síndrome a benignidade evolutiva da diabetes.

2 — Diabetes tiroideia

A diabetes pode associar-se a qualquer disfunção tiroideia. A associação com o hipotiroidismo é excepcional: em geral, a diabetes precede a insuficiência tiroideia que tende a melhorar a tolerância aos hidratos de carbono.

A diabetes que acompanha ou complica o hipertiroidismo é menos excepcional: em todos os basodowianos está alterada a glicorregulação; a verdadeira diabetes é, porém, mais rara, geralmente instala-se secundariamente e, no aspecto clínico, pode apresentar gravidade variável. O tratamento do hipertiroidismo pode melhorar a diabetes, mas a cura não se observa.

3 — Diabetes e suprarrenal

O aspecto conhecido há mais tempo é o da hiperglicemia adrenalínica que clinicamente, pode observar-se nos feocromocitomas (crises simultâneas de hipertensão paroxística e hiperglicemia).

Mais frequente é a chamada diabetes esteroide, ligada à hiperfunção corticossuprarrenal. O efeito diabetogénico do uso terapêutico da cortisona e ACTH foi demonstrado no homem, por Conn, mas na grande maioria dos casos trata-se de uma diabetes temporária. Na prática pode instalar-se uma diabetes definitiva em doentes com cirrose hepática depois da administração de corticóides.

Estas observações estão de acordo com a incidência da diabetes nos síndromas de hiperfunção suprarrenal, em relação com simples hiperplasia, um adenoma ou um tumor maligno do cortex suprarrenal.

A diabetes não é, porém, uma associação obrigatória do hipercosticalismo: aparece frequentemente no síndrome de Cushing, mas está longe de ser constante, e é mais rara no síndrome suprarrenogenital visto predominar a hipersecreção de androgéneos.

O comportamento da diabetes, após suprarrenalectomia é variável: alguns casos melhoram bastante, mas noutros não se modifica o quadro clínico, embora guarde relação com as necessidades diárias de cortisona.

A coincidência de diabetes com a doença de Addison é excepcional, embora ultimamente tenha merecido algumas referências: nuns casos trata-se de diabéticos que se tornam addisonianos, facto que se atribui a complicação tuberculosa das suprarrenais; noutros são doentes addisonianos que mercê de uma terapêutica glucocorticoide, apresentam diabetes, provávelmente de predisposição hereditária. Em qualquer dos casos são doentes com grande sensibilidade à insulina.

Os casos pouco frequentes e clinicamente mal esclarecidos da diabetes nervosa e diabetes traumática podem, algumas vezes, integrar-se no síndrome geral de adaptação e terem, por isso, também uma patogenia suprarrenal. Outras vezes, principalmente no caso de hiperglicemias transitórias, há que relacioná-los com uma perturbação dos centros diencefálicos da glicorregulação.

Complicações da diabetes

Há sempre condições particulares de terreno que explicam o desencadeamento do síndrome diabético, como das complicações. No dizer

de Mauriac, a diabetes não é uma flor mórbida que nasça num terreno virgem.

O coma diabético é uma complicação evidente da diabetes; também as complicações cutâneas e a tuberculose pulmonar podem considerar-se complicações visto dependerem da saturação glucídica dos humores. Mas há uma larga lista de complicações da diabetes que dependem da aterosclerose e cuja patogenia permanece pouco esclarecida.

Começamos por estudar o coma diabético, que constitue a complicação específica da diabetes.

Coma diabético

Como todo o estado de coma é um síndrome clínico essencialmente caracterizado pela perda total das funções psíquicas (motilidade voluntária, sensibilidade, inteligência) e conservação da respiração e circulação.

Etiologicamente está na dependência da diabetes (coma diabético) e no aspecto patogénico está ligado à auto-intoxicação revelada pelos corpos cetónicos (coma acetonémico).

Causas predisponentes e desencadeantes

Pode observar-se em diabéticos de todas as idades, mas é mais frequente na diabetes juvenil e consumptiva.

Costuma desencadear-se sob a influência duma causa ocasional:

Erros de regime (dietas inadequadas);

Traumatismos, intervenções cirúrgicas;

Infecções intercorrentes;

Vómitos e diarreias;

Falta de insulina ou resistência à mesma;

Gravidez e hipertiroidismo;

Intoxicação e narcose;

Causas emocionais, fadiga intelectual ou física.

Geralmente há uma grande desproporção entre o acidente dramático que constitui o coma e a sua causa desencadeante, por vezes, mínima e insignificante.

Sintomatologia

Só se observa em indivíduos que apresentam um estado de auto-intoxicação pelos corpos cetónicos; a cetose pode existir muito antes de aparecer o coma; mas não só anuncia a sua possibilidade, como, muitas vezes, a eminência.

Clinicamente costuma revelar-se por sintomas prodrómicos que podem passar despercebidos ou durarem um período muito curto, mas pode aparecer sem sinais precusores no decurso de qualquer complicação da diabetes.

I — Período prodrómico

Reconhecer este período tem considerável importância porque permite agir eficazmente, o que é mais difícil no coma declarado.

Manifesta-se:

1 — Por sinais que traduzem o excesso de corpos cetónicos no organismo;

Hálito cetónico (cheiro aromático, semelhante ao da maçã ou clorofórmio);

Presença de corpos cetónicos na urina e no líquido céfalo-raquidiano;

Diminuição da reserva alcalina e hiperlipemia.

2 — Por alterações funcionais dos diversos aparelhos, relacionadas com a impregnação cetónica ou traduzindo a reacção contra a intoxicação.

1 — Alterações respiratórias:

Respiração de Kussmaul — consiste numa respiração ruidosa e profunda que distende ao máximo a caixa torácica: a inspiração e a expiração têm a mesma duração mas estão separadas por pausas iguais, originando uma respiração a 4 tempos.

Esta modificação do ritmo respiratório é o sinal funcional mais importante e característico; pode faltar, mas quando existe o seu valor é indiscutível por indicar a eminência do coma.

O número de respirações por minuto pode não estar modificado e, o doente apesar do carácter penoso da respiração, parece não necessitar de mais ar pois permanece deitado. A auscultação pulmonar é negativa indicando uma dispneia *sine materia*.

2 — Alterações digestivas:

Inaptência absoluta em contraste com a polifagia anterior;

Aumento da sede, com língua seca e saburrosa;

Náuseas e vômitos, mucosos ou biliares, por vezes, com cheiro cetónico;

Prisão de ventre, ou mais frequentemente, crises diarreicas;

Dores abdominais, difusas ou localizadas, acompanhadas de intenso meteorismo que pode, por vezes, semelhar ventre agudo.

3 — Alterações nervosas (indicam que a intoxicação atingiu os centros nervosos):

Cefaleias;

Perturbações visuais;

Manifestações psíquicas: depressão, fadiga, sonolência ou agitação mórbida com delírio de palavras e acções.

4 — Alterações renais:

Diminuição acentuada do volume urinário;

Diminuição da glicosúria, às vezes desaparece o que constitui sintoma grave;

Aumento de acidez e amoníaco urinários; ligeira albuminúria.

5 — Alterações gerais (são escassas):

Dores articulares ou musculares;

Pulso ligeiramente frequente;

Certo grau de cianose;

Arrefecimento das extremidades;

Ausência de febre.

Mais ou menos rapidamente todos estes fenómenos se acentuam, progridem e o doente torna-se indiferente e apático; progressivamente cai em estado de sonolência que precede o coma.

II — Período de coma declarado

O doente em decúbito parece dormir: fácies pálido com ligeira cianose dos lábios; membros imóveis e flácidos; sensibilidade abolida, com ausência de reacção às excitações cutâneas; reflexos tendinosos abolidos ou fracos; pupilas iguais, fixas, mióticas, reagem à luz, excepto nas últimas horas que precedem a morte; hipotensão dos globos oculares; respiração de Kussmaul, mas o ritmo torna-se irregular; o pulso é mais frequente, débil e hipotenso (filiforme); a tensão arterial baixa e os tons cardíacos ouvem-se débilmente; hipotermia é a regra, salvo se algum processo infeccioso origina febre; os sinais acetonémicos persistem e acentuam-se.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo do coma diabético baseia-se em três sintomas principais:

Hálito cetónico;

Respiração de Kussmaul;

Hipotermia.

Isoladamente nenhum destes sintomas é patognomónico.

Os exames laboratoriais são indispensáveis na confirmação do diagnóstico:

Glicosúria abundante (a diminuição ou desapareção é um sinal de gravidade);

Corpos cetónicos na urina;

Aumento de acidez e amoníaco urinários;

Albuminúria e cilindros hialinos ou granulosos, revelando a nefrose tóxica;

Hiperglicemia;

Corpos cetónicos muito elevados no sangue;

Hiperlipemia;

Redução considerável dos sais sanguíneos;

Leucocitose;

Diminuição do volume sanguíneo e hemo-concentração;

pH baixo, com reserva alcalina diminuída.

Todas estas alterações traduzem:

Esgotamento da reserva glicogénica do fígado e tecidos;

Impregnação cetónica do organismo (urina, sangue, LCR);

Acentuada desidratação intra e extracelular.

Patogenia

O coma diabético representa uma alteração metabólica, envolvendo simultaneamente a má utilização dos hidratos de carbono e o excessivo consumo de gorduras e proteínas.

Quando as necessidades para a oxidação das gorduras aumentam, a gordura é mobilizada dos depósitos, chega ao fígado onde os ácidos gordos são convertidos em corpos cetónicos, os quais depois são enviados para os tecidos onde libertam energia enquanto estão a ser consumidos no ciclo tricarbóxico.

O coma diabético é um quadro que resulta de alterações combinadas do metabolismo intermediário, equilíbrio ácido-básico, electrólitos e água e, por isso, vamos focar a sua patogenia em relação a estas perturbações que, para melhor compreensão apresentamos em quatro estádios:

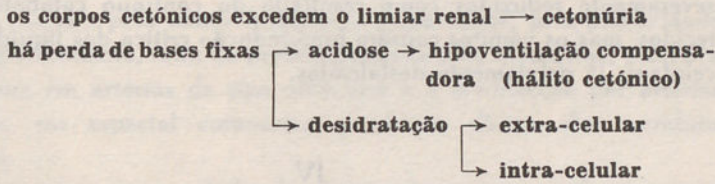
I

- 1 — A deficiência relativa ou absoluta de insulina leva a uma extensa inibição do metabolismo hidrocarbonado normal com hiperglicemia e glicosúria associadas;
- 2 — Aumento do catabolismo das gorduras e proteínas para fornecer a energia requerida pelo organismo;
- 3 — Aumento dos corpos cetónicos produzidos pelo fígado → cetonémia moderada → subsequente utilização dos corpos cetónicos pelos tecidos;
- 4 — Ainda não há cetonúria porque a quantidade existente no sangue é compatível com a reabsorção renal;
- 5 — Ligeiro catabolismo proteico → balanço azotado negativo;
- 6 — Reserva alcalina ligeiramente diminuída;
- 7 — Os líquidos intracelulares diminuem em proporção à fusão dos tecidos;
- 8 — O espaço extracelular diminui em relação à acção osmótica, diurética da glicemia.

II

Como o progresso da doença continua, o limiar dos corpos cetónicos no sangue aumenta o bastante para provocar cetonúria.

Assim:



A cetonúria é primeiro equilibrada pela produção de amoníaco pelos rins, como defesa contra a diminuição de bases plasmáticas; esta compensação é precária e rapidamente se excede a capacidade renal para conservar as bases fixas do corpo, com a conseqüente acidose.

A combinação de grandes quantidades de corpos cetónicos circulantes e da perda urinária de bases plasmáticas, contribuem para a baixa de reserva alcalina e conseqüente hiperventilação.

A hiperpneia representa uma medida compensadora do organismo para se libertar do anidrido carbónico e restaurar o pH sanguíneo.

A desidratação, extra e intracelular é moderada: a perda de líquidos intracelulares resultante da fusão de tecidos inclui electrólitos celulares como o potássio e o fósforo; a poliúria resultante da glicosúria, cetonúria e perda de sais, produz redução dos líquidos extracelulares. A hiperpneia contribui para a desidratação.

III

A doença entra num ritmo acelerado, desde que a descida do pH inibe a acção da escassa insulina endógena e torna os tecidos mais resistentes à insulino-terapia. O efeito inibidor da acidose sobre a acção da insulina explica que os doentes estejam submetidos a um metabolismo, quase exclusivamente, gordo.

Desenvolve-se uma acidose grave, manifestada principalmente por vômitos.

Acidose → vômitos → perda de cloretos e líquidos extra-celulares → aumento da desidratação e hemoconcentração.

A reserva alcalina desce a dois terços do normal devido à retenção de ácidos gordos e perda de bases fixas.

Extensa desidratação → baixa pressão sanguínea → shock que precipita a insuficiência renal.

Os líquidos intracelulares e seus electrólitos encontram-se mais severamente reduzidos como resultado do contínuo catabolismo dos tecidos, mas os vômitos causam uma redução crítica dos líquidos extracelulares já prèviamente desfalcados.

IV

O doente entra no último estádio da perturbação, no coma grave, que o conduz à morte:

Hemoconcentração intensa → desidratação → insuficiência renal → retenção de corpos cetónicos e perda de bases → acidose severa → morte.

Quando os rins falham, os últimos vestígios de defesa contra a acidose — salvo a respiração de Kussmaul — estão perdidos. A oligúria ou anúria levam a um rápido aumento na acumulação de ácidos orgânicos; o pH continua a baixar e atinge valores inferiores a 7.

Embora a insuficiência renal contribua para que a perda de líquido extracelular diminua, os líquidos intracelulares diminuem gravemente pelo catabolismo dos tecidos e não é possível manter um volume circulante eficaz.

Todos estes factores responsáveis conduzem à anóxia dos tecidos, o consumo do oxigénio cerebral diminui, o coma e a morte não estão longe.

Prognóstico

Depende principalmente da urgência com que se institui a terapêutica e consequentemente da rapidez com que se faz o diagnóstico.

Instituída precocemente a terapêutica, pode a evolução apresentar problemas que necessitem correcta interpretação e solução individual.

O conhecimento dos aspectos que condicionam o aparecimento do coma diabético, constitui a sua melhor profilaxia.

Complicações vasculares

As complicações cardio-renovasculares formam hoje o problema mais árduo de quantos se deparam ao diabetologista.

As lesões vasculares do diabético pouco diferem da arteriosclerose banal, a não ser pela maior frequência e gravidade, pela precocidade do seu aparecimento, falta de predilecção pelo sexo masculino, presença de ateroma em artérias de tipo muscular e a predilecção por artérias pequenas, em especial coronárias e artérias distais dos membros inferiores.

Há autores que ao lado da arteriosclerose inespecífica aceitam a existência de uma angiopatia diabética, dominada pelas alterações capilares. A angiopatia diabética apresentar-se-ia com o máximo de pureza na retina e no rim, mas esta hipótese carece ainda de confirmação.

Pelas alterações vasculares que provoca, a arteriosclerose constitui um risco muito grave; o diabético, na opinião de Joslin, vive e morre na zona da arteriosclerose. De facto o exame necrópsico revela a presença de lesões vasculares na quase totalidade dos diabéticos: mais de 75 % dos diabéticos são vitimados pelas lesões cardio-vasculares.

A experiência clínica mostra que as consequências mais frequentes da arteriosclerose na diabetes são síndromas oclusivos devido a trombose, particularmente nas artérias dos membros inferiores e coronárias, umas vezes nas artérias cerebrais e menos frequentemente ainda em outras artérias.

Na diabetes as lesões vasculares no coração e sistema nervoso não apresentam grandes diferenças em relação aos doentes não diabéticos.

No que se refere ao coração as alterações mais frequentes são a angina de peito e o infarto do miocárdio. Porém não devemos esquecer a insuficiência cardíaca, as arritmias, as lesões aórticas e os aneurismas.

A maior parte dos doentes não apresentam grandes crises típicas de angina de peito, mas crises atípicas, sensações dolorosas precordiais de carácter vagamente constritivo. O infarto do miocárdio pode também ter uma sintomatologia que não é francamente coronária e pode traduzir-se por uma insuficiência cardíaca progressiva que tem a sua origem num infarto latente das coronárias.

Em todo o diabético o exame electrocardiográfico é fundamental e é preciso não esquecer a responsabilidade da insulina em alguns acidentes coronários dos diabéticos.

A localização nervosa manifesta-se quase sempre por trombose local, mais raramente por hemorragia. A sintomatologia neuropsíquica da arteriosclerose pode revestir aspectos variados que dependem principalmente da localização lesional. Ao lado da hemiplegia

podem abservar-se síndromas pedunculares, protuberanciais, bulbares, cerebelosos, extra-piramidais ou do cortex cerebral.

No que se refere à arteriosclerose periférica notam-se algumas diferenças na diabetes, principalmente a localização frequentemente distal e a susceptibilidade às infecções. Assim, nos casos de diabetes, a claudicação intermitente é mais rara e a gangrena não só é mais frequente como mais localizada e infecta-se mais facilmente.

Mas é no globo ocular e no rim que a angiopatia diabética se reveste de uma feição mais particular e que merece descrição à parte.

A patogenia da angiopatia diabética permanece obscura: há doutrinas que consideram as lesões vasculares como manifestação concomitante mais independente da diabetes, outras que atribuem as lesões vasculares ao dismetabolismo lipídico, à hiperglicemia, ao hipoinsulinismo tecidual, às perturbações dos mucopolissacáridos e a influências da pré-hipófise e do cortex suprarrenal.

Parece exercer influência a idade do doente e a duração da doença; se o controle da diabetes é ponto essencial para alguns autores, para outros é factor inoperante. O que se impõe é a pesquisa sistemática da angiopatia em todo e qualquer diabético e normalizar as alterações metabólicas é sempre desejável.

Complicações renais

1 — Nefrose glicogénica (albuminúria simples)

É frequente nos diabéticos com glicosúrias abundantes; clinicamente não tem significado e revela-se por albuminúria pouco intensa.

A lesão consiste em alterações vasculares no epitélio dos túbulos que se coram especificamente para o glicogénio.

2 — Pielonefrite

A pielonefrite crónica é frequente nos diabéticos, predomina no sexo feminino e o agente microbiano, embora variável, é mais frequente ser o colibacilo.

A necrose papilar do rim é uma forma grave de pielonefrite aguda, quase sempre bilateral e que conduz, geralmente, à morte.

Pode ser assintomática e meramente um achado necrópsico ou manifesta-se como uma septicemia ou uremia progressiva.

O abscesso pararrenal é relativamente frequente e também representa uma complicação da pielonefrite.

3 — Nefropatia diabética

Em 1936 Kimmelstiel e Wilson descreveram uma entidade nosológica que designaram por glomerulosclerose intercapilar e consiste num processo de hialinose localizado entre os capilares glomerulares.

A imagem clássica é a de uma massa hialina, muitas vezes esférica, depositada no centro de um grupo de capilares glomerulares; o material hialino deposita-se num espaço potencial intercapilar. Existem duas formas de esclerose intercapilar: uma nodular, considerada específica da diabetes e outra difusa que não é específica, embora seja comum na diabetes.

A esta nefropatia têm-se associado um síndrome clínico representado pela diabetes, albuminúria, hipertensão, retinopatia, síndrome nefrótico e insuficiência renal. Nem sempre todos estes elementos estão presentes e podem observar-se combinações diversas.

Relaciona-se mais com a duração da diabetes do que com a idade do doente. Quando aparece o síndrome de Kimmelstiel-Wilson a diabetes pode melhorar aparentemente, não só por alteração do limiar renal que faz diminuir ou desaparecer a glicosúria, como por diminuição da glicemia devido ao enfraquecimento do doente e falta de apetite.

De todos os elementos clínicos do síndrome, os sinais nefróticos são os mais inconstantes e a retinopatia o mais frequente, pensando alguns autores que precede habitualmente os sinais de padecimento renal.

O progresso tem uma evolução arrastada e as causas mais frequentes de morte são a urémia, a insuficiência cardíaca, os acidentes vasculares cerebrais e o infarto do miocárdio.

A glomerulo-esclerose intercapilar de Kimmelstiel-Wilson e a retinopatia diabética constituiriam o substrato específico da angiopatia diabética.

4 — Nefropatia mixta

Na evolução da diabetes podem observar-se lesões de atheroma e esclerose renal, de pielonefrite e glomerulo-esclerose intercapilar que constituem um quadro complexo que progride insidiosamente para a urémia ou insuficiência cardíaca.

5 — No coma diabético

Existe um quadro em que intervem um factor funcional devido à cetose e a condições circulatórias e lesões orgánicas agudas, semelhantes ao síndrome do nefron inferior.

Os sinais clássicos que revelam a perturbação renal são essencialmente a oligúria, albuminúria, cilindrúria e amoniúria.

Complicações oculares

Todo o exame oftalmológico a um diabético deve ser sistemático:

1 — Pálpebras

Podem observar-se petéquias por vasodilatação local da pele, xantelasma ou infecções.

2 — Conjuntivas

A permeabilidade e a resistência capilar da conjuntiva podem apresentar alterações variáveis segundo o aspecto do fundo ocular: Nas formas hemorrágicas e aneurismáticas — a resistência capilar está diminuída, principalmente se a diabetes é complicada de hipertensão; nas formas exsudativas da retinopatia — a permeabilidade dos vasos da conjuntiva está aumentada.

Quando não há alterações dos fundos oculares, também não há alterações conjuntivas, qualquer que seja o valor da glicemia.

3 — Córnea

Não existe nenhuma alteração diabética específica, excepto lesões corneais tardias, complicando a rubeose da íris.

4 — Humor aquoso

Modificações primárias em relação com o grau de hiperglicemia.

Modificações secundárias — devidas às alterações diabéticas dos tecidos oculares: substância gelatinosa na câmara anterior quando há irite diabética ou escurecimento do humor aquoso devido a alterações diabéticas do epitélio pigmentar da íris.

5 — Íris

1 — Alterações do folheto pigmentar: são raras e caracterizam-se por zonas de despigmentação e vacuolização ao nível da superfície anterior da íris com libertação de pigmento que vai depositar-se nos tecidos vizinhos.

2 — Iridopatia diabética — é muito rara e aparece em diabetes antigas mal controladas: exsudado albuminoso denso na câmara anterior que cura com tratamento anti-diabético.

3 — Rubeose da íris — é caracterizada pelo aparecimento bilateral de vasos na superfície anterior da íris, depois de vários anos de evolução da diabetes e sem ter havido hemorragias (a rubeose post-hemorragica é unilateral).

4 — Rigidez iridiana — falta de reacção pupilar do olho diabético aos midriáticos que é frequente e dificulta a operação à catarata.
6 — Cristalino

1 — Alterações da refração e acomodação: a alteração é bilateral e de aparecimento brusco; quando se agrava a diabetes, observa-se miopia e hipermetropia no momento da melhoria.

2 — Catarata diabética — com a insulino-terapia tornou-se muito rara e pode confundir-se com a catarata senil.

É frequente observar a precocidade da catarata e aparecimento tardio da retinopatia; inversamente os doentes com lesão retiniana não apresentam, muitas vezes, catarata.

Nos jovens, antes dos 25 anos, aparece uma catarata bilateral, mole, que provoca uma alteração subcapilar.

Nos indivíduos idosos — é idêntica à catarata senil.

7 — Alterações do vítreo

Em relação com alterações retinianas avançadas.

8 — Variações do tonus ocular

Hipertensões glaucomatosas tardias por rubeose da íris, hemorragias maciças do vítreo, hipotonia ocular do coma diabético.

9 — Coroideia

Geralmente não existem alterações:

10 — Parálisias óculo-motoras

Todos os músculos óculo-motores podem ser atingidos mas principalmente o VI par, de aparecimento brusco e regressão espontânea.

11 — Nevrite óptica

Caracteriza-se pelo aparecimento mais ou menos progressivo e tendência para formar um escotoma central ou paracentral, mas raramente conduz à amaurose completa. Parece tratar-se de uma degenerescência de fibras nervosas, com localização especial do feixe papilomacular.

12 — Retinopatia diabética

As alterações dos fundos oculares na diabetes são muito frequentes, mas nem sempre têm a mesma causa.

Se o diabético é hipertenso pode apresentar lesões de retinopatia hipertensiva, mas admite-se a existência de uma retinopatia específica da doença:

1 — Na fase mais precoce traduz-se por alterações venosas: veias cheias e escuras, mais tarde tortuosas e monoliformes a que se seguiriam os microaneurismas desenvolvidos no lado venoso dos capilares e de preferência no polo posterior.

Nem todas estas imagens que aparecem como pequeninos pontos vermelhos são microaneurismas, algumas são de facto hemorragias profundas e que também se consideram típicas.

Também podem aparecer pequenos exsudados brancos, bem delimitados e de bordo circinado.

2—Em fase mais avançada dão-se hemorragias volumosas na retina e no próprio vítreo, os vasos proliferam e a partir dos seus elementos mesoblásticos formam-se faixas fibrosas brancas que atravessam a retina, estabelecendo-se a retinite proliferante que conduz rapidamente à cegueira.

A frequente associação de arteriosclerose com hipertensão vem complicar o quadro da retinopatia diabética pura: esclerose arterial, exsudados algodonosos, hemorragias em chama de vela, edema da retina e da papila.

A associação da retinopatia com o síndrome de Kummelstiel-Wilson é frequente, e depende muito da duração da diabetes.

Gangrenas diabéticas

As gangrenas constituem uma complicação clássica da diabetes, menos graves do que anos atrás mercê da insulina e antibióticos, mas que representam ainda uma causa importante de invalidez definitiva.

Entre as gangrenas diabéticas, é possível distinguir 3 grupos etiopatogénicos.

I—Gangrena de origem arterial

Mais frequente depois dos 50 anos, em qualquer dos sexos e depois de 10 anos de evolução diabética.

Para Joslin são mais frequentes em diabéticos mal equilibrados, hiperglicémicos e glicosúricos, sendo o papel do tabaco difícil de apreciar e a obesidade um antecedente frequente.

Entre os factores desencadeantes os principais são o frio e os traumatismos. Na sua forma mais comum a gangrena diabética por arterite atinge os membros inferiores, sendo a evolução subdividida em 2 fases:

1—Fase prodrómica ou de arterite crónica simples.

O exame objectivo mostra os sinais de déficit circulatório ao nível dos membros inferiores, o trofismo dos tecidos está seriamente

perturbado e modificações na cor dos tegumentos revelam a paralisia do sistema vasomotor do segmento atingido.

A palpação dos pulsos arteriais e o índice oscilométrico são indispensáveis mas a arteriografia é o processo mais fiel para descobrir as obliterações arteriais.

2 — Fase de gangrena.

Pode seguir-se a uma fase de arterite crónica mais ou menos longa ou surgir como o acidente revelador da diabetes.

As lesões passam habitualmente por 3 fases: eritematosa, equimótica e esfacélica. As dores desaparecem a não ser que a gangrena tenha um character expansivo; os sinais gerais são variáveis e dependem da extensão da necrose, da infecção e das dores.

A diabetes agrava-se sempre.

II — Gangrena nervosa

Realiza o mal perfurante plantar que pode aparecer em diabetes de longa evolução.

Trata-se de uma alteração trófica de origem nervosa, tal como noutras afecções neurológicas (tabes).

III — Gangrena infecciosa

Trata-se de uma infecção de começo banal, susceptível de determinar uma gangrena diabética: antrás, furunculo, infecção dentária ou genital.

Com o advento dos antibióticos esta forma de gangrena é excepcional e os vários tipos descritos de gangrena gasosa tem apenas interesse histórico.

Complicações respiratórias

O aparelho respiratório pode ser atingido em todos os seus segmentos por afecções diversas, mas a tuberculose pulmonar representa a complicação pulmonar mais importante.

2 — Vias respiratórias superiores

Descrevem-se várias formas de laringite e abscessos recidivantes da laringe, bem como traqueo-bronquites.

2 — Pulmões

As complicações pulmonares agudas (bronco-pneumonias, pneumonia genuína) não são hoje em dia mais frequentes ou mais graves no doente diabético, graças ao emprego simultâneo de insulina e antibióticos. O abscesso pneumónico ou empiema meta-pneumónico constituem hoje raridades.

Tuberculose pulmonar

Embora ainda constitua uma complicação frequente não é comparável com a frequência da era pré-insulínica, devido ao rigor do regime.

Regra geral a diabetes precede a tuberculose (85 % dos casos), principalmente a forma grave com desnutrição, devendo insistir-se sobre a frequência da tuberculose no decurso da diabetes mal tratada e mal equilibrada.

Atinge mais frequentemente o homem; a tuberculose dos diabéticos não tem características específicas: é muito polimorfa e os aspectos clínicos e evolutivos são idênticos aos da tuberculose pulmonar dos não-diabéticos.

O começo raramente é brusco e o emagrecimento progressivo constitui um dos sintomas mais importantes.

A frequência de lesões cavitárias e a bilateralidade são os dois aspectos mais importantes.

O aparecimento da tuberculose agrava sempre, embora de maneira variável a diabetes. Lundby admitia que o tecido tuberculoso continha substância semelhante à insulina: para-insulina que melhorava o processo diabético.

Ao passo que a tuberculose pulmonar é frequente no diabético, as outras localizações (serosas, gânglios, meninges, rins, ossos) são excepcionais e é mesmo raro observar na evolução destas tuberculozes pulmonares complicações laringeas ou intestinais.

Complicações cutâneo-mucosas

A pele dos diabéticos é geralmente delicada e fina, mas seca se há desidratação; a dilatação dos capilares dá origem a um tom rosado do rosto (rubeose diabética). Estas complicações cutâneo-mucosas podem revelar a doença ou sobrevir durante a evolução de uma diabetes já conhecida.

Podem ser complicações propriamente ditas ou manifestações associadas.

1 — Complicações:

1 — Prurido

Na forma generalizada é raro e traduz a excitação dos nervos sensitivos pelo aumento de açúcar nos tecidos.

A forma localizada é muito mais frequente sobretudo o prurido vulvar e urogenital, em geral devido a infecções micósicas que na urina açucarada encontram bom meio de desenvolvimento.

Sintoma atormentador, determina lesões de coceira que conduzem ao eczema e à dermatite, acompanhada de exsudação de líquido seroso ou purulento. Desconhecida a causa diabética e entregue à sua própria evolução torna-se crónico, tomando a pele um aspecto liquenóide.

2 — Piodermites

Infecções cutâneas determinadas pela coceira e facilitadas pela diminuição da resistência e excessiva riqueza dos tecidos em açúcar.

3 — Furunculose — Antraz

A estafilococcia da pele é tão frequente na diabetes que é corrente a análise de urina à procura da glicosúria.

4 — Escasso poder de cicatrização da pele do diabético com fácil infecção das suas feridas que às vezes, gangrenam.

5 — Lesões das mucosas: diabetides.

Lesões buco-faríngeas — Gengivite eritematosa
Piorreia alveolo-dentária
Estomatites.

Lesões genitais devido à presença constante de glicose na urina.

2 — Manifestações cutâneas associadas:

1 — Psoríase — A relação com a diabetes é incerta; a associação é relativamente frequente e justifica-se nos casos de psoríase procurar a diabetes.

2 — Xantomas — São lesões cutâneas amarelo-ouro que aparecem durante a evolução de formas graves da diabetes e com lípidos sanguíneos, elevados.

3 — Xantelasmas — São acumulações amarelas de colesterol, ao nível das pálpebras.

4 — Xantodermia palmo-plantar — Consiste numa coloração amarela da palma da mão e planta do pé, devido a um excesso de caroteno e colesterol.

5 — Necrobiose lipoidica — É uma afecção que pode preceder anos a diabetes, ser devida a uma endarterite primitiva ou a uma

alteração geral do metabolismo das gorduras e que começa por um nódulo que pode evoluir quer para a dermatite esclerodermiforme quer para o granuloma anular.

Complicações nervosas

São complicações frequentes, embora apreciadas de maneira diferente segundo os autores (30-50 %).

Observam-se igualmente nos dois sexos e apresentam certa relação com a elevação da glicemia e lípidos sanguíneos. Têm predilecção pelas diabetes que surgem nas idades médias da vida, de intensidade moderada, mas mal controladas durante longos períodos.

A variabilidade do quadro clínico da neuropatia diabética tem dado origem a numerosas tentativas de classificação:

1 — Neuropatias periféricas

Englobam as polinevrites, nevrites e radiculites diabéticas e manifestam-se por:

Alterações sensitivas (dores e parestesias, perturbações da sensibilidade profunda e superficial).

Alterações dos reflexos osteo-tendinosos (abolição dos reflexos rotulianos e aquilianos).

Alterações motoras (paralisias, principalmente dos membros inferiores).

Entre as formas localizadas (mononevríticas) destacam-se as nevrites do crural e do ciático, nas formas extensas (polinevrites) são mais frequentes as lesões dos nervos cranianos, particularmente dos nervos óculo-motores.

2 — Mielopatias diabéticas

É discutida a sua existência, embora seja clássico descrever o quadro da pseudo-tabes diabética: associação de dores fulgurantes, com alterações da sensibilidade profunda e, por vezes atáxia e abolição dos reflexos osteo-tendinosos.

Também se têm descrito formas amiotróficas (Openheimer)

3 — Alterações viscerais e tróficas;

a) perturbações viscerais;

Bexiga neurogénica;

Hipotensão ortostática;

Diarreia periódica nocturna;

Impotência;

- b) perturbações tróficas;
- Mal perfurante plantar;
- Artropatias nervosas;
- 4 — Encefalopatias;

Acidentes vasculares (por vezes desencadeados pela insulino-terapia)

- Crises de epilepsia;
- Manifestações psíquicas;

Fisiopatologia

Três doutrinas pretendem explicar a patogenia das neuropatias diabéticas: teoria vascular, teoria vitamínica e teoria dismetabólica. Mas estas hipóteses associam-se para explicar a multiplicidade dos aspectos clínicos e evolutivos: as complicações nervosas aparecem quase sempre nos diabéticos com arteriosclerose, mal controlados, por vezes em associação com o alcoolismo crónico e aquilia gástrica.

Complicações do aparelho digestivo

As complicações digestivas podem situar-se ao longo dos vários segmentos do aparelho digestivo.

- 1 — Ao nível da boca

A língua pode apresentar uma hipertrofia das papilas ou apresentar-se enegrecida na convalescença do coma.

Os dentes caem com grande frequência, geralmente em relação com piorreia alvéolo-dentária.

- 2 — Ao nível do estômago

Regra geral os diabéticos têm boas digestões e não apresentam queixas gástricas apesar da superalimentação.

Mas há ligeira tendência para hipocloridria e, por vezes, coexistência com úlcera gástrica.

- 3 — Ao nível do intestino

O diabético costuma ter prisão de ventre, por vezes, intervalada por crises diarreicas.

Outras vezes, o doente diabético tem diarreia que pode ser devida a várias causas:

- Sinal precursor do coma acidótico;
- Relacionada com regime rico em legumes;
- Por insuficiência externa do pâncreas;
- Por anacloridria;
- Por alteração funcional;

A apendicite pode apresentar-se como um quadro clínico amortecido em contraste com o agravamento rápido e progressivo do doente.

4 — Complicações hepáticas

Os sinais de insuficiência hepática não fazem parte do quadro da diabetes e só existem como complicação associada.

A icterícia antes dos 50 anos, costuma ter uma causa infecciosa, depois dessa idade pode relacionar-se com obstrução calculosa ou cirrose.

Há autores que admitem relações de causalidade entre a diabetes e a litíase biliar, outros apenas de coincidência.

A cirrose hepática que se observa no diabético (excepto a forma bronzeada) é uma cirrose de Laennec de origem alcoólica.

A hepatomegália de muitos diabéticos é devida a degenerescência gorda e, na criança, a hepatomegália do síndrome de Mauriac também é devida a uma infiltração de glicogénio e diabetes mal controlada.

Outras complicações

1 — Complicações sensoriais

1 — Complicações auditivas:

diminuição da audição que pode conduzir à surdez completa; eczema e complicações infecciosas do ouvido externo; otalgias, vertigens, raramente do tipo da vertigem de Menière; otites médias, mastoidites.

2 — Complicações olfactivas;

3 — Complicações gustativas;

2 — Complicações sexuais

A impotência é no homem uma complicação vulgar da diabetes, acompanhada ou não de anafrodizia. Esta impotência é, por vezes, o sinal revelador da diabetes e pode ser precedida de exaltação da libido.

Na mulher pode haver amenorreia precoce e esterilidade que Umberto atribui à vulvite e endometrite, processos inflamatórios frequentes na diabetes.

3 — Complicações osteoarticulares

É frequente observar certo grau de rarefação óssea e reumatismo crónico particularmente ao nível da coluna.

Diabetes e gravidez

O aparecimento de açúcar na urina de uma mulher grávida pode corresponder a três situações de significado muito diferente:

1 — Lactosúria — É a perturbação mais comum e que pode confundir-se com a glicosúria diabética por ambos os açúcares reduzirem o licor de Fehling.

A lactosúria está ligada ao funcionamento das glândulas mamárias e é mais frequente nas últimas semanas da gravidez. Persiste no período de amamentação, não tem significado patológico e, regra geral, não ultrapassa valores de 3 a 5 gr %.

2 — Também com relativa frequência pode aparecer glicosúria pouco acentuada (1 a 10 gr %) independentemente do regime alimentar e sem ser acompanhada de qualquer outro sinal. Corresponde a um estado efémero de diminuição do limiar renal e quase sempre desaparece após o parto. Algumas vezes esta diabetes renal gravídica pode associar-se à lactosúria ou persistir e originar uma diabetes renal definitiva ou ainda ser seguida de uma diabetes mellitus verdadeira.

3 — A glicosúria ligada a uma perturbação diabética verdadeira tem já um significado mais sério, embora o prognóstico varie bastante consoante as circunstâncias em que se apresenta:

a) pode corresponder a uma diabetes latente que se manifesta durante a gravidez, regressa após o parto e reaparece nas gestações seguintes;

b) representar um agravamento transitório de uma diabetes que se compensa com facilidade;

c) coincidir com uma diabetes grave e constituir então um perigo constante de complicações.

Encarada sob qualquer destes aspectos a gravidez aparece-nos como um factor diabetogénico, quer como causa de realização, quer como factor de agravamento e complicações.

A gravidez altera profundamente o equilíbrio endócrino da mulher, evidenciando-se esse desequilíbrio por contante hiperfunção hipofisária, acréscimo da actividade tiroideia e aumento da função das suprarrenais.

Todas estas alterações representam influências hiperglicemiantes que irão desencadear a diabetes quando o pâncreas não puder por um esforço compensador, manter o equilíbrio glicémico e conduzem ao agravamento de uma diabetes já estabelecida.

Se considerarmos que o aumento de progesterona a partir do corpo amarelo e placenta pode representar uma fonte adicional para a produção de corticosteroides, encontramos mais um factor provável de hiperglicemia, razão porque Brown considera a gravidez como o tipo fisiológico do síndrome de Cushing.

A fertilidade da mulher diabética

Na diabetes do adulto a fertilidade é reduzida porque a mulher se encontra num período pré-climatérico. Mas na diabetes juvenil o problema é diferente; na era pré-insulínica a gravidez na diabetes juvenil era uma raridade e, segundo Ewald, uma catástrofe pelos perigos que podiam surgir:

1 — Perigos em relação à mãe:

Acidose;

Toxémia;

Hipertensão;

Sepsis post-parto;

2 — Perigos para o feto:

Durante a gravidez:

Aborto espontâneo;

Parto prematuro;

Nado-morto;

Durante o parto:

Fetos grandes, causa de distócias

Inércia uterina;

Pós-parto:

Lesões traumáticas;

Debilidade congénita;

Anomalias congénitas;

A gravidade da situação avalia-se em relação a três factores:

Idade de começo da diabetes — A diabetes juvenil, que depende só da insulina exógena é muito mais difícil de controlar.

Duração da diabetes — Antes dos 10 anos de doença não há geralmente lesões vasculares.

Existência de lesões vasculares (retinopatias, nefropatia, hipertensão) importância principalmente em relação com a sobrevivência do feto.

Avaliada a situação coloca-se a doente em um de 3 grupos:
1 — Diabetes latente que não necessita insulina, em que a dieta controla a situação e o problema da gravidez é encarado como o de uma mulher normal.

2 — Diabetes de média gravidade, sem lesões vasculares — Geralmente é uma diabética, habituada à evolução benigna da sua doença e sem preparação para as complicações que possam surgir.

Estas complicações estão principalmente relacionadas com:

1) Cetose — Grande mortalidade fetal (2.º trimestre).

2) Tendência a produzir fetos grandes originando dificuldades obstétricas.

3 — Diabetes graves com lesões vasculares — A doente vive no limiar da acidose ou da hipoglicemia.

As opiniões dividem-se entre o controle diabético rigoroso que é considerado suficiente e a noção de que na gravidez da mulher diabética há uma perturbação das hormonas sexuais femininas que se traduz numa elevação das gonadotrofinas coriônicas e níveis baixos de estrogéneos e progesterona.

O prognóstico depende da intensidade da perturbação diabética, do controle hidrocarbonado da doente e da vigilância estreita a que deve estar submetida na expectativa de um parto normal ou na suspeita de complicações (eclâmpsia, hipertensão, edema e hidramnios) e necessidade da indução do parto.

Diagnóstico da diabetes mellitus

Anamnese

O início pode ser insidioso e a glicosúria o sinal revelador.

Para Dieulafoy existem pequenos acidentes da diabetes que se tornam sintomas reveladores da doença:

1 — Os sintomas primordiais da diabetes, mas muito atenuados: esboço de polidipsia, ligeira poliúria.

2 — Produção de infecções: cárie dentária e gengivite expulsiva, aparecimento de furunculose ou tuberculose pulmonar.

3 — Sinais de auto-intoxicação: prurido, astenia, diminuição da visão, impotência sexual, perturbações isquémicas.

No período de estado existem quatro sintomas cardiais clássicos: polidipsia, poliúria, polifagia, glicosúria. Na diabetes simples não há emagrecimento, nem astenia e não se observa acidose.

Este é, geralmente, o começo da diabetes do adulto, mas no indivíduo jovem o início costuma ser brusco e marcado por uma profunda alteração do estado geral, os sinais clássicos são muito acentuados, a astenia é precoce e o emagrecimento rápido.

Tem uma importância capital para a evolução da doença o diagnóstico precoce, cabendo ao médico da família um papel de relevo, não só no despiste de casos ainda não reconhecidos, pelo mais exacto conhecimento dos elementos predispostos (diabetes na família, doenças predisponentes: gota, litíase, hipertensão, reumatismo crónico), como na profilaxia, procurando evitar o casamento entre diabéticos e combatendo a obesidade, que tantas vezes a precede, acompanha e agrava.

Provas de regulação glicémica

Nunca deve deixar de fazer-se uma curva da glicémia a qualquer diabético e principalmente quando se pretende diagnosticar uma diabetes, visto que a glicémia em jejum não está elevada nos casos discretos.

I — Curva da glicémia experimental

1 — Curva normal

Glicémia em jejum — Administração de glicose — 100 gr (pode dar-se menos) — determinação da glicémia.

Aos 30 minutos — A curva atinge o máximo 1,6-1,7 (entre 30 e 60 %)

Aos 60 minutos — Inicia-se a descida

Aos 120 minutos — Reacção hipoglicémica (efeito de Staub)

2 — Curvas altas

Deficiência da secreção pancreática

Hiperfunção do lobo anterior da hipófise e cortex suprarrenal.

3 — Curvas baixas

Hiperinsulinismo verdadeiro:

Glicémia em jejum francamente baixa.

A subida da glicémia quase não ultrapassa o nível normal, desce rápida e profunda.

Hiperinsulinismo relativo:

Insuficiência hipofisária, suprarrenal, tiroideia;

Glicémia em jejum normal ou pouco baixa;

Elevação pouco pronunciada;

Descida profunda;

4— Curvas mistas:

São curvas hiperglicemicas que terminam em hipoglicemia;

São devidas a factores não endócrinos, principalmente a rápida absorção:

Hipertiroidismo;

Feocromocitomas;

Excitação simpática;

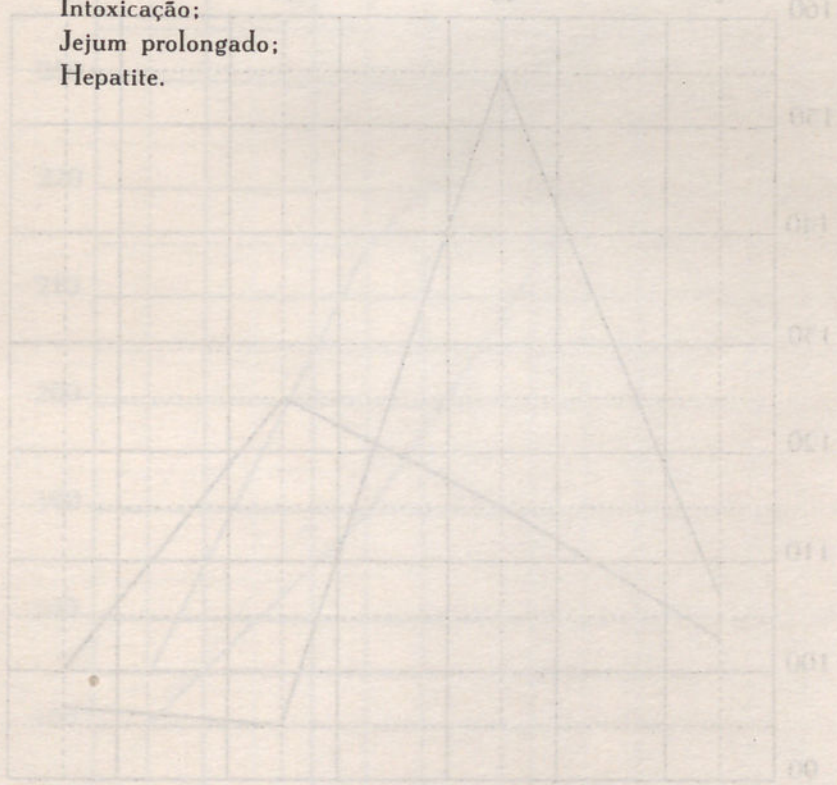
Gastrectomizados;

Alterações hepáticas;

Intoxicação;

Jejum prolongado;

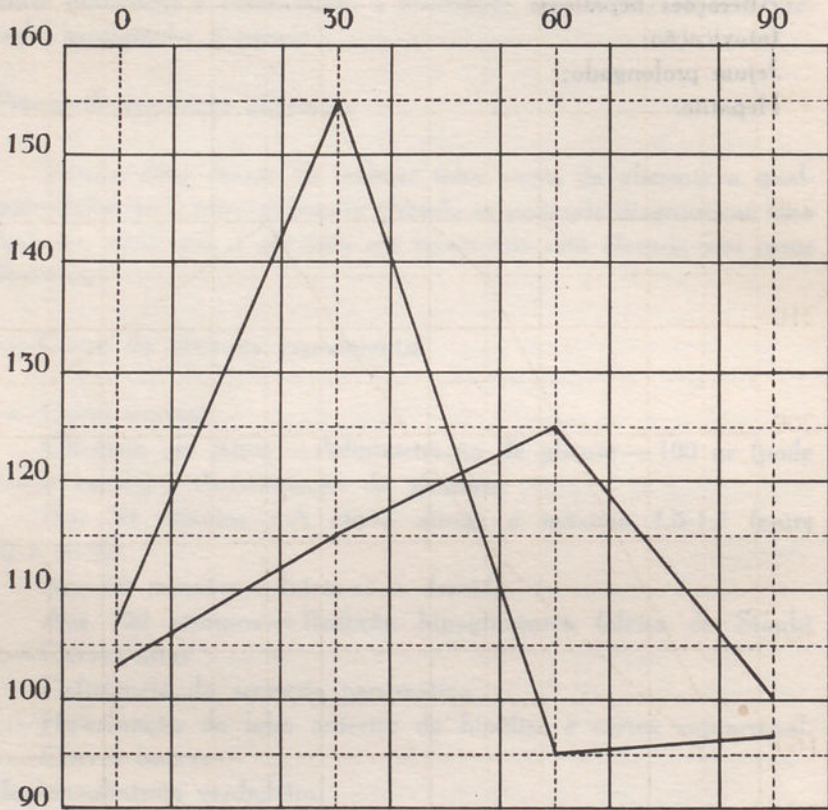
Hepatite.



Glicemia em jejum normal 80-110 mg. Depois da ingestão de 50 g de açúcar a máxima obtida em 30 ou 60 minutos varia entre 120 e 180 mg. O nível normal é alcançado em 2-3 horas.

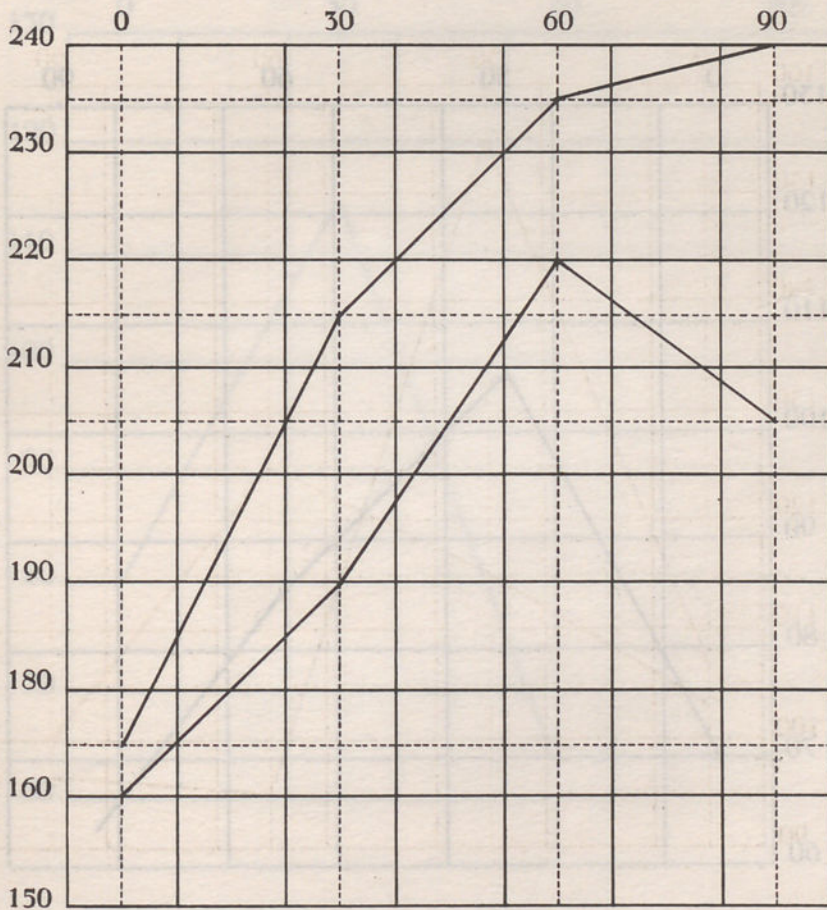
Exemplos :

CURVA NORMAL DE GLICÊMIA



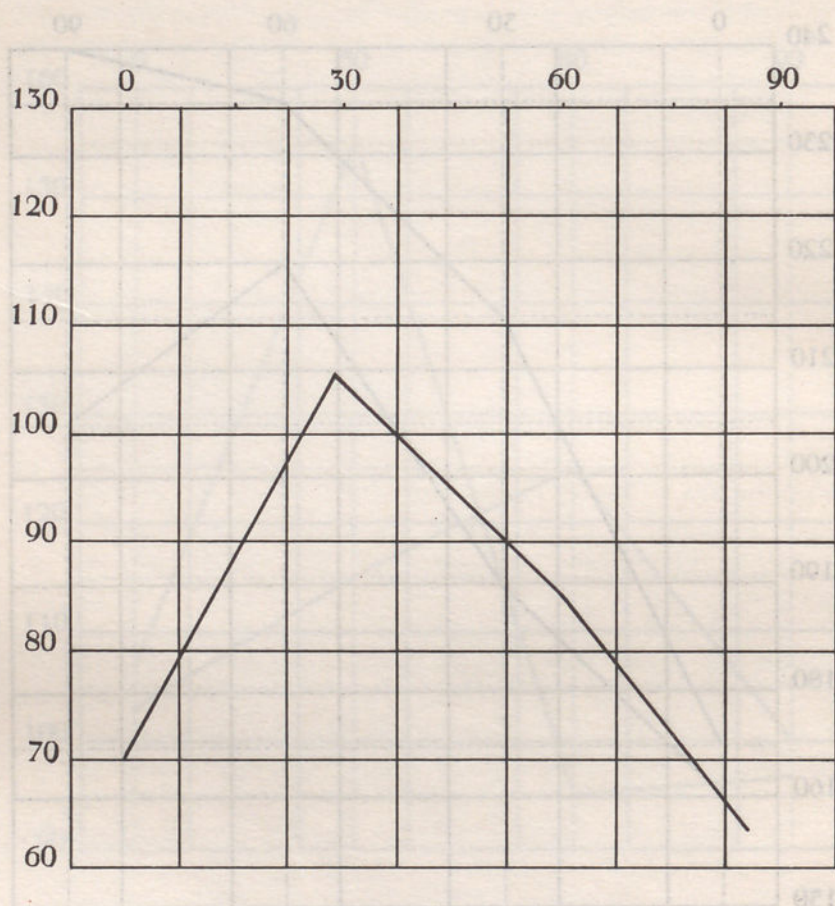
Glicemia em jejum-normal 0,9-1,1 g/l. Depois da ingestão de 50 g de açúcar o máximo obtém-se aos 30 ou 60 minutos; aos 90 minutos volta ao nível inicial; o aumento não ultrapassa 60 % do nível inicial

CURVA DIABÉTICA



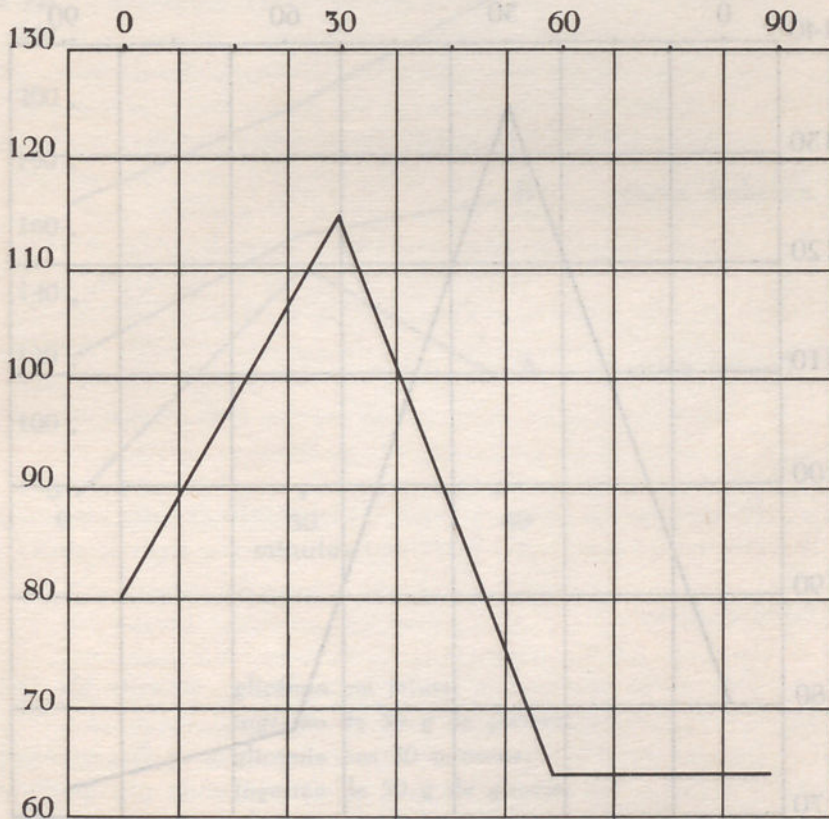
Hiperglicémia inicial; aumento superior a 60 %
Aos 90 minutos ou não voltou ao ponto inicial ou continua a subir

HIPERINSULINISMO PRIMITIVO



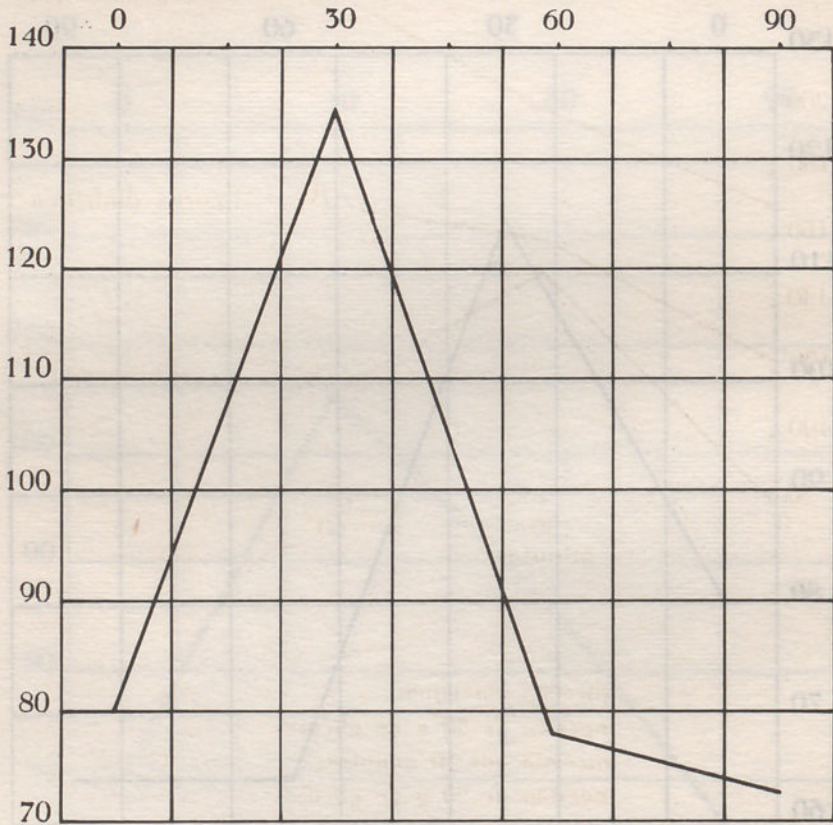
Glicemia em jejum francamente baixa; subida que quase não ultrapassa o nível normal; descida rápida e profunda.

HIPERINSULINISMO RELATIVO



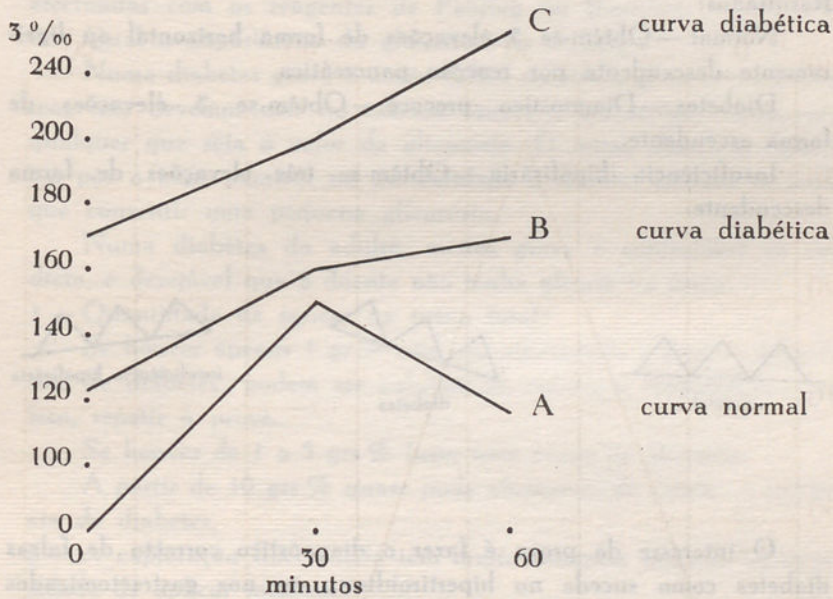
Glicemia em jejum normal ou pouco baixa; elevação pouco normalizada; descida profunda.

CURVAS MISTAS



Nível baixo em jejum;
subida rápida podendo originar glicosúria;
descida brusca.

**Prova de Exton-Rose, com dupla sobrecarga
(apoia-se no efeito de Staub)**



glicémia em jejum;
ingestão de 50 g de glicose;
glicémia aos 30 minutos;
ingestão de 50 g de glicose;
glicémia aos 60 minutos

a primeira parte corresponde a factores hepáticos e digestivos;
na segunda parte provoca-se a reacção insulínica;
na terceira parte manifesta-se o mecanismo da contra-regulação.
Tem a vantagem de limitar a tempo da prova a 1 hora, mas a quantidade de glicose administrada é excessiva em relação à capacidade de absorção do intestino.

Tríplice sobrecarga de Soskin:

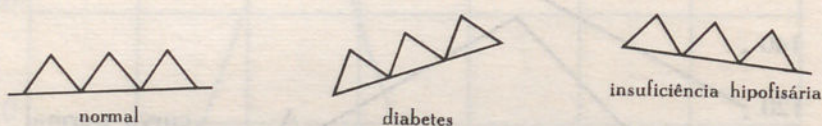
- Determinação da glicemia em jejum;
- Injecção endovenosa de 5 gr de glicose;
- Determinação da glicemia aos 30 minutos;
- Injecção endovenosa de 5 gr de glicose;
- Determinação da glicemia aos 60 minutos;
- Injecção endovenosa de 5 gr de glicose;
- Determinação da glicemia aos 90 minutos.

Resultados:

Normal — Obtêm-se 3 elevações de forma horizontal ou ligeiramente descendente por reacção pancreática.

Diabetes — Diagnóstico precoce — Obtêm-se 3 elevações de forma ascendente.

Insuficiência hipofisária — Obtêm-se três elevações de forma descendente.

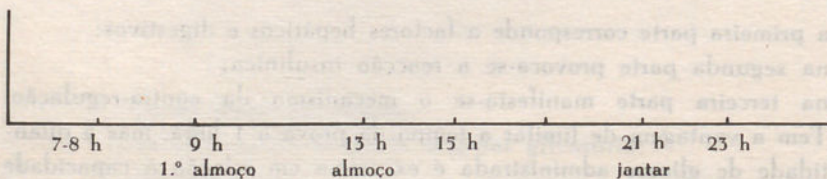


O interesse da prova é fazer o diagnóstico correcto de falsas diabetes como sucede no hipertiroidismo ou nos gastrectomizados

Perfil glicémico:

Tem muita importância na prática clínica, necessita de 8-10 punções venosas mas é a que tem mais interesse.

Consiste em determinar a glicemia várias vezes ao dia, enquanto o doente faz a sua vida habitual e reflete melhor do que qualquer outra prova a situação do doente.



O que é necessário é manter sempre a glicemia em perfil fisiológico, com pequenas oscilações.

Provas em relação à glicosúria:

Com os modernos processos da glicofita e do clinitest o doente tem uma maneira prática de observar a glicosúria e que pode repetir várias vezes ao dia, dada a simplicidade em relação às análises efectuadas com os reagentes de Fehling ou Benedict.

Qual a importância da glicosúria no diabético?

Numa diabetes grave é muito difícil manter a glicosúria em zero, mas não devemos cair no excesso oposto e manter-nos indiferentes qualquer que seja o valor da glicosúria. O nosso objectivo consiste em pôr o mais possível na normalidade o doente, embora se tenha que consentir uma pequena glicosúria.

Numa diabetes do adulto, menos grave e controlável só com dieta, é desejável que o doente não tenha glicose na urina.

1 — Quantidade de açúcar na urina total:

Se houver apenas 1 gr % não nos apressemos a fazer o diagnóstico de diabetes; podem ser substâncias reductoras fisiológicas e, por isso, repetir a prova.

Se houver de 1 a 5 grs % fazer uma curva de glicemia;

A partir de 10 grs % quase pode afirmar-se de certeza a existência de diabetes.

2 — A exploração fraccionada tem muito interesse quando há necessidade de aplicar insulina:

1.^a amostra — Pequeno almoço ao almoço;

2.^a amostra — Almoço ao jantar;

3.^a amostra — Jantar ao pequeno almoço do dia seguinte.

3 — Coeficiente de utilização:

Um problema que a glicosúria origina é o estudo, em cada caso, da capacidade de metabolização do açúcar do diabético. Não pode fazer-se em indivíduos muito desnutridos ou em acidose.

1 — Durante 24 horas jejum completo ou semi-jejum (chá, caldo, consomés e 1 litro de líquidos).

Depois começa a administrar-se progressivamente uma dieta com mais glicose (20-25 gr. por dia) até se chegar ao coeficiente de utilização ou combustão.

2 — Ou então submeter o doente a uma dieta com 100-150 gr. de hidratos de carbono e observar a tolerância.

Em condições normais, todo o diabético com tolerância para 100 gr. de hidratos de carbono pode prescindir de terapêutica hipoglicemiante.

Pré-diabetes

Admite-se geralmente que existe um grande número de indivíduos portadores de uma diabetes ligeira, assintomática e desconhecida, quer dizer, têm uma diabetes latente.

O diabético latente é um doente em que o diagnóstico preciso da diabetes pode ser estabelecido por processos laboratoriais, mas que não apresenta nenhum sintoma próprio da doença.

Clinicamente deve suspeitar-se de um estado pré-diabético:

Em indivíduos com anamnese de diabetes familiar;

Mulheres que tiveram filhos com peso excessivo ao nascer;

Homens sujeitos a ataques de gota;

Todo o indivíduo que apresenta uma lesão vascular tipicamente diabética;

Mulheres com glicosúria durante a gravidez, hidramnios ou episódios repetidos de toxicose gravídica;

Todo o indivíduo que apresenta glicosúria durante uma infecção estafilocócica ou com tratamento pelos corticoides.

Como comprovar o diagnóstico de diabetes latente?

1 — Pesquisar as glicosúrias «alimentares»;

2 — Estudo da glicemia post-prandial;

3 — Prova da cortisona-glucose de Con;

4 — Teste à tolbutamida;

5 — Teste à tolbutamida depois da dexametazona.

Embora estes estudos ainda sejam pouco numerosos, parece que os resultados obtidos com os testes dos glicocorticoides têm grande interesse e permitem descobrir mais precocemente os estados pré-diabéticos.

Tratamento da diabetes mellitus

O objectivo fundamental no tratamento da diabetes consiste na normalização total de todas as alterações fisiopatológicas. É a única maneira de poder actuar em relação às complicações, corrigir a hiperglicemia e fazer desaparecer a acidose.

Tem grande importância volver a glicemia a perfis fisiológicos, visto que uma hiperglicemia sustentada provocará o contínuo desgaste do pâncreas e acabará por esgotá-lo.

Por isso, devemos:

Suprimir a glicosúria;

Manter a glicemia em limites normais;

Corrigir a poliúria e a desidratação;

Corrigir as alterações secundárias do metabolismo das gorduras: hiperlipémia.

1 — Factores fundamentais para a vigilância do diabético:

Conservar um bom estado geral, não só de peso e desenvolvimento físico (diabetes infantil) como uma boa capacidade de trabalho (astenia do diabético).

Vigilância para evitar complicações: acidose, complicações cardíacas e renais, complicações de tipo infeccioso, complicações oculares.

2 — Elementos fundamentais do tratamento:

A terapêutica da diabetes exige três condições:

a) terapêutica segura, colocando o doente a coberto de complicações ou acidentes;

b) terapêutica relativamente cómoda para não fatigar o doente;

c) terapêutica económica, estudando bem o regime alimentar do doente;

Regime de vida:

a) para o diabético grave ou em estado de coma repouso na cama;

b) moderado exercício para o diabético saído do coma ou com estado geral descompensado.

Regime de alimentação:

É o ponto mais importante de toda a terapêutica;

a) diabético com bom estado geral;

Deve comer um pouco abaixo das suas necessidades, principalmente o diabético de meia idade, geralmente obeso. O diabético bem

tratado está ligeiramente magro, excepto na diabetes infantil. No diabético gordo, a perda de peso melhora a utilização da glicose; no diabético jovem e desnutrido o número total de calorias tem que ser superior ao necessário.

Por isso, o diabético obeso deve emagrecer e o diabético magro engordar.

b) calorias totais

É um problema difícil de resolver na prática;

— Regime médio: 24 calorias Kg 24 h;

— Diabético obeso: 15 calorias Kg 24 h;

— Diabético magro: 35 calorias Kg 24 h;

As várias tabelas (Benedick, Kniping dão o mínimo de calorias em relação à idade e estatura).

Multiplicar as calorias basais por uma série de factores:

Coeficiente de trabalho;

1,25 vida quase sedentária;

1,50 vida intelectual;

1,75 trabalho físico de mediana intensidade;

2,00 trabalho físico intenso;

Factor estacional;

1,1 factor verão;

0,9 factor inverno;

Perda de calorias pela preparação dos alimentos 1,1;

Perda de calorias por acção dinâmico-específica 1,2.

c) importância dos hidratos de carbono

Fim energético;

Manter bom tonus muscular;

Prevenir ou evitar a acidose.

A quantidade de hidratos de carbono é o problema mais delicado, não permitir mais do que o doente necessita, mas dar-lhe toda a quantidade que lhe faça falta.

Tolerância dos hidratos de carbono;

100 — não menos;

150 — ideal;

200 — não mais;

20 % das calorias totais têm que ser de hidratos de carbono caso contrário não haverá condições fisiológicas capazes.

Se o doente é capaz de tolerar 100-150 gr. de hidratos de carbono sem glicosúria, podemos deixá-lo assim; se tolera 200-300 gr. de hidratos de carbono sem glicosúria não precisa de restrições e se tolera 300-400 gr. de hidratos de carbono sem glicosúria, clinicamente, não é diabético.

Não convém dar alimentos que contenham mais de 20 % de hidratos de carbono e os alimentos mais convenientes são:

Leite;

Batatas;

Verduras;

Fruta fresca.

Tem que permitir-se também pão (entre 40 a 60 % de hidratos de carbono).

d) Proteínas

O aporte calórico do diabético é feito principalmente à custa de proteínas completas (carne, peixe, leite) e incompletas (vegetais).

Na diabetes infantil 2 gr. Kg d, na diabetes senil diminuir um pouco;

e) Gorduras

O que falta para cobrir o aporte calórico total completa-se com gorduras, à volta de 100-125 gr. por dia, quantidade que tem de reduzir-se quando há hiperlipémia principalmente em pessoas idosas.

Insulinoterapia

Praticamente até 1955 o único medicamento utilizado na diabetes foi a insulina. Esta substância, produto da secreção interna do pâncreas, descoberta por Banting e Best em 1921, veio modificar completamente o tratamento do doente diabético e permitir-lhe uma vida não só mais longa, como menos penosa pois, até então os doentes debatiam-se entre os perigos da acidose e do coma ou os sacrifícios da astenia ou da fome.

O conceito da tolerância, que Allen preconizara imperava como dogma mesmo depois da descoberta de Banting e só quando a quantidade de alimentos era insuficiente para manter o peso do doente se

permitia um regime mais amplo, compensando o excesso de hidratos de carbono, com o emprego cauteloso de insulina.

A pouco e pouco começa a ruir o conceito da tolerância e a difundir-se mais o emprego da insulina.

A insulina receita-se em unidades e só pode ser utilizada por via parentérica, geralmente subcutânea.

Existem no mercado vários tipos de insulina, cujas características diferem amplamente. O extracto alcoólico purificado do pâncreas total conhece-se, com o nome de insulina regular. Este produto tem um começo de acção rápida, cerca de meia hora e relativamente fugaz. Do mesmo tipo, mas mais purificada é a forma cristalina obtida por Abel, conhecida por insulina cristalina, que tem uma acção ligeiramente mais duradoura e provoca menos reacções locais.

Ao lado destas insulinas de acção rápida — insulina solúvel corrente (transparente), existem outras variedades de acção mais prolongada.

Em 1937 Hagedorn e colaboradores descobriram que a adição de um excesso de protamina ao ácido insulínico formava um complexo do qual a insulina era libertada lentamente em relação ao pH dos tecidos; Scott descobriu depois que a junção do cloreto de zinco prolongava a acção e aumentava a estabilidade da insulina protamina.

Com estas noções fabricou-se a insulina protamina-zinco (IPZ) que é uma forma retardada, cuja acção se inicia 6 horas depois de administrada e se prolonga até 24-36 horas.

A insulina globina consiste num complexo da globina e insulina numa solução levemente ácida; é do mesmo tipo da IPZ, mas de acção menos duradoura e intermediária entre ela e a insulina solúvel.

As insulinas mistas apresentam características comuns às duas variedades anteriores. A mistura pode ser feita extemporaneamente no momento da aplicação juntando dois terços de insulina rápida e um terço de IPZ ou empregar-se um preparado estável, a insulina NPH (neutral-protamina-Hagedorn) em que a quantidade de protamina é inferior à existente na IPZ e, por isso, a sua acção de começo é mais rápida.

Surgem posteriormente as insulinas semilenta, lenta e ultralenta cujas características vamos observar resumidamente.

Provou-se que a insulina, tanto na forma amorfa como cristalina, é pouco solúvel quando em presença de pequenas quantidades de zinco. A insulina, em tais suspensões, tem um efeito retardado, mas

o grau desse atraso depende, principalmente da forma amorfa ou cristalina da insulina.

Preparando uma suspensão de insulina sob a forma amorfa, em um meio contendo zinco na proporção de 1 a 2 mg por 100 unidades obtém-se um produto (insulina semilenta) cuja duração é relativamente curta; mas se se empregar insulina sob a forma cristalina, a duração do efeito é muito mais prolongado (insulina ultralenta). Misturando os dois produtos é possível obter uma insulina (insulina lenta) cuja duração é variável mas intermediária entre estas duas formas.

É difícil prever qualquer aperfeiçoamento nas insulinas a injectar subcutâneamente. O tipo ideal, preconizado pelos fisiologistas, como sendo o depósito que liberta insulina quando o açúcar dos tecidos aumenta e impede a queda do açúcar sanguíneo, controlando, assim, a hiperglicemia e impedindo a hipoglicemia, não parece possível.

Uma possibilidade de solução radical do problema seria uma fora oral da insulina. Tal preparado satisfaria os objectivos fisiológicos porque poderia tomar-se em doses múltiplas durante o dia, em relação aos momentos de sobrecarga alimentar e porque entra na circulação pelo mesmo caminho da insulina endógena, a via portal.

Por isso se compreende o alvoroço com que foram recebidos os modernos antidiabéticos por via oral, e a grande difusão que rapidamente alcançaram.

Acidentes da insulinoterapia

Apenas indicamos os acidentes que podem surgir:

- 1 — Hipoglicemia insulínica;
- 2 — Acidentes cardíacos;
- 3 — Alergia insulínica;
- 4 — Edema insulínico;
- 5 — Lipodistrofia insulínica.

Insulino-resistência

Há circunstâncias em que o efeito hipoglicemizante da insulina é inferior ao que se previa.

A causa destas variações não é sempre a mesma e pode ser devida a aumento de consumo ou de destruição da insulina, diminuição das respostas dos sistemas enzimáticos sobre os quais actua, e produção de antagonistas ou neutralizantes da hormona.

Os estudos de Berson mostraram que anticorpos fixadores da insulina aparecem regularmente no soro humano ao fim de 1 a 3 meses de insulino-terapia contínua. Numa alta concentração estes anticorpos determinam manifesta resistência clínica à insulina. Na maioria dos doentes tratados com insulina, a capacidade de neutralização da insulina chega a 10 unidades ou menos por litro de soro. Mas nos doentes com insulino-resistência, a concentração de anticorpos pode ser muito superior, mas é variável e até reversível. Esta reversibilidade pode originar a libertação brusca da insulina anteriormente fixada e provocar reacções insulínicas retardadas.

Antidiabéticos orais

Apesar da insulina corrigir a maioria das perturbações metabólicas da diabetes, tem a desvantagem do seu emprego parentérico, o inconveniente de uma ou mais injecções diárias, a dificuldade de muitos doentes em se auto-injectarem, principalmente doentes idosos com deficiente visão e a possibilidade de surgirem reacções hipoglicémicas acentuadas.

Por estas razões, as pesquisas efectuadas para a obtenção de substâncias activas por via oral no tratamento da diabetes são bastante antigas.

Mesmo antes da descoberta da insulina, determinados medicamentos administrados por via oral, foram empregados para baixar o nível da glicose sanguínea.

1 — Em 1918 provou-se que a guanidina tinha propriedades hipoglicemizantes mas foi abandonada a sua aplicação por causa da sua neurotoxicidade.

2 — Em 1926 Frank alterou a molécula da guanidina para suprimir o efeito neurotóxico e descobriu a Sintalina A, também pouco tempo utilizada pela acção hepatotóxica que parecia provocar. Embora esta acção nociva não ficasse bem esclarecida, a frequência com que a Sintalina causa alterações gastro-intestinais e a inconstância da sua acção hipoglicémica justificaram o seu abandono.

3 — Como resultado da experiência desanimadora com a Sintalina a pesquisa de novos agentes hipoglicemizantes orais sofreu uma interrupção durante cerca de 15 anos.

Foi em 1942 que Janbon e colaboradores notaram o efeito hipoglicemizante de um derivado sulfonamídico que ensaiavam no tratamento da febre tifóide.

Estudos muitos completos foram depois efectuados por Loubatières e colaboradores sobre a acção hipoglicemizante das sulfamidas e muitos dos conhecimentos actuais sobre a acção destas substâncias são a confirmação das experiências realizadas por estes investigadores.

4 — Em 1954 Frank e Fuchs ao ensaiarem um novo derivado sulfamídico notaram, em muitos casos e com efeito secundário, hipoglicemias acentuadas. Esta observação levou os autores a empregar o preparado «per os» em diabéticos e a encontrarem efeitos terapêuticos convincentes em grande percentagem de casos.

Praticamente foram os trabalhos de Frank que despertaram o interesse clínico pelo emprego das sulfonamidas nos diabéticos.

5 — O interesse pelo grupo das guanidinas foi retomado recentemente e a obtenção de uma diguanidina — DBI — mostrou um efeito hipoglicemizante poderoso com maiores possibilidades de aplicação terapêutica do que a Sintalina, visto ser muito menos tóxica.

Indicações dos antidiabéticos orais

O emprego com êxito destas substâncias fundamenta-se principalmente na subdivisão dos dois tipos de diabetes, baseada em factores clínicos, constitucionais e terapêuticos.

Na diabetes por deficiência primária de insulina, o déficit está condicionado por uma grande destruição das células beta; contrariamente na diabetes por insuficiência insulínica relativa há um predomínio de diversos compostos antagónicos da insulina (hipofisários-cortico-suprarrenais, glucagon, insulinase).

Um déficit absoluto de insulina só pode ser compensado pela administração de insulina, o déficit relativo pode ser influenciado pelos antidiabéticos orais.

Divisão da diabetes

	absoluto de insulina diabetes com deficit	diabetes de contra regu- lação
percentagem	30 — 20 %	70 — 80 %
hábitus	asténico, leptosómico	asténico, picnico
idade	adulto, mais de 40 anos	infância, juventude
sexo	indiferente	predomínio feminino
começo	súbito (diabetes aguda)	gradual (diabetes crónica)
estado geral	magros	gordos
sistema musc.	débil	vigoroso
SNvegetativo	vagotonia	simpaticotonia
reflexos tendinosos	alterados	normais
alterações endócrinas	ausentes	discreta hiperfunção hipofisária ou cortical
complicações vasculares	ausentes ou tardias	frequentes
cetose	frequente	rara
coma	frequente e típico	raro e atípico
insulina no plasma	não detectável	detectável
sensibilidade à insulina	sensível	resistente
terapêutica	insulina	dieta + antidiabéticos orais
evolução	lábil	estável
complicações	difícil	fácil

Portanto, as indicações dos antidiabéticos orais são fundamentalmente as diabetes de tipo I (diabetes gorda do adulto), mas em que a doença não existe há mais de 5-10 anos e não foi tratada com insulina mais de 1-2 anos.

Nos diabéticos com duração superior a 10 anos ou que façam insulina há mais de 2 anos as perspectivas são pouco animadoras, porque já existe uma atrofia de inactividade das células beta e, por isso, aumenta a actividade da insulina e diminui a dos antidiabéticos orais.

Os doentes que falham para mostrar uma redução satisfatória da glicemia durante os primeiros dias do tratamento constituem um grupo de «insuficiências primárias»; mas há doentes que depois de um período de resposta satisfatória, posteriormente tornam-se insensíveis ao medicamento. Estas «insuficiências secundárias» podem ser devidas à inobservância do regime, mas também surge em cerca de 10 % dos doentes, que inicialmente foram controlados. Alguns doentes que se tornaram resistentes à tolbutamida poderão responder satisfatoriamente à clorpropamida.

Embora a diabetes juvenil seja uma contra-indicação para o tratamento com antidiabéticos orais, é possível com um tratamento combinado reduzir significativamente a quantidade da insulina. Este facto mostra que a diabetes juvenil revela no início sinais de contra-regulação e que nesta fase devem existir ainda células beta em funcionamento.

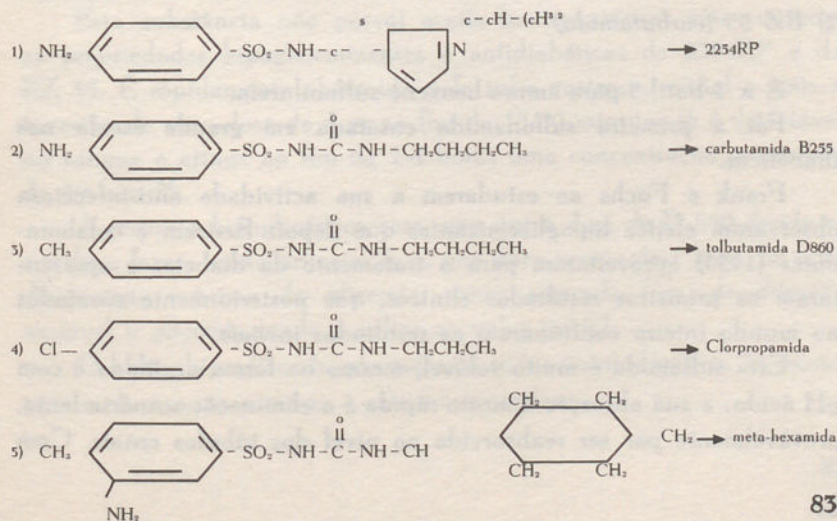
Representam contra-indicações:

Estados de acidose, complicações agudas febris e operatórias, doenças hepáticas, biliares e renais e manifestações cutâneas de hipersensibilidade.

Até ao presente um certo número de compostos químicos têm mostrado possuir acção hipoglicémica quando ingeridos pelo homem ou animais; estas substâncias podem ser divididas em dois grupos principais:

- a) Sulfamidas hipoglicemizantes;
- b) Derivados da guanidina.

a) Sulfamidas hipoglicemizantes



1 — 2254RP (*Loubatières*) ou IPTD (*autores alemães*)

É a para-aminobenzo-sulfamido-2-isopropil-5-tiodiazol.

Foi a primeira sulfamida com actividade hipoglicemizante isolada e ensaiada experimental e clinicamente.

Em 1942 Janbon e colaboradores utilizaram esta sulfamida em ensaios terapêuticos de febre tifóide e observaram sintomas hipoglicémicos, confirmados laboratorialmente e melhorados com a administração de soro glicosado. A análise fisiológica e farmacológica do mecanismo de acção do 2254 RP foi realizada posteriormente por *Loubatières* que numa série de estudos, muito completa, comprovou as seguintes características do produto:

1 — A administração por via oral de 2254RP provoca no cão uma hipoglicemia progressiva e duradoura.

2 — A administração por via oral, intramuscular ou intravenosa de 2254RP no cão totalmente pancreatectomizado não tem efeito sobre a taxa da glicemia.

3 — A administração crónica durante vários dias de fortes doses de 2254RP no cão normal é capaz de provocar acidentes convulsivos e coma.

4 — O produto, que *Loubatières* considera o «chefe de fila farmacológico e medicamentoso entre os compostos sulfamídicos hipoglicemizantes», tem uma acção antidiabética devida à estimulação das células β .

5 — Clinicamente este produto foi empregado em poucos casos, as doses úteis são bastante elevadas e por isso a sua aplicação não teve grande difusão.

2) BZ 55 (*carbutamida*)

É a 1-butil-3-para-amino-benzeno-sulfonilureia.

Foi a primeira sulfonamida ensaiada em grande escala nos diabéticos.

Frank e Fuchs ao estudarem a sua actividade anti-infecciosa observaram efeitos hipoglicemizantes que depois Bertram e colaboradores (1955) aproveitaram para o tratamento da diabetes e apresentaram os primeiros resultados clínicos, que posteriormente ensaiados no mundo inteiro confirmaram os resultados iniciais.

Esta sulfamida é muito solúvel, mesmo na forma acetilada e com pH ácido; a sua absorção é muito rápida e a eliminação urinária lenta, provavelmente por ser reabsorvida ao nível dos túbulos renais. Com

uma dose inicial de 4 gr atinge-se o nível terapêutico às 2-4 horas (14 mgr % aproximadamente) e ao fim de 24 horas o nível sanguíneo é ainda de 12,5 mgr o que permite uma única administração diária para assegurar um nível sanguíneo suficientemente activo.

A duração e intensidade do efeito hipoglicemizante estão em relação com a dose ingerida.

O poder bacteriostático do BZ 55 é bastante acentuado, a sua toxicidade aguda é muito fraca e a toxicidade crónica é desprezível.

De uma maneira geral a tolerância é boa.

Os únicos efeitos secundários conhecidos são de ordem digestiva (anorexia, náuseas, epigastralgias, diarreias, etc.) ou reacções alérgicas (erupções cutâneas, urticária, etc.) que, sendo sempre benignas, não necessitam, a não ser excepcionalmente, de interrupção do tratamento. Estão descritos, raramente, acidentes graves tais como leucopenia, agranulocitose e icterícia.

O BZ 55 pode ter influência sobre a função tiroideia.

As indicações e contra-indicações do produto não se afastam da orientação geral do tratamento oral da diabetes.

Apresentação — comprimidos de 0,5 g.

(Nomes comerciais: Nadisan, Invenol, Pancrisulfa e Diabêzê).

Posologia — Dose inicial 4 a 6 gr diários, passando gradualmente para uma dose de manutenção de 2 a 4 gr diários.

3 — D-860 (Tolbutamida)

É a N-4-metil-benzosulfonil-N-butilureia.

(Em relação ao BZ 55 a função NH_2 em posição para, é substituída por um radical CH_3 , mas o resto da molécula é igual).

Esta substância não possui acção bacteriostática, mas conserva as propriedades hipoglicemizantes e antidiabéticas de 2254RP e do BZ 55. É rapidamente absorvida pelo tubo gastro-intestinal e após a ingestão de uma dose de 4 gr ao fim de 15-30 minutos já é detectável no sangue e atinge ao fim de 2-4 horas uma concentração sanguínea de 30 mgs %.

A resposta hipoglicémica com uma única dose de D-860 divide-se em duas fases: numa primeira fase, que dura menos de 1 hora, há uma diminuição máxima da glicemia, numa segunda fase, de duração variável a glicemia tende a voltar ao valor inicial.

O efeito hipoglicemizante mantém-se, aproximadamente 24 horas, pois a eliminação urinária é extremamente lenta.

As suas propriedades farmacodinâmicas são semelhantes às do BZ 55, mas o efeito hipoglicémico é mais acentuado e os efeitos secundários mais frequentes (menor percentagem de reacções alérgicas, intensidade menor dos efeitos digestivos e não influencia a função tiroideia).

Apresentação — comprimidos de 0,5 g.

Nomes comerciais — Rastinon, Artrosin.

Posologia idêntica à do BZ 55.

4 — P 607 (*Clorpropamida*)

Quimicamente é a 1-n-propil-3-p-clorobenzeno- sulfonilureia.

(Caracteriza-se pela presença de um grupo cloro no anel benzénico e ausência do grupo aminado, como na tolbutamida).

Mais solúvel em meio alcalino que em meio ácido, o P 607 é um pó cristalino, branco e inodoro.

É rapidamente absorvido pelo tubo digestivo, obtendo-se uma concentração sanguínea máxima ao fim de 2-4 horas.

A acção hipoglicemizante, extremamente rápida, manifesta-se 1 hora após a ingestão e persiste durante 24 horas e pode atingir as 36 horas o que permite administrar a dose diária numa só vez. (Tem-se comparado a sua acção à da insulina de efeito prolongado.)

A sua eliminação faz-se lentamente, sem modificação de estrutura, durante vários dias.

A toxicidade aguda e crónica é muito reduzida e nos animais ensaiados não se observou qualquer efeito teratogénico.

As indicações clínicas são idênticas às das outras sulfonilamidas com a vantagem de um efeito hipoglicemizante mais forte o que permite utilizá-lo em fracas doses durante períodos longos.

A sua tolerância é geralmente boa e apresenta efeitos secundários, geralmente passageiros e sem gravidade; no entanto, estão descritos casos de icterícia por estase biliar e ocasionalmente sintomas de letargia, fraqueza muscular e ataxia. Estes sintomas parecem devidos a uma acção directa sobre o sistema nervoso central e não à hiperglicemia.

Apresentação — comprimidos de 250 mg.

Nomes comerciais — Diabinese, Cloramidol, Propamida.

Posologia — Dose inicial de 500 mgs diários não se devendo ultrapassar 1 gr/24 horas. Dose de manutenção — A glicemia desce rapidamente, podendo ao fim dos primeiros dias fixar-se a dose em 125 mgs ou 250 mgs/d.

Outras substâncias derivadas das estruturas químicas precedentes têm sido estudadas, embora o seu emprego clínico tenha tido menos difusão ou tenha sido suspenso:

Metahexamida-1-ciclo-hexil-3 (m-amino-p-metilbenzeno-sulfonilureia) de acção hipoglicemizante mais acentuada que os produtos anteriores foi retirada do mercado por provocar alteração dos provas funcionais hepáticas.

Glipazol — 2259 RP

Acção hipoglicemizante acentuada, mas com reacções digestiva e cutânea mais acentuada.

Não chegou a ser introduzido no nosso mercado.

Diaferos — AL 132

Possui uma acção hipoglicémica menos poderosa que as outras sulfonilureias; a sua introdução recente não permite ainda dados suficientes de comparação.

Stabinol — FWH 114

Tem sido principalmente utilizada em dermatologia, pois que baixaria a glicose dos tecidos sem alterar a sua concentração no sangue. Os resultados são pouco convincentes.

Tolciclâmica — K 386

Sintetizada nos laboratórios italianos (Diaboral); embora com efeito hipoglicémico mais acentuado, a sua acção mais prolongada permitiria interromper o tratamento durante algumas semanas sem que a glicemia se eleve.

Na prática três preparados sulfamídicos têm aplicação clínica no tratamento oral da diabetes: carbutamida, tolbutamida e clorpropamida.

A tolbutamida (Rastinon) é o menos tóxico dos três compostos; a carbutamida e a clorpropamida são agentes hipoglicemizantes muito mais activos, mas causam reacções tóxicas com muito mais frequência.

Mecanismo de acção das sulfonilureias

O mecanismo de acção das sulfonilureias ainda não foi inteiramente esclarecido e várias teorias pretendem explicá-lo:

1 — Van Holt e colaboradores pensaram que estas substâncias provocavam a destruição das células α do pâncreas e explicavam a acção hipoglicémica das sulfamidas pela falta de produção de glucagon. Esta interpretação foi reconhecida como inexacta.

2 — Mirsky e colaboradores são da opinião que a acção hipoglicemizante das sulfonilureias seria devida a uma inibição, não competitiva da insulinase e, portanto, a uma diminuição na destruição da insulina endógena. Mas Volk e Goldner não conseguiram demonstrar a inibição da insulinase em doses terapêuticas e, portanto, não tóxicas.

3 — Acção sobre o metabolismo hepático dos hidratos de carbono por diminuição da glicogenólise hepática.

Muito embora haja acordo entre quase todos os autores sobre o efeito hepático das sulfonilureias, não existe concordância quanto ao mecanismo de acção.

A ideia mais difundida é a de que a acção sobre o metabolismo hepático dos hidrocarbonados se exerce por um mecanismo enzimático, em particular sobre a glicose-6 fosfato que bloquearia a neoglicogénia e determinaria, assim, uma glicemia normal.

4 — A hipótese de Loubatières, exposta desde os primeiros ensaios em 1942 e actualmente completada com novos dados, parece a mais aceitável: as sulfamidas hipoglicemizantes têm um tropismo preferente pelas células β , determinando uma desgranulação destas células, prova de que um certo número de partículas intraprotoplásmicas de insulina deixam a célula para se lançarem na circulação. O microscópio electrónico confirma esta libertação dos grânulos de insulina a partir de sáculos situados no protoplasma das células β .

Este tropismo para o aparelho celular beta traduz-se igualmente pela formação de novas células beta a expansão das células dos canalículos excretores, das células centroacinosas e, algumas vezes, das células acinosas pancreáticas. A provar-se esta acção confirmava-se a teoria do balanço exposto por Laguésse segundo o qual poderiam formar-se células insulares a partir de elementos da função exócrina.

Experiências de transfusão mostraram que a actividade hipoglicémica do sangue venoso saído do pâncreas aumenta após a adminis-

tração da sulfamida, sucedendo o mesmo com a actividade insulínica do plasma.

Todos estes factos estão de acordo e confirmaram a hipótese de que as sulfamidas hipoglicemizantes estimulam dois processos fisiológicos que se exercem normalmente no organismo, por um lado a insulino-reacção e por outro a formação de novas células beta. O aumento do aparelho celular beta sugere que as sulfamidas hipoglicemizantes aumentam as capacidades funcionais deste aparelho para a normalização e regulação da glicemia.

B. Derivados da guanidina

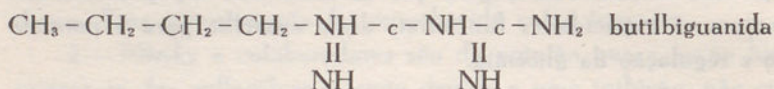
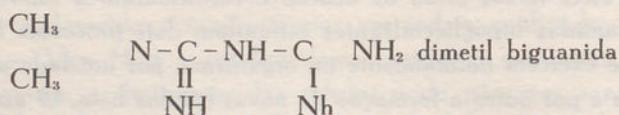
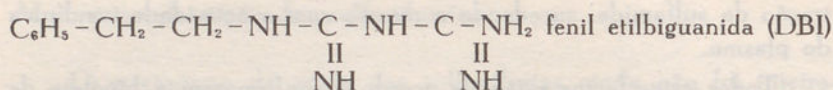
Os estudos sobre a génese da tetania paratireopriva por intoxicação guanidínica levaram ao conhecimento do seu efeito hipoglicemizante. Seguidamente Frank e colaboradores mostraram que a acção hipoglicemizante de um certo número de derivados de guanidina era mais acentuada nos derivados com uma cadeia polimetilénica interposta entre as moléculas da guanidina.

Assim, foram estudadas a decametilena diguanidina (Sintalina A) e a duodecimetilena diguanidina (Sintalina B) que se mostrou menos tóxica.

Os primeiros resultados animaram grande número de autores a estudar o modo de acção das diguanidinas, embora as manifestações de intolerância a que davam origem limitassem a sua aplicação. Mas alguns casos de icterícia e hepatite foram assinalados no decurso do tratamento pela Sintalina pelo que estas substâncias foram retiradas da terapêutica.

A demonstração dada pelas sulfamidas hipoglicemizantes de que é possível tratar diabéticos com agentes medicamentosos activos por via oral, suscitou novamente o interesse pelos derivados da guanidina.

Inicialmente foram sintetizados um certo número de derivados biguanidínicos (forma condensada dos diguanidinos por supressão da cadeia metilénica intermediária) e em 1957 Ungar e colaboradores e Pomeranze e colaboradores, publicaram as pesquisas farmacológicas e observações clínicas sobre a β -fenil-etil-biguanida (DBI). Outros derivados foram ensaiados, particularmente a dimetil-biguanida e a butilbiguanida.



Indicações

Os melhores resultados referem-se às diabetes estáveis do adulto, particularmente nos indivíduos obesos e nos doentes que não receberam insulina.

Na diabetes magra, insensível às sulfamidas observam-se cerca de 10 % de casos favoráveis.

Em associação com a insulina a DBI tem aplicação nas diabetes estáveis e nas formas insulino-resistentes.

Nos doentes tornados resistentes às sulfamidas pode haver bons resultados com as biguanidinas.

A associação de biguanidinas e sulfamidas parece melhorar os resultados, particularmente na diabetes juvenil.

O espectro de aplicação das biguanidas parece mais largo do que o das sulfamidas.

Tolerância.

As biguanidas apresentam boa tolerância hepática, renal e sanguínea. São os fenómenos de intolerância digestiva que se tornam mais frequentes e cuja intensidade obriga, por vezes, a abandonar a terapêutica: diarreia, anorexia, dores epigástricas, náuseas e vômitos. Todas estas alterações regressam rapidamente com a interrupção do tratamento. A intolerância digestiva é o principal óbice desta terapêutica, porque a anorexia e emagrecimento que provoca são efeitos desejáveis nos diabéticos obesos, como apoio da dieta de redução.

McGavack regista o aparecimento da acidose em diabéticos normoglicémicos e aglicosúricos.

Posologia

Depois da sua administração oral o efeito hipoglicémico da DBI começa cerca de 2 horas depois e prolonga-se durante 6 a 14 horas, pelo que o medicamento tem de ser ingerido duas a três vezes ao dia.

Há variações individuais na dose requerida: alguns doentes controlam-se apenas com 50-100 mgs diários mas a maioria necessita de 150 mgs diários e estas doses já são mais susceptíveis de provocar intolerância digestiva.

Apresentação — comprimidos de 50 mgs.

Nomes comerciais — Debeina, Diabetoral, Neolise, Sanibex).

Modo de acção

O mecanismo de acção destas substâncias tem sido objecto de estudos vários, quer no plano fisiológico quer farmacológico.

As biguanidas permanecem activas no cão totalmente pancreatectomizado o que indica um mecanismo diferente do das sulfamidas hipoglicemizantes. Estas substâncias são eficazes, também, na diabetes aloxânica grave, ao passo que as sulfamidas são inactivas nestas condições.

Segundo Williams a DBI inibe as reacções enzimáticas implicadas na fosforilização oxidativa, o que provoca um certo grau de anóxia. Estabelece-se um ciclo de anóxia tissular cujos efeitos são por um lado aumento da glicose anaeróbia, acréscimo na produção de ácido láctico. Em razão da anóxia diminui e neoglicogénese, a taxa de glicogénio no fígado e a formação de glicose. O efeito hipoglicemizante do DBI resulta, assim, de duas acções principais: aumento da glicólise anaeróbia e diminuição da neoglicogénese.

Aspectos práticos do tratamento

Não devemos esquecer que cerca de 40 % dos diabéticos são compensados apenas pela dieta e que o regime é essencial para evitar a hiperglicemia.

Com a introdução do tratamento oral da diabetes houve, inicialmente, a tendência para substituir a insulino-terapia pelos antidiabéticos orais, substituição que se fazia gradualmente e com estreita vigilância do doente.

Actualmente quase deixou de ser necessária essa prática, porque quase todos os diabéticos que se vão diagnosticando, iniciam o tratamento com os hipoglicemizantes orais e só passam para a insulina quando estes mostraram ineficazes. Devemos fazer excepção a certas complicações ou necessidades operatórias que obrigam a mudar para a insulina.

Assim, todo o diabético adulto inicia o tratamento pelo regime; se é obeso deverá emagrecer, se o peso é normal ou o doente está emagrecido e não se compensa só com a dieta faz a administração dos hipoglicemizantes orais. Nestas circunstâncias costumamos iniciar o tratamento com o Rastinon pela sua boa tolerância e eficácia na maior parte dos casos e só quando os resultados são menos brilhantes, tentamos a terapêutica pelas biguanidas antes de impor a insulino-terapia.

Tratamento das complicações

Em cada uma das complicações da diabetes tem de encarar-se separadamente o problema terapêutico da doença fundamental e da complicação originada. Surgiriam, assim, mais alguns capítulos para referir a terapêutica da retinopatia diabética, da nefropatia diabética, de outras complicações degenerativas, das complicações nervosas, das infecções, etc.

Capítulo à parte mereceria o problema da diabetes e cirurgia, da terapêutica da diabetes infantil ligada à liberalização do regime, etc.

Mas o aspecto terapêutico mais delicado refere-se à atitude a tomar em relação ao coma diabético pela frequência deste acidente, pela urgência em seguir uma actuação correcta e consequentemente a possibilidade de recuperação total dos doentes nesta situação.

Não vamos focar nenhum destes problemas dada a extensão deste trabalho, mas queremos aconselhar a leitura do trabalho de L. Pinto Basto e colaboradores sobre a acidose diabética, onde são referidas as normas de tratamento do doente em coma diabético, com a grande vantagem do trabalho se referir à casuística pessoal dos autores e, portanto, encarar as possibilidades práticas do nosso meio.

Conclusão

A diabetes é uma doença bastante frequente e, muitas vezes, desprezada pela aparente benignidade da sua evolução.

Se bem que o chamado síndrome diabético tardio guarde estreita relação com a duração da doença, grande número de complicações podem ser evitadas pela vigilância dos doentes e algumas atenuadas nas suas graves manifestações. O estado diabético é ainda incurável e ignoramos não só a sua etiologia, como a causa da maior parte das complicações.

Na terapêutica da diabetes é indispensável a educação do doente qualquer que seja o critério terapêutico escolhido.

O tratamento da diabetes tornou-se mais simples com o emprego dos antidiabéticos orais, mas essa simplicidade encerra o risco de ser aplicada sem necessidade a doentes que poderiam ser melhor tratados apenas pelo regime. Por outro lado é ainda cedo para avaliar o valor desta terapêutica visto não se conhecerem ainda os fenómenos secundários que podem, eventualmente, surgir depois de longos anos com este tratamento.

O ter ideias conservadoras não significa indiferença pelas modernas aquisições, mas uma atitude de prudência que não desdenha os conhecimentos anteriores, nem comprometa atitudes terapêuticas bem fundamentadas.

No nosso meio a luta antidiabética vem de longe e a acção desenvolvida na Associação dos Diabéticos Pobres pelo Dr. Ernesto Roma e seus colaboradores, representa um esforço considerável e cheio de dedicações que merece o apoio incondicional de todos os médicos, a adesão unânime dos doentes diabéticos e suscita a admiração de quem se debruça sobre os problemas da diabetologia.

BIBLIOGRAFIA

- Abranches, P. M. — Neuropatias diabéticas. Tese licenciatura, Lisboa 1956.
- Achellis, J. D. & Hardebeck — *Deut. Mediz, Wochens*, 40, 1452-55 Outubro, 1955.
- Ambard, L. — *Le diabete et sa pathogenie*. Masson, 1946.
- Ashmore, J. — *Clinical Endocrinology*, Astoowd, 1960.
- Bastenie, P. A., Ven Gel, P., Parmentier, R., — *Rev. Ib. Endoc.*, 39, 257-278, 1960.
- Beaser, S. B. — *New England J. Med.*, 259:525-532, 573-85, Set. 11 e 18, 1958.
- Beaser, S. B. — *J. A. M. A.*, 174, pp. 2137-2141 (Dec. 24) 1960.
- Bertram, F. — *Rev. Id. End.*, n.º 19, 7-14, (Jan.-Fev.) 1958.
- Blanco Soler, C., Hoz Fabra, J. — *Rev. Ib. End.*, n.º 41:497-522, (Set.-Out.) 1960.
- Blanco Soler, C., Pallardo, L. — *La diabete mellitus*. Espasa-Calpe, 1943.
- Bufano, N. — *Panminerva Medica*, vol. II (n.º 6) 269-273, 1960.
- Canadell, J. M. — *Vida del diabetico*. Barc., 1952.
- Candella, J. L. R. — *Rev. Ib. Endoc.* n.º 32:137-144 (Março-Abril), 1959.
- Candela, J. L. R., Hermoso, M. D. — *Rev. Ib. Endoc.*, 32:171-174, (Março-Abril) 1959.
- Candela, J. L. R. — *Rev. Ib. Endoc.*, n.º 41:559-570, (Set.-Out.) 1960.
- Candela, J. L. R., Valladares, J., Candela, R. R. — *Rev. Ib. Endoc.*, n.º 7:24-44, (Jan.-Fev.) 1955.
- Conde Gargollo, E. — *Rev. Ib. Endoc.*, 21:313-322, (Maio-Junho) 1957.
- Cruz, M. F. — *Clínica Contemporânea*, 7, n.º 1, (Março) 1954.

- Dominguez, D. O. — *Medicamenta*, 239:45-54, (Julho) 1953.
- Drury, M. I., Gregg, Th. — *Irish Med. Ass.*, vol. 37, n.º 228, p. 159, (Junho) 1956.
- Dunlop, D. M. — *Clinical Endocrinology*, Astoowd, 1960.
- Fernandez Cruz, A., Danfi, L. — *Rev. Ib. Endoc.*, 21:275-294, 1957.
- Foglia, V. G. — *Rev. Ib. Endoc.* 2:211-218, 1954.
- Franke, H., Fuchs, J. — *Deut. Mediz. Wochens.*, 40:1449-1452, (Out.) 1955.
- Furtado, D., Chichorro, V. — *J. do Médico*, 823:373-375 (Nov.) 1958.
- Garcia Miranda, A. — *Rev. Clin. Espanhola*, 17, n.º 6, (30 Junho) 1945.
- Gouveia Monteiro, J. — *Jornal do Médico*, 738:627-634, 1957.
- Gouveia Monteiro, J. — *Jornal do Médico*, 763 e 764, 765 e 766, 1957.
- Grot, J. V. — *Le Diabete*, vol. 4, n.º 4, 189-195, 1956.
- Grande Covian — *Rev. Clin. Espanhola*, vol. II, n.º 3, (15 Nov.) 1942.
- Hansberger, F. X. — *Diabetes*, 7, n.º 3, pp. 211-220, (May-Jun.) 1958.
- Houssay, B. A. — *Rev. Med. Panamericana*, vol. I, n.º 3, pp. 255-267, (Jan.-Fev.) 1945.
- Laurenne — *The Diabetic Life*, Churchil, London, 1950.
- Lederer, J — *Path. Biol.*, 7, n.º 9-10, pp. 1053-1063, 1951.
- Lisboa, P. E., Sá Marques, M. N. — *Jornal do Médico*, 826:537-546, (Nov.) 1958.
- Lisboa, P. E., Castel-Branco, N. Sá Marques, M. N. — *Jornal do Médico*, 938:114-116, (Jan.) 1961.
- Lisboa, P. E., Sá Marques, M. N. — *Jornal do Médico*, 847:841-850, (Abril) 1959.
- Lisboa, P. E., Castel-Branco, N., Sá Marques, M. N. — *Jornal do Médico*, 850:61-72, (Maio) 1959.
- Lisboa, P. E. — *O Médico*, 320:3-36, 1957.
- Loubatières, A. — *Chemoterapia*, 2:239-261, 1961.
- Mohnike, G. — *Rev. Ib. Endoc.*, 21:295-308, 1957.
- Morros Sarda — *Rev. Ib. de Endoc.* 10:443-451, 1955.
- Mirsk, A., Perisutti, G., Diengott, D. — *Metab.*, vol. 5, n.º 2, 156-161, 1956.
- Ortiz de Landazuri, E. — *Rev. Clin. Espanhola*, vol. 12, n.º 2, (30 Jan.) 1944.

- Pavel, J. — *Le Diabetes*. Bucarest, 1944.
- Perez Victoria, C. — *Rev. Ib. Endoc.*, 32:175-184, 1959.
- Perez Victoria, C. — *Rev. Ib. Endoc.*, 36:735-798, 1959.
- Pinto Basto, L., Silva Gomes, F. J., Sequeira, A., Saraiva, A. — *Rev. Ib. Endoc.*, 23:483-573, 1957.
- Ramel, C., Hoptettier, — *Praxis*, 16:365-368, 1956.
- Salcedo, J. — *Bol. Ordem dos Médicos*, 415-436, 1959.
- Santos Silva, Filho — *A diabetes na prática correntes. Luso-Espanhola*, 1946.
- Schlevin, Zarowitz, H. Weisenfeld, S., Goldner, N. — *Metab.*, vol. 9, n.º 6, 570-579, (Jan.) 1960.
- Tumbridge, R. E. — *The Practitioner*, 182, 1087, 1959.
- Young, F. J. — *Rev. Iber. de Endoc.*, 9:343-353, 1955.
- Young, F. J. — *B. Med. Bull.*, vol. 16, n.º 3, pp. 175-178, (Set.) 1960.

LESÕES DAS ARTÉRIAS PERIFÉRICAS NA DIABETES

H. Haimovici

Está ainda sujeito a um largo debate saber se a arteriosclerose é uma complicação ou faz parte integrante da diabetes; está, porém, bem assente o facto do processo degenerativo das artérias aparecer em idades mais jovens e ter uma evolução mais grave nos indivíduos diabéticos que nos que o não são.

É facto incontroverso que a frequência da gangrena das extremidades é maior nos doentes diabéticos que nos não diabéticos; pode-se dizer que 5 em cada 6 amputações foram realizadas em diabéticos; esta relação aumenta mais se considerarmos que a arteriosclerose é mais frequente nos indivíduos que não sofrem de diabetes. Bell num estudo fundamentado numa grande série de autópsias chegou às mesmas conclusões.

É evidente uma diferença na gravidade da lesão anterior nos dois grupos de indivíduos. Para compreender melhor esta diferença importa analisar os vários factores patológicos em causa; aterosclerose, esclerose de Monckeberg e esclerose arteriolar.

Muitos autores têm afirmado que o processo arteriosclerótico, no diabético é diferente do que o ocorrido no que o não é. Histològicamente pode ser impossível distinguir um tipo de arteriosclerose característico da diabetes; contudo o estudo orientado no sentido da localização, extensão e maneira de progredir destas lesões mostra que há diferenças em relação com o individuo não diabético. A observação anátomo-patológica cuidadosa revela que os vasos principalmente atingidos são as artérias mais pequenas. O estudo clínico do autor e as suas

observações arteriográficas revelam que o processo obstrutivo atinge especialmente as grandes e pequenas artérias distais.

A localização e extensão do processo arteriosclerótico incipiente nas grandes artérias é diferente nos indivíduos diabéticos. Nas pessoas diabéticas a lesão inicial atinge as artérias tibial e poplítea e, menos frequentemente, compromete a artéria femural. Pelo contrário, no indivíduo não diabético as lesões são predominantemente da femural e poplítea, enquanto que as artérias da perna são poupadas durante longos períodos de tempo. Além disso a aorta e a íliaca são também frequente e exclusivamente atingidas ao contrário do que acontece nos doentes diabéticos, nos quais a obstrução arterial é raramente verificada nestes grossos vasos.

O processo arteriosclerótico é mais difuso nas pessoas diabéticas; inicialmente pode atingir uma zona bem definida duma grande artéria enquanto que a obstrução segmentar é mais frequente nos doentes que não são diabéticos.

A lesão arterial tem tendência a progredir na diabetes; esta progressão é não só centrípeta como axial. Isto é, a progressão centrípeta apresenta-se sob a forma de placas ateromatosas que crescem, em primeiro lugar para o lume do vaso, produzindo primeiro uma estenose e depois oclusão completa da artéria; a progressão axial processa-se tanto no sentido proximal como no sentido distal ao longo da parede arterial. Esta progressão rápida está em contraste com a lenta evolução da arteriosclerose nas pessoas não diabéticas.

A arteriosclerose da média (esclerose de Mönckeberg) caracteriza-se pela presença de calcificação e necrose. Nos doentes diabéticos, é mais frequente que os depósitos de cálcio se verifiquem duma forma irregular que de maneira uniforme e encontram-se, principalmente, nos vasos distais.

As lesões das pequenas artérias (v. g. digitais) podem observar-se independentemente ou associados às dos grandes vasos. É por isso que os sinais de circulação deficiente dos dedos, constituem uma manifestação precoce de doença vascular dos diabéticos e que não é rara a gangrena do dedo grande do pé, por trombose da arteríola digital.

Recentemente, Goldenberg e colaboradores num estudo de 152 peças de amputações dos membros inferiores observaram lesões características nas pequenas artérias e arteríolas dos diabéticos. Estas lesões, diferentes da arteriosclerose, caracterizaram-se por proliferação do endotélio e deposição duma substância positiva para o ácido Schiff sob a forma reticulada, mas não contendo ferro coloidal.

Estas lesões encontraram-se nos *vasa vasorum* e nos vasos peri-adventíciais das grandes artérias, assim como nas pequenas artérias e arteríolas dos nervos, músculos e pele; tanto se verificavam nos diabéticos hipertensos como nos normotensos.

Histológicamente, as lesões de arteriosclerose dos grandes vasos são iguais nos doentes diabéticos e nos não diabéticos; pelo contrário, nas pequenas artérias, arteríolas, há lesões características que podem ter uma relação causal com a diabetes.

O frequente compromisso das arteríolas musculares, digitais e cutâneas, representando a periferia da rede arteriolar, está na base da gravidade das lesões vasculares periféricas da diabetes.

O quadro clínico das lesões vasculares periféricas da diabetes, está muitas vezes associado ou até diminuído por outras manifestações muito importantes: neuropatia diabética e infecção local. Esta associação em vários graus conduz a um quadro clínico realmente característico, muitas vezes designado por pré-diabético. As manifestações clínicas podem, deste modo, ser sistematizadas: 1) *arteriosclerose obliterante*; 2) *neuropatia periférica*; 3) *infecção*; 4) *lesão combinada*.

1 — *Arteriosclerose obliterante*. Na experiência do autor, a grande maioria dos doentes diabéticos com lesões arteriais periféricas de tipo obstrutivo sofrem duma forma de diabetes ligeira, que exige pequenas doses de insulina. Por outras palavras, parece que a uma perturbação do metabolismo dos hidratos de carbono pouco significativa correspondem lesões vasculares graves ou até de tipo maligno. É de presumir, embora não tenha ainda sido suficientemente documentada, uma participação importante da perturbação do metabolismo lipídico na aterogénese da diabetes. A influência da diabetes na evolução da arteriosclerose obliterante é bem demonstrada por dados clínicos. Em doentes de idades comparáveis, Dry e Hines verificaram que a arteriosclerose obliterante era 11 vezes mais frequente nos diabéticos que nos não diabéticos. Além disso, este processo parece ser mais prematuro nos indivíduos diabéticos; isto é, ocorre, em média, 10 anos mais cedo nos homens e 20 anos mais cedo entre as mulheres sofrendo de diabetes.

Nos indivíduos não diabéticos a relação sexo masculino-feminino é de cerca de 4 ou 6 para 1; nos indivíduos diabéticos, esta relação é de 1 ou 2 para 1. Estes mesmos coeficientes são de aplicar no que diz respeito a outras lesões vasculares da diabetes (retina, rim e coração).

O processo obstrutivo é, regra geral, lento e insidioso e acompanha-se de progressiva redução do lume vascular sob a forma de mediana ou grave estenose. Quando a obliteração se torna completa geralmente desenvolve-se um quadro clínico agudo.

Em consequência da obstrução arterial desenvolve-se uma circulação colateral, cuja capacidade funcional depende da rapidez com que decorre o processo obstrutivo, do número de segmentos arteriais atingidos. O quadro clínico resultante pode tomar a forma de síndrome agudo ou síndrome crónica, conforme a velocidade e extensão do processo patológico.

Os sinais e sintomas característicos deste síndrome agudo ou crónico são: claudicação intermitente, dor durante o repouso, ulceração ou gangrena. A claudicação intermitente, pode resultar apenas da estenose arterial quando o pulso da pediosa é ainda perceptível; todavia, na maioria dos casos, a obstrução é completa. Consequentemente o pulso periférico não é palpável e o índice oscilométrico é reduzido ou nulo. A claudicação intermitente do diabético nada tem, aliás, de característico.

As dores em repouso podem ser devidas a uma trombose aguda da artéria de grande calibre ou à ulceração e gangrena. A trombose súbita da poplitea é a mais frequente; a redução do seu lume, pode existir durante meses ou anos, mas é a sua obliteração completa que precipita o aparecimento do frequente quadro clínico agudo: dor brusca, extremidade fria, desaparecimento do pulso e dificuldade dos movimentos. Este acidente vascular, apesar de início brusco, não é semelhante ao devido a embolia. Por outro lado, a isquemia pode ser menos grave quando a fase obliterante é lenta e permite o desenvolvimento da circulação colateral eficaz; nestas circunstâncias, as consequências da estenose completa são diminuídas.

A gangrena e a ulceração, geralmente, atingem o calcanhar ou o dedo grande do pé. A necrose limita-se de início, aos tecidos dos dedos, a não ser que ocorra uma trombose arterial circunstância que conduz a gangrena de maior gravidade. O traumatismo, mesmo insignificante, pode precipitar a gangrena, sendo factores predisponentes a pele seca e luzidia e a presença de fissuras. É característico o facto dum doente diabético aparecer com zonas de pele infectadas e com gangrena, anteriormente sede de fissuras. É importante distinguir entre uma gangrena superficial e bem delimitada, devida ao decúbito, e a gangrena extensa secundária a um infarto da região. O calcanhar, mais que qualquer outra região, é vulnerável a estes três factores:

isquemia, pressão do decúbito e infecção. As lesões superficiais do calcanhar, geralmente, mantêm-se circunscritas em contraste com as lesões extensas e profundas que levam a grandes amputações.

A gangrena bilateral apresenta certa frequência. Joslin verificou que de 100 doentes com amputações de uma perna, 30 necessitaram amputação subsequente da outra perna.

A sobrevida do doente diabético que sofreu amputação de uma ou das duas extremidades inferiores, por gangrena, resulta diminuída. Em percentagens Sillbert refere: 65 % dos doentes sobrevivem até aos 3 anos e 41 % aos 5 ou mais anos. O sexo não interfere nestes valores. Os autores têm verificado que as complicações vasculares como causa de morte dos diabéticos subiu de 17 % (1910-1922) para 49,6 % (1936-1948).

Trabalhos recentes têm mostrado que a arteriosclerose da extremidade superior não é tão rara como antigamente se pensava. Mais de metade dos doentes que apresentam esta localização do processo degenerativo das artérias são diabéticos e as artérias atingidas são a cubital e a radial. É mais frequente a estenose que a obstrução completa de ambas estas artérias.

O grau de insuficiência arterial, pode ser avaliado apenas pelos dados clínicos, mas, a sua apreciação rigorosa, só pode ser levada a efeito por meio de arteriografia. As lesões características da diabetes são: 1) toda a artéria femural superficial e o segmento fêmuro-popliteu mostram-se mais vezes obstruídos nos indivíduos não diabéticos que nos diabéticos; 2) a obstrução de toda a artéria poplitea é mais frequente nos diabéticos; 3) a oclusão da femural superficial (distal, poliptea e femural profunda) aparece em 61,8 % dos indivíduos diabéticos; 4) a passagem do contraste foi satisfatória, mais frequentemente nos indivíduos não diabéticos (3: 1) é medíocre com mais frequência, nos indivíduos diabéticos (2: 1); 5) as lesões dos grossos vasos da perna são mais frequentes nas pessoas diabéticas; 6) devido à maior incidência da oclusão da artéria poplítea, com interrupção ou passagem deficiente do contraste nos doentes diabéticos, a circulação colateral está representada pelo grupo tibiogenicular, que é o menos eficaz de todos os grupos colaterais dos membros inferiores.

2 — *Neuropatia periférica* — A neuropatia periférica é talvez a complicação mais significativa e característica dos doentes diabéticos. De acordo com Gellife, foram Nélaton e Vésigne os autores que,

em 1852, pela primeira vez, chamaram a atenção para a úlcera perfurante do pé.

As lesões neurológicas podem ser centrais ou periféricas, parecendo que as últimas são as mais frequentes. Por ordem decrescente de frequência, as fibras afectadas são: sensoriais, autónomas e motoras.

A incidência da neuropatia periférica varia muito com os autores que a calculam; vai de 0 a 93 %. Uma tal discrepância deve-se, em parte, ao critério utilizado para definir a neuropatia diabética. Duma maneira geral, todos concordam no facto de ser a diabetes de longa evolução e mal tratada, responsável pelo aparecimento da neuropatia. As manifestações clínicas são: perturbações sensoriais, alterações dos nervos autónomos, lesões tróficas da pele, úlceras plantares e artropatia degenerativa.

As perturbações incluem dor, sensibilidade dolorosa, hipalgesia, hiperestesia ou anestesia. Estas perturbações são referidas aos dedos grandes, aos pés e por vezes às pernas e aos joelhos. Estes doentes são muito vulneráveis a todos os tipos de traumatismos. As perturbações do sistema nervoso autónomo periférico foram descritas por Auché em 1890 e Pryce em 1893; foi só mais recentemente que Rundles descreveu as perturbações da sudação e temperatura da pele e alterações no mecanismo da regulação da tensão arterial. Martin afirma que devem ser as fibras não mielinizadas as que primeiro são atingidas pelo processo patológico responsável pela neuropatia diabética.

O quadro clínico desta complicação diabética simula os efeitos da simpaticectomia total ou parcial. Além da anidrose e vasodilatação do dedo grande do pé, há também edema, eritema e atrofia da pele e tecido subcutâneo. Este tipo de neuropatia resulta duma verdadeira desnervação espontânea e, como é óbvio, nada beneficia com a simpaticectomia.

As úlceras crónicas dos pés, associadas a calosidades são lesões características dos doentes diabéticos. Jelliffe em 1894 reviu a primitiva literatura sobre o assunto, encontrando nessa data, já 220 artigos escritos. Desde então, muitos outros trabalhos se têm ocupado do assunto. As causas mais frequentes destas úlceras são a neuropatia diabética e um certo grau de alterações ósseas e articulares, particularmente ao nível das articulações metatarso-falângicas. As modificações da arquitectura do pé diabético condicionam a localização das úlceras e calosidades. Realmente, estas úlceras neurotróficas, estão

quase restringidas às proeminências produzidas pelas cabeças dos metatarsos.

No início, dá-se uma hemorragia na base da calosidade, com a subsequente formação duma flictena e ulceração da sua zona central, correspondente ao ponto sobre o qual a cabeça do metatarso exerce a sua maior pressão. A ulceração é geralmente circular de bordos talhados a pique. Nas úlceras de evolução longa, os seus bordos estão descolados, com formação de tractos fistulosos que terminam sobre um osso ou articulação. Sucede que estas lesões osteolíticas podem, durante muito tempo, não ser visíveis na chapa radiográfica. Infecção e osteomielite podem enxertar-se nestas lesões ósseas iniciais.

É importante distinguir uma úlcera neurotrópica pura da que está associada à arteriosclerose obliterante.

A artropatia degenerativa apresenta lesões ósseas e articulares, semelhantes às que se encontram na artropatia de Charcot; os factores que condicionam estas lesões são: perturbações sensoriais, debilidade motora e lassidão das articulações Bailey e Root chamam a atenção para o facto de ser o engrossamento uni ou bilateral da região társica a alteração mais precocemente encontrada; a seguir, a observação põe em evidência a destruição e desagregação das articulações tarso-metatarsicas e a presença de corpos estranhos. Com estas lesões podem coexistir perturbações isquémicas dos membros; todavia são indolores, e o doente ainda consegue andar.

Infecção — Os tecidos isquémicos e particularmente os diabéticos, são muito vulneráveis à infecção.

Qualquer solução de continuidade da pele pode actuar como porta de entrada e multiplicação das bactérias. Os microorganismos piogénicos da diabetes estão, muitas vezes, associados a infecções micóticas. Deve-se chamar a atenção para o seguinte facto: muitas vezes começa por haver uma infecção micótica com maceração, de que resultam fissuras interdigitais ou ulcerações por infecção secundariamente bacteriana. Haja ou não insuficiência circulatória a infecção nos doentes diabéticos fàcilmente evolui para a linfangite, celulite, abscessos profundos e por fim, gangrena. Esta, muitas vezes está relacionada com uma infecção inicial de úlceras interdigitais, fissuras do calcanhar, lesões traumáticas do pé ou inoportuna cirurgia executada por causa duma unha encravada, duma calosidade ou dum corno cutâneo.

De particular interesse, é a associação da infecção com a gangrena. Antes da era dos antibióticos, a gangrena, em doentes diabéticos, por causa da sua grande susceptibilidade à infecção, era tratada com uma imediata amputação. Ainda hoje, a infecção não deixa de representar uma grave complicação do diabético.

A gangrena infecciosa pode ocorrer na presença ou ausência de arteriosclerose obliterante. A distinção entre estes dois tipos de gangrena infecciosa é importante, porque no primeiro caso o prognóstico é mais grave. Os factores precipitantes responsáveis por esta complicação já foram referidos. Na vizinhança da porta de entrada da bactéria (unha encravada, fissura interdigital ou do calcanhar, calo ulcerado, etc.), pode haver uma zona sensível e necrótica, com celulite e linfangite, que progride ao longo do membro. Pode haver crepitação e pus. O doente está febril, com toxemia, com maiores exigências de insulina, reflectindo uma grave perturbação do metabolismo hidrocarbonado.

Na presença de infecção desta gravidade, os antibióticos não são suficientes; há que proceder a incisões e drenagens, ocasionalmente associadas a amputações limitadas, com a finalidade de controlar a propagação do processo infeccioso e salvar o membro.

No diagnóstico correcto e tratamento adequado das perturbações circulatórias dos membros inferiores dos doentes diabéticos, deve considerar-se o grau em que participam, no mesmo caso, isoladamente ou em combinação, os seguintes factores: doença arterial obstrutiva, neuropatia e infecção.

Na presença de arteriosclerose obliterante avançada, a lesão pode precipitar lesões irreversíveis. Regra geral, estes dois factores combinados, tornam grave o prognóstico no que se refere ao membro atingido.

Pelo contrário a infecção associada a uma ligeira ou mesmo ausente lesão arterial, pode muitas vezes ser completamente debelada. O mesmo prognóstico é válido para os doentes que reúnem infecção, neuropatia e ligeira insuficiência arterial. Neste último caso, não se deve confiar na ausência da dor no que respeita a critério de bom prognóstico.

O tratamento das complicações dos diabéticos a que se fez referência, quer seja médico ou cirúrgico, depende da avaliação dum certo número de factores.

O tratamento médico abrange os seguintes factores:

1 — controle da diabetes que geralmente exige uma rigorosa observância na dieta e uma maior dose de insulina;

2 — dieta e controle medicamentoso do anormal metabolismo lipídico, que abrange os seguintes aspectos: dietas de reduzido teor em colesterol e gorduras, drogas hipocolesterolimizantes e lipotrópicas;

3 — uso de drogas e manobras vasodilatadoras;

4 — alívio da dor produzida por neurite isquémica, ulceração e gangrena, que exige repouso no leito, tratamento local, administração de analgésicos (demerol, opiáceos);

5 — profilaxia contra a infecção e qualquer solução de continuidade da pele, nomeadamente higiene rigorosa dos pés, cuidado com as manobras contra os calos ou unhas encravadas, evitar qualquer traumatismo, abstenção de tabaco e uso de antibióticos como rotina, quando há qualquer sinal de infecção;

6 — estudar o doente sob o ponto de vista cardíaco, cerebral e renal, para rigorosa avaliação do prognóstico e do risco operatório (quando necessário).

O tratamento cirúrgico está indicado nas seguintes circunstâncias: claudicação intermitente grave, dor em repouso, lesões ulcerativas associadas com o pé neuropático e gangrena. Os métodos cirúrgicos vulgarmente utilizados nestes casos, compreendem:

1) — simpaticectomia; 2) esmagamento do nervo periférico; 3) cirurgia arterial directa; 4) amputações.

1 — *Sympaticectomia* — Não é fácil sistematizar as indicações para a simpaticectomia lombar; a principal objecção fisiológica decorre do inconveniente de aumentar o fluxo sanguíneo para um membro desnervado. O grau de vasodilatação da rede vascular cutânea depende da capacidade vascular residual.

A simpaticectomia não está indicada quando as lesões ulcerativas estão associadas à neuropatia diabética. Na experiência do autor, quando indicada, a simpaticectomia reduz ou elimina a dor relacionada com a obstrução arterial aguda e com pequenas lesões ulceradas; não há qualquer melhoria quando há isquemia de longa duração ou gangrena; a simpaticectomia melhora a ulceração ou gangrena recentes e bem delimitadas. A simpaticectomia, geralmente não acarreta qualquer alívio à claudicação intermitente.

2 — O esmagamento dum nervo periférico abrange o contingente sensitivo e motor do mesmo e está indicado (raramente) nos casos em que a dor se modificou com a simpaticectomia, mas de que resultou estabilização da circulação do pé;

3 — Em poucos casos está indicado desviar a circulação do segmento arterial obstruído através um enxerto adequado. O emprego deste método é mais frequente na arteriosclerose não diabética, em virtude, principalmente, das lesões nestes casos, serem mais segmentares que difusas e abrangerem mais os grossos vasos do membro que os de pequeno calibre. É difícil encontrar, abaixo do segmento tíbio-poplíteu, a artéria de calibre suficiente.

4 — *Amputações* — Antigamente e antes da era dos antibióticos, as amputações faziam-se, quase sempre, acima do joelho; actualmente são mais conservadoras. O nível a que se deve fazer, depende duma criteriosa ponderação do estado geral do doente e dos seguintes factores de ordem local: extensão da gangrena ou ulceração, gravidade da infecção, aspecto dos tecidos adjacentes, grau de insuficiência arterial e gravidade da dor. A seguir, são referidos, os principais tipos de amputações e suas indicações.

A — Amputação dum só dedo, ao nível da falange proximal ou do corpo do metatarso, está indicada na necrose bem delimitada da extremidade distal dos dedos ou ulcerações profundas com exposição do osso ou tendão. Deve-se procurar combater ou evitar a infecção com antibióticos.

B — A amputação transmetatársica está indicada, quando há gangrena limitada ou ulceração de dois ou mais dedos. Na experiência do autor, a cicatrização faz-se por primeira intenção, em 78 % dos casos.

C — A amputação supramaleolar, em guilhotina, é um método que deve ser posto em prática nos casos descompensados (estado geral deficiente), a título provisório ou definitivo — é de rápida execução e produz escasso traumatismo.

D — A amputação pelo terço médio da perna, está indicada, quando há gangrena de vários dedos que se propaga à região dos metatarsos, com ou sem infecção; quando há gangrena dos dedos e do calcanhar e quando fracassa a amputação transmetatársica.

Na experiência do autor (357 casos), o coto da amputação cicatrizou em 93 % dos casos, a amputação pelo 1/3 médio da coxa foi necessária em 1,8 % dos casos e a mortalidade foi de 5,2 %.

E—A amputação, acima do joelho, está indicada na gangrena e infecção extensas da perna, gangrena do pé com anquilose do joelho em flexão e obstrução aguda recente das artérias femural e ilíaca. É preferível a amputação pelo 1/3 médio da coxa.

As úlceras de origem trófica nos diabéticos, por vezes, podem ser tratadas com métodos conservadores, principalmente com meios ortopédicos que têm como finalidade evitar a pressão localizada sobre a região da úlcera; uso de sapatos adequados ao pé doente.

Cirurgicamente, pode-se actuar directamente — desbridamento e tamponamento com sutura tardia (Kern), ou levar a efeito uma amputação conservadora.

New York Journal of Medicine, 61:2988, 1961

Idade	Homens	Mulheres
18-24	24	15
25-34	25	13
35-44	21	14
45-54	20	12

Idade	Homens	Mulheres
5-9	12	11
10-14	11	10
15-19	10	9
20-24	9	8
25	8	7

ESTATÍSTICAS SOBRE DIABETES

A. I. Winegrad

Joslin Clinic levou a efeito um importante estudo estatístico, no qual são analisados os dados clínicos de todos os doentes diabéticos ali atendidos, desde 1897 até 1957, e que se pode resumir do seguinte modo:

	N.º de casos	Sobrevida (anos)
1897 - 1914	326	4,9
1914 - 1922	836	6,1
1950 - 1955	4376	15,6
1956 - 1957	640	18,2

No conjunto dos diabéticos de todas as idades há uma melhoria evidente do prognóstico da doença. A partir da introdução da insulina, em 1922.

Analisando, porém, os diversos grupos de idades, encontra-se uma diferença espectacular.

Damos apenas um aspecto da estatística:

Idade	1914-1923 Sobrevida (anos)	1956-1957 Sobrevida (anos)
0 - 9	2,9	26,4
10 - 19	2,7	23,5
20 - 39	4,9	25,1
40 - 59	8,0	18,7
60	6,4	10,2

Do ponto de vista prático é importante chamar a atenção para outro aspecto deste estudo. Até 1952, o coma diabético era a causa de 47,7 % das mortes destes doentes, enquanto que no período de 1950-57 este número baixa para 1,2 %. Por outro lado, neste último período de tempo, 77 % das mortes foram devidas a complicações cardiovasculares; a morte por infecção diminui bastante:

Causa de morte	1898-1922 %	1950-1957 %
Coma diabético	47,7	1,2
Complicações sem coma :		
Cardiovasculares e renais	22,6	76,5
Arteriosclerose	21,1	75,9
Infecção	11,2	5,2
Cancro	3,2	10,7
Tuberculose	4,9	0,7

A acidose diabética continua, porém, a ser uma causa potencial de morte para todos os diabéticos, mas a insulina reduziu espectacularmente a mortalidade por este motivo. O prolongamento de vida dos diabéticos condiciona, por outro lado, uma maior incidência de complicações. Os autores do presente trabalho põem estas duas interrogativas:

- 1 — É possível explicar esta elevada frequência de complicações com fundamento nos actuais conceitos da diabetes?
- 2 — Ou a terapêutica é responsável por estes factos?

Am. Pract. and Digest of Treatment, 12:471, 1961

A DIABETES EM PORTUGAL

ASSISTÊNCIA ANTIDIABÉTICA EM PORTUGAL

P. E. Lisboa e M. M. de Sá Marques

No nosso País, a Associação Protectora dos Diabéticos Pobres tem dedicado desde a sua fundação, em 1926, a sua melhor atenção e boa vontade à educação dos diabéticos seus protegidos. Lições colectivas, fazia-as o seu fundador e ainda actual Director Clínico, o nosso Mestre Roma, mesmo antes da fundação desta Associação, na sala de espera do seu consultório aos seus doentes particulares. Foi mesmo durante uma dessas palestras, que por ele foi lançada a ideia da fundação da nossa actual Associação, de cujas primitivas actividades fez parte, portanto, o ensino aos diabéticos protegidos que desde logo passaram a frequentar essas palestras no consultório do Dr. Ernesto Roma. Na Associação, desde o seu início que ficou organizado, por pessoal auxiliar devidamente habilitado na própria Associação, o ensino individual das dietas e da auto-injecção de insulina e análise de urina. Também desde sempre que se fazem palestras colectivas teóricas e práticas, e já desde há longos anos que se encontra em funcionamento um serviço de assistência epistolar, não só dietética mas também clínica.

O material impresso abrange um Boletim modesto, mas cuja primeira série teve o seu início em 1931, variados prospectos, de que destacamos as folhas de diversos tipos de dietas, um memorando sobre a insulino-terapia, sua técnica e riscos, etc.

De um modo geral, pode-se dizer que, hoje, a Associação Portuguesa se serve de todos os meios educativos atrás referidos, segundo as normas descritas e procurando realizar os fins de educação enun-

ciados. Assim, serve-se de palestras colectivas, do ensino individual, de material impresso, das pesquisas fraccionadas da glicosúria e do próprio ambiente educativo, procurando realizar uma educação simultaneamente teórica, prática e técnica.

Actualmente, fazem-se já palestras aos diabéticos, não só na sede, como na Delegação de Coimbra. Na sede, essas palestras têm a duração de meia hora e realizam-se todos os dias úteis, no início das consultas da manhã e da tarde, respectivamente às 8,30 e 18 horas. Incidem sobre assuntos teóricos e práticos. As palestras práticas, em número de 4 por semana, estão a cargo de dietistas competentes. As palestras teóricas são feitas por médicos e formam um pequeno curso permanente de 10 lições, sendo afixado um calendário dessas lições de 3 em 3 meses. Procurou-se que cada uma dessas lições tivesse a devida autonomia, de forma a que a sua audição pudesse ser propositiva, independentemente da audição das restantes.

Distribuiu-se aos doentes, a seguinte lista, das palestras constituintes do curso:

1.^a — *Diabetes*. O que é a diabetes e qual a sua importância. Porque aparece açúcar na urina.

2.^a — *Causas da diabetes*. Regras gerais do seu tratamento. Evolução da diabetes com tratamento ou sem ele.

3.^a — *Coma diabético*.

4.^a — *Complicações da diabetes*. (outras além do coma).

5.^a — *Obesidade*. Sua importância como causa e complicação da diabetes.

6.^a — *Higiene do diabético*. Os seus pés, mãos, dentes.

7.^a — *A alimentação*. O que são proteínas, hidratos de carbono, gorduras e calorías. Alimentos que os contêm.

8.^a — *A dieta do diabético*.

9.^a — *Insulina*. O que é e a importância que tem.

10.^a — *Hipoglicemia*. O que é e como se pode evitar a hipoglicemia.

Quanto ao ensino da auto-injecção de insulina, a Associação orgulha-se de que todos os diabéticos fazendo insulinoterapia se injectam a si próprios, com excepção apenas das crianças antes dos 8 anos e dos inválidos, por cegueira ou outro motivo impossibilitante. Crianças que mal sabem soletrar, adultos analfabetos e rudes, como por exemplo, trabalhadores rurais de mãos calejadas todos se auto-injectam. A técnica está uniformizada, regulamentada no seu mais pequeno pormenor, e é assim igualmente ensinada. Os resultados prá-

ticos são verdadeiramente consoladores. O desperdício de material é praticamente insignificante. Abscessos pela injeção, quase deles não há memória. Cito um caso verificado já há bastantes anos dum abscesso num diabético, varredor da Câmara, que era durante o seu trabalho que se injectava diàriamente!

E note-se que, dos 6 300 diabéticos até agora inscritos na Associação, fazem ou fizeram, insulinoterapia, cerca de 2 500. Todos os meses se ensina apròximadamente 15 a 20 diabéticos a técnica da auto-injecção de insulina, num total de 80 a 100 sessões práticas de ensino individual.

Quanto à análise de urina, o mesmo se pode dizer. Todos a devem saber executar. Por enquanto, a maioria usa o licor de Fehling, mas de futuro todos utilizarão o método enzimático, cujas vantagens são óbvias. Fornece-se-lhes umas folhas para registo dos resultados das análises, com 4 colunas, respectivamente para a urina da manhã e do pós-prandium das 3 principais refeições, e procura-se que só venham à consulta com o registo completo pelo menos dos 4 dias anteriores.

As consultas pelo correio são feitas na melhor colaboração com os médicos assistentes, quando os há. Para um diabético com um mínimo de educação, uma consulta epistolar pode ser grandemente valiosa, seja para alteração dietética aconselhável pela variação do peso corporal ou pelo ritmo e intensidade das glicosúrias registadas, seja para alteração da insulinoterapia ou para decidir de uma convicção do doente à consulta desta Associação ou do seu médico assistente, quando este exista. Da viabilidade prática destas consultas por correspondência temos um bom exemplo nas mudanças que se efectuaram recentemente na insulinoterapia de acção retardada. Por decisão da Direcção Clínica adoptaram-se as insulinas «lentas» de Hallas Moller como as habituais e, assim procedeu-se à mudança para este tipo de insulina retardada da enorme maioria dos diabéticos sob insulinoterapia. Um número à roda de duas dezenas fez, sem acidentes, esta transição apenas por meio de consultas epistolares.

.....

Quanto a perspectivas futuras?

Creemos ter bem demonstrado a impossibilidade da educação adequada do diabético exclusivamente pelo seu médico assistente, e consequentemente, a necessidade dos meios educativos suplementares atrás referidos.

Por outro lado, consideramos como de extrema dificuldade a criação e utilização desses meios educativos em todos os centros assistenciais (hospitais etc.), onde os diabéticos sejam tratados.

Ora, a Associação Protectora dos Diabéticos Pobres, tem, como vimos, esta educação já organizada e em satisfatório funcionamento, e é um seu princípio estatutário o ela não ter médicos privativos. A assistência médica pròpriamente dita é fornecida aos diabéticos seus protegidos apenas na medida em que estes a requebrem. Qualquer diabético seu protegido tem a liberdade de continuar a ser assistido pelo médico de sua escolha. Isto verifica-se desde sempre e, para os diabéticos da província, é um facto obrigatório. Para eles, o médico assistente terá de ser o da terra onde habitem, e a Associação protege-os e assiste-os na melhor e quanto possível mais estreita colaboração com o médico assistente a cujas prescrições se submete. Terá, como é óbvio, de haver uma supervisão pela Direcção Clínica, mas pode assegurar-se que daí não costumam resultar entraves e qualquer discordância que surja sobre uma orientação terapêutica, é directamente exposta ao médico assistente e o assunto é sempre devidamente esclarecido. Para os diabéticos de Lisboa, são já vários os colegas e mesmo os serviços hospitalares que hoje se utilizam da protecção da nossa Associação para os seus diabéticos. Assim, se um diabético é visto por um destes colegas, ele é-nos enviado com a indicação da dieta prescrita (que terá de ser de um dos tipos adoptados pela Associação, evidentemente) e, sendo disso o caso, com a prescrição da dose e tipo de insulina ou sulfanilureias. Na Associação, mediante uma avença proporcional à sua situação financeira, o doente poderá fazer as análises necessárias e encontrará meios de obtenção dos medicamentos prescritos. Mas, principalmente, proceder-se-á à sua educação. A dieta é-lhe ensinada, bem como a análise de urina, cujo necessário material é fornecido. E, acima de tudo, assiste às lições do referido curso sobre diabetes e integra-se no ambiente educativo que presumimos possuir. A sua assistência médica, essa continuará a cargo do médico que no-lo enviou, salvo manifesto desejo em contrário. Para os diabéticos hospitalizados, o seu envio à Associação faz-se durante essa hospitalização, não se lhes dando alta sem que o doente se encontre apto a injectar-se e provido do necessário material, tanto para a insulino-terapia como para a análise de urina.

É nosso desejo que, de futuro, esta prática se generalize quanto possível. Visualizamos a nossa Associação, fundamentalmente, como um organismo centralizador da «protecção» ao diabético, e consequen-

temente, responsável pela sua «educação». A assistência médica seria feita onde o diabético bem desejasse, mas a sua educação que, como vimos, é tão ou mais importante ainda, essa, salvo raras excepções, seria da responsabilidade da Associação, aonde ele sempre seria enviado.

E quanto ao diabético rico dos nossos consultórios particulares?

Esse, está estatutariamente impedido de gozar da protecção material da nossa Associação, criada para os diabéticos pobres. Porém, nada o impedirá de aproveitar dos aspectos espirituais dessa protecção; isto é, muito especialmente, da educação. Assim, ele igualmente nos poderá procurar. Inscreve-se como sócio, para o que a quota mínima é de 5\$00 mensais, e fica assim habilitado a assistir ao ensino colectivo; mediante adequada remuneração, poder-lhe-á ser ministrado o ensino individual eventualmente prescrito. Isto é: pode ser «educado».

Antevemos assim o dia em que a nossa modesta mas ambiciosa Associação Protectora dos Diabéticos Pobres fosse, de facto, tal como hoje aspira a ser, um verdadeiro instituto de educação e não simplesmente de «assistência» — de todos os diabéticos do País. Seria essa a mais grata compensação que a sua actual Direcção, tanto Clínica como Administrativa, poderia desejar para o seu trabalho a bem do diabético.

Termino como comecei, com uma citação de Joslin¹:

«Ensinar diabéticos é quase uma Arte Maior pelo que exige de engenhosidade. Deve-se não somente ensinar mas também treinar, de forma a que os conselhos sejam seguidos à letra. Requer não somente competência médica mas igualmente um conhecimento da natureza humana. Quando a sua realização é adequada, a vida dum homem ou de uma mulher, dum rapaz ou duma rapariga, é salva, e quem sabe qual outro genial diabético como Edison — que presumia ter sofrido da doença durante 62 anos — ou como Minot — que partilhou um prémio Nobel pela sua contribuição para a descoberta da hepatoterapia da anemia perniciosa — pode assim ser oferecido à humanidade?»

Jornal do Médico, 37:537, 1958

¹ Joslin, E. P.; Root, H. F.; White, P.; Marble, A. — The Treatment of Diabetes Mellitus, 9.ª edição, p. 305 (1952).

BIBLIOGRAFIA MÉDICA PORTUGUESA
SOBRE A DIABETES ¹

I — *Diabetes em geral*

- Miranda, Augusto — Crítica à conferência do médico italiano Dr. Guelpa sobre diabetes. Separata, 1913.
- Pulido Valente, F. — Lições sobre diabetes. Lisboa 1925.
- Fonseca, Fernando — Diabetes Mellitus (Anatomia Patológica — Prof. H. Parreira; Laboratório — Roberto Chaves). Barcelona, 1930.
- Costa, Eduardo — Acção das Águas de Melgaço sobre as curvas da glicemia, nos diabéticos. *Clin. Hig. Hidrologia*, 111:141, 1937.
- Costa, M. Bruno da — Diabetes sacarina. Aspectos fisiopatológicos, clínicos, dietéticos e terapêuticos. *Coimbra Médica*, 8:231, 1941.
- Corte Real, E. — Minerais no sangue dos diabéticos. *Med. Contemporânea*, 61:273, 1943.
- Costa, M. Bruno da — Diabetes sacarina. Liv. Académica. Coimbra, 1943.
- Castro Freire, Leonardo — Diabetes mellitus infantil. *Lisboa Médica*, 21:481, 1944.
- Lins, Francisco — Diabetes e meteorologia. *Médico*, 12:34, 1945.
- Silva Filho, Santos — A diabetes na prática corrente. Liv. Luso-Espanhola, 1946 — Diabetes Sacarina (Aspectos fisiopatológicos, clínicos, dietéticos e terapêuticos). Liv. Moura Marques. Coimbra, 1946.
- Ribeiro, Emídio — Sobre a diarreia nocturna dos diabéticos. *Acta Endocrinol. et Gynaec.*, 2:165, 1949.
- Ferreira Mira — O apetite. Gordos e Magros. *Medicina*, 13:15, 1950.

¹ A bibliografia sobre cada um dos capítulos apresenta-se, em primeiro lugar, por ordem cronológica e em segundo por autores.

- Pinto, A. Baião — Novas aquisições sobre diabetes e gota. *Medicina*, 13:15, 1950.
- Espírito Santo, Esteves — Algumas considerações sobre um caso de diabetes. *Jornal do Médico*, 19:831, 1952.
- Monteiro, J. G. — O actual conceito da diabetes insulino-resistente não tem justificação. *Médico*, 3:497, 1952.
- Monteiro, J. G. — Como observar um diabético. *Jornal do Médico*, 24:825, 1954.
- Serra, Augusto Vaz — Um diagnóstico de «nervosismo». *Coimbra Médica*, 1:278, 1954.
- Lisboa, Pedro Eurico — Diabetes. *Médico*, 65901, 1955.
- Brites, Florinda Amaral — Diabetes. *Gazeta Médica Portuguesa*, 9:395, 1956.
- Costa, M. Bruno da — Diagnóstico precoce da diabetes Mellitus. *Coimbra Médica*, 4:859, 1957.
- Botelho, Luís S. — Formas clínicas de diabetes. *Jornal do Médico*, 37:698, 1958.
- Costa, M. Bruno da — Métodos de diagnóstico da diabetes Mellitus. *Jornal do Médico*, 38:17, 1959.

II — Patologia da diabetes

- Faleiro, A. Lima — Estudo sobre a patogenia da diabetes glicosúrica. Tese de Concurso. Lisboa, 1904.
- Prates, M. — Conhecimentos actuais sobre as alterações anatómo-patológicas do pâncreas na diabetes mellitus. *Imprensa Médica*, 8, 1942.
- Costa, S. F. Gomes da — Les hyperglycémies. I — Introduction. Nouveaux essais sur la nature du sucre sanguin. *Arch. Port. Scienc. Biologique*, 7:24, 1944.
- Costa, M. Bruno da — Patologia humoral da diabetes. *Coimbra Médica*, 10:68, 1943.
- Alvim, Francisco — Patogenia da diabetes verdadeira e de outras glicosúrias. *Jornal do Médico*, 5:443, 1945.
- Costa, M. Bruno da — Patologia humoral da diabetes. *Mecal*, 2:12, 1948.
- Finkler, B. — Necrobiose lipídica dos diabéticos. *Lisboa Médica*, 22:217, 1945.

- Pais, Eurico — Diabetes aloxânica. *Rev. Luso-Espanhola de Endocrinologia e Nutrição*, 1:13, 1948.
- Simões, Manuel Sobrinho Rodrigues — Da mobilização lipídica na diabetes aloxânica, Porto, 1952.
- Parreira, F. e colab. — Glicogénio leucocitário na diabetes mellitus. *Jornal do Médico*, 22:550, 1953.
- Salcedo, Ignácio e Hargreaves, M. P. — Alguns aspectos da função suprarrenal na diabetes mellitus. *Médico*, 4:757, 1953.
- Nogueira, Fernando Rodrigues e colab. — Contribuição para o estudo do papel do sangue dos diabéticos na susceptibilidade destes às infecções. *J. Soc. Scienc. Médicas*, 120:287, 1956.
- Mauro, C. — Recentes conceitos no metabolismo da diabetes. *Gazeta Médica Portuguesa*, 14:9, 1961.

III — Complicações da diabetes

- Centeno, Dominguez — Contribuição para o estudo do coma diabético. Tese, 1888.
- Martins Pereira, João José — A propósito de um caso de coma diabético. *Medicina Contemporânea*, 1919.
- Nobre, M. R. Pacheco — Coma diabético. Diagnóstico e bases fisiopatológicas do seu tratamento. *Medicina Contemporânea*, 61:193, 1943.
- Costa, M. Bruno da — Coma diabético. Etiologia. *Mecal*, 1:3, 1948.
- Portela, J. Luís — Coma diabético. Alguns aspectos. *Rev. Clin. Espanhola*, 50:366, 1953.
- Martins, José Maria — O coma diabético. *Terapêutica*, 27:1, 1954
- Serra, Augusto Vaz — Coma diabético e glicose tissular. *Jornal do Médico*, 31:341, 1956.
- Monteiro, J. Gouveia — Estudo sobre a angiopatia diabética. *Coimbra Médica*, 4:761, 1957.
- Furtado, Diogo — Neuropatias da diabetes. *Jornal do Médico*, 37:373, 1958.

IV — Diabetes e Laboratório

- Trincão, Carlos — Contribuição do laboratório para o diagnóstico e tratamento da diabetes. *Imprensa Médica*, 8:292, 1942.

Santos, Luís Augusto Duarte — Glico-reacção e diabetes sacarina. (Estudo crítico e contribuição experimental). *Rev. da Universidade de Coimbra*, 15:33, 1945.

V — Diabetes e Experimentação

Athias, Mark — O estudo experimental das águas medicinais nos doentes e nos animais de laboratório. *Clínica, Higiene e Hidrologia*, 3:139, 1937.

David, A. Morais — Patogenia da diabetes. Conceito clínico. Conceito moderno. Alguns factos experimentais. *Lisboa Médica*, 19:42, 1942.

Paes, Eurico — A diabetes aloxânica. *Rev. Endocrinologia e Nutrição*, 1:13, 1948.

Azevedo, Raul — Contribuição para o estudo da diabetes experimental. Acção da vitamina E na diabetes experimental. *Coimbra Médica*, 3:969, 1956.

VI — Diabetes e outras doenças

Silva Filho, Santos — Diabetes e gravidez. *Portugal Médico*, 25:223, 1941.

Faria, J. Alberto de — Diabéticos tuberculosos. *Imprensa Médica*, 8:1, 1942.

Ferreira Marques, J. — Dermatoses no diabético. *Medicina Contemporânea*, 60:295, 1942.

Jorge, António — Paracentose e diabetes. *Imprensa Médica*, 9:46, 1943.

Pamplona, Alda — Hipertiroidismo e diabetes. *Lisboa Médica*, 21:233, 1943.

Lafuente, Adolfo — Mixedema e diabetes. *Acta Endocrinol. Ibérica*, 2:136, 1952.

Costa, M. Bruno da — Hipófise e diabetes mellitus. *Médico*, 3:349, 1952.

Munhoz Braga — Notas sobre obesidade e diabetes. *J. Soc. Ciências Médicas*, 118:31, 1954.

Cruz, M. da — Diabetes Mellitus e sua associação com hipertiroidismo. *Clínica Contemporânea*, 8:33, 1954.

- Salcedo, Ignácio — Insuficiência hipofisária e diabetes mellitus. *Jornal do Médico*, 26:251, 1955.
- Patrício, Ladislau — Diabetes e tuberculose. *Jornal do Médico*, 31:451, 1956.

VII — Tratamento da diabetes

- Roma, Ernesto — Tratamento do coma diabético. 1925 (separata).
- Guedes, Benard — Roentgenterapia dos processos inflamatórios e infecciosos dos diabéticos. *Imprensa Médica*, 7:273, 1941.
- Saldanha, Aleu — Possibilidades do tratamento dos estados diabéticos pelos raios X. *Lisboa Médica*, 18:657, 1941.
- Silva Pinto — Esplancnicectomia bilateral no tratamento cirúrgico da diabetes pancreática. *Portugal Médico*, 25:397, 1941.
- Noronha, A. da Piedade — Eugenia Gambolana no tratamento da diabetes. *África Médica*, 9:186, 1943.
- Teixeira, J. S. — Drogas hipoglicemiantes. *Amatus Lusitanus*, 2:167, 1943.
- Costa, S. F. Gomes da — A glucoquinoterapia da diabetes. *Amatus Lusitanus*, 3:389, 1944.
- Costa, S. F. Gomes da — Diabetes e sulfamidoterapia. *Amatus Lusitanus*, 3:330, 1944.
- Pinho, Bernardino — Preparados farmacêuticos da insulina. *Amatus Lusitanus*, 3:101, 1944.
- Silva Pinto — Intervenções sobre os esplâncnicos no tratamento de algumas complicações da diabetes. *Galícia Clínica*, 16:15, 1944.
- Bisceglie, Vincenzo — Vitamina B₁ e diabetes açucarada. *África Médica*, 13:80, 1947.
- Nobre, M. R. Pacheco — Normas do tratamento do coma diabético. *Gazeta Médica Portuguesa*, 1:27, 1948.
- Paes, Eurico — Hipertensão em diabéticos e radioterapia hipofisária. *Rev. Endocrinologia e Nutrição*, 2:201, 1949.
- Silva Filho, Santos — Acidentes da insulino-terapia nos diabéticos. *Gazeta Médica Portuguesa*, 3:20, 1950.
- Munhoz, Braga — Nova técnica no tratamento da diabetes pela insulina. *Gazeta Médica Portuguesa*, 4:1, 1951.
- Garcia, J. — Estado actual do tratamento da acidose e do coma diabético. *Jornal do Médico*, 18:114, 1951.
- Botelho, Luís S. — Algumas considerações sobre o tratamento da diabetes mellitus. *Clínica Contemporânea*, 7:211, 1952.

- Paes, Eurico — Acção hipoglicémica da para-oxi-propio-fenona na diabetes mellitus. *Acta Endocrinol. Ibérica*, 2:247, 1952.
- Paes, Eurico — Um novo método para estabelecer a indicação da radioterapia hipofisária nos diabéticos. *Gazeta Médica Portuguesa*, 6:429, 1953.
- Basto, L. Pinto — Coma diabético. Fundamentos fisiopatológicos do seu tratamento. Colectânea de trabalhos Médicos dos Discípulos de Pulido Valente. Lisboa, 1954.
- Serra, Augusto Vaz — Tratamento do coma diabético. *Coimbra Médica*, 1:625, 1954.
- Silva Filho, Santos — Directrizes gerais do tratamento da diabetes. Lições do V Curso de Aperfeiçoamento Médico-Sanitário, 1954.
- Monteiro, J. Gouveia — Tratamento da diabetes com suspensões de insulina-zinco. *Coimbra Médica*, 2:510, 1955.
- Basto, L. Pinto — Tratamento do coma diabético, *Jornal do Médico*, 31:349, 1956.
- Botelho, Luís S. e colab. — A diabetes de contra-regulação e sua terapêutica por via oral. *Jornal do Médico*, 30:637, 1956.
- Branco, Francisco — A terapêutica oral pelo BZ55 e D860. *Médico*, 7:1113, 1956.
- Correa, José Pinto — Acerca de novos antidiabéticos. *Medicina Contemporânea*, 74:177, 1956.
- Monteiro, J. Gouveia — Tratamento oral da diabetes mellitus pelas sulfanilureias. *Coimbra Médica*. 3:1071, 1956.
- Santos, C. e colab. — Radioterapia da hipófise na diabetes mellitus. *Gazeta Médica Portuguesa*, 10:57, 1957.
- Munhoz, Braga — Ensaio dos comprimidos de BZ55 e D860 no tratamento oral da diabetes mellitus. *Medicina Contemporânea*, 76:193, 1958.
- Salcedo, I. — Algumas considerações sobre o tratamento per-oral da diabetes mellitus pelos derivados sulfonamidicos. *Jornal do Médico*, 35:461, 1958.
- Salcedo, I e colab. — Tratamento da diabetes mellitus com uma nova substância P. 607 ou clorpropamida. *Jornal do Médico*, 37:272, 1958.
- Salcedo, I e colab. — Resultados preliminares do tratamento da diabetes mellitus pelo P. 607 ou clorpropamida. *Jornal do Médico*, 42:377, 1958.
- Serra, Augusto Vaz — Algumas considerações sobre o tratamento do coma diabético. *Jornal do Médico*, 37:265, 1958.

- Viegas, A. — BZ55 no tratamento da diabetes. *O Médico*, 26:41, 1958.
- Lisboa, Eurico e colab. — Primeiros ensaios da terapêutica deambulatoria na diabetes pelo fenetildiguanida (D. B. 1). *Jornal do Médico*, 38:841, 1959.
- Munhoz, Braga — Novas concepções no tratamento da diabetes. *J. Soc. Cienc. Médicas*, 124:342, 1960.
- Menano, H. e colab. — Action de l'acetate sur le Tm de la glucose. *Gazeta Médica Portuguesa*, 13:569, 1960.

VIII — A luta contra a diabetes

- Munhoz, Braga — As clínicas de diabetes e o racionamento alimentar na Inglaterra. *Imprensa Médica*, 17:522, 1952.
- Fonseca, J. Diniz — A diabetes e a sua assistência em Portugal. *Bol. Assistência Social*, 12:293, 1954.
- Costa, M. Bruno da — Aspectos médico-sociais da diabetes mellitus. *Coimbra Médica*, 2:114, 1955.
- Fonseca, J. Diniz da — A diabetes e a sua assistência em Portugal. *Broteria*, 1955.
- Santos, M. L. dos — Cuidados de enfermagem prestados aos doentes diabéticos. *Gazeta Médica Portuguesa*, 8:197, 1955.
- Costa, M. Bruno da — La lutte anti-diabetique au Portugal. *Coimbra Médica*, 3:721, 1956.
- Lisboa, P. E. e colab. — Educação do diabético. *Jornal do Médico*, 37:533, 1958.
- Torres, G. — O Problema social da diabetes. *Jornal do Médico*, 36:806, 1958.

FISIOPATOLOGIA DA DIABETES

O papel das glândulas endócrinas na diabetes experimental

B. H. Houssay

A diabetes é uma perturbação do metabolismo dos hidratos de carbono, no qual o equilíbrio dos factores hormonais normais se encontra alterado.

No estado normal ou na diabetes, o papel do fígado é importante, porque é o órgão que produz a glicose endógena, e que mantém, deste modo, a glicemia no seu valor normal. Na ausência do fígado, não é possível, de forma alguma, provocar ou manter a hiperglicemia diabética.

A secreção de cada hormona é submetida a uma regulação, havendo também uma regulação do equilíbrio de todas elas entre si.

A secreção interna do pâncreas desempenha um papel fundamental, porque mantém normal o nível de glicose no sangue, evitando ou corrigindo qualquer subida. Regula o fabrico de glicose endógena, assim como o seu depósito (gordura ou glicogéneo) e a utilização do açúcar. A pancreatectomia total produz a diabetes em todos os animais verte-

brados, cuja gravidade, porém, depende da espécie animal.

A secreção da insulina é condicionada pelo nível da glicemia da espécie animal. O sistema nervoso central não é indispensável à secreção da insulina; todavia o vago intervém neste mecanismo de forma secundária ou acessória porque permite uma correcção um tanto mais rápida e mais perfeita das variações da glicemia.

Verificam-se reflexos condicionados hiperglicemizantes por meio da insulina nos cães normais ou pancreatectomizados mesmo após a secção da medula mas não depois de vagotomia bilateral.

É indispensável a presença de insulina para que outras hormonas possam realizar o anabolismo proteico e o crescimento; na ausência de insulina, a síntese dos ácidos gordos é deficiente ou não chega a acontecer, existe um aumento da mobilização das gorduras de reserva que pode atingir o fígado, resultando uma intensa cetogénese hepática.

A presença de hormonas hipofisárias atenua a hipoglicemia e a queda do glicogéneo do jejum, aumentando a acção dos agentes hiperglicemizantes.

Na ausência da hipófise anterior, há uma diminuição da glicose do organismo, sendo mais fácil desencadear a hipoglicemia do jejum ou da insulina a qual,

por outro lado, se não pode contrabalançar, em consequência dum exagerada mobilização da glicose a partir do fígado, como se observa no animal com hipófise. A intensidade da diabetes pancreática é pois diminuída pela hipofisectomia — a hiperglicemia do jejum é menor, há uma diminuição das necessidades de insulina e uma acentuada restrição da cetogénese.

Na insuficiência ante-hipofisária, observa-se o seguinte:

1 — Diminuição do anabolismo proteico e do crescimento e, em condições de emergência, (diabetes, etc.), o catabolismo endógeno aumenta pouco;

2 — Na diabetes pancreática, o catabolismo das gorduras encontra-se diminuído, não há infiltração gorda do fígado, nem aumento da lipemia e verifica-se uma redução acentuada de cetonúria.

Um excesso de hormonas ante-hipofisárias diabetogéneas (somatotropina, corticotropina, prolactina) intensifica uma diabetes existente e pode, também, produzir um estado de diabetes no animal normal. Esta acção pode observar-se na ausência da tiroideia ou da hipófise e mesmo das suprarrenais. Esta diabetes pode ser transitória (diabetes hipofisária) ou tornar-se permanente (diabetes meta-hipofisária). Estas hormonas aumentam a resistência

dos tecidos à insulina mesmo na ausência do pâncreas. A secreção de insulina aumenta durante as primeiras horas, mais tarde as células B ficam reversível (diabetes hipofisárias) ou irreversivelmente lesadas (diabetes meta-hipofisárias) e, neste último caso, há uma diminuição do conteúdo e secreção de insulina.

Na ausência de secreção de hormonas cortico-suprarrenais, verifica-se uma diminuição rápida de glicose e glicogéneo do jejum. A intensidade da diabetes pancreática está nitidamente diminuída. A administração de hormonas corticais corrige todas estas perturbações e, em dose elevada, pode produzir uma diabetes transitória. Nos cães nos quais se removeu parte do pâncreas, pode obter-se uma diabetes permanente (diabetes metacorticóide). A suprarrenalectomia, no homem diabético, produz uma melhoria das curvas alongadas de tolerância para a glicose ou atenuação da diabetes ou até produzir a cura nos casos de hipercorticalismo.

A hormona tiroideia acelera a absorção intestinal de glicose, aumenta a curva de tolerância para a glicose, e a rapidez da descida do glicogéneo em jejum. O tratamento com a tiroideia ou suas hormonas pode originar ligeiras hiperglicemias ou glicosúrias passageiras nos animais ou

homens sãos, mas nunca nos diabéticos. Mas se a resistência insular está reduzida por causa da redução da massa pancreática ou por causa duma acção diabéto-génea passageira (aloxan, hipófise) o tratamento tiroideu pode originar, no cão, uma diabetes transitória (diabetes tiroideia) ou diabetes permanente (diabetes metatiroideia).

A tiroidectomia produz uma nítida acção preventiva sobre a diabetes aloxânica e exerce uma acção preventiva ou curativa sobre a diabetes de ratos submetidos a larga pancreatectomia. Mas a sua acção é nula ou escassa e sempre transitória sobre a diabetes dos cães. Diminui muitas vezes a gravidade da diabetes humana.

As hormonas sexuais produzem efeito nulo sobre a evolução da diabetes que aparece algum tempo depois de pancreatectomias extensas do rato branco; o ovário e os estrogéneos diminuem a frequência do aparecimento desta diabetes. Pelo contrário, o testículo e os androgéneos aumentam a sua frequência e intensidade. Um tratamento prolongado pelos estrogéneos com insulina produz uma regressão da diabetes aloxânica numa larga proporção de ratos (95 %) o que se não consegue apenas com a insulina. Os estrogéneos actuam provocando uma hiperplasia das células B e consequentemente elevam o con-

teúdo e secreção de insulina; além destes factos talvez exista uma acção sobre a hipófise e outros órgãos.

A capacidade de hiperplasia e regeneração de ilhotas do pâncreas é muito mais acentuada no rato do que no gato e nitidamente menos no cão. Em virtude da hipertrofia das células B do rato, consegue-se a prevenção da diabetes (produzida pela pancreatectomia extensa) ou a sua regressão (diabetes aloxânica) por meio dos estrogéneos ou corticóides, sobretudo quando associados à insulina.

No equilíbrio funcional endócrino, cada hormona pode exercer uma acção antagonista condicionante ou reguladora por intermédio da acção de outras hormonas.

Em todas as formas da diabetes, há uma insuficiência de insulina em relação com as necessidades orgânicas. A deficiência é absoluta quando não existe secreção de insulina. A deficiência é, porém, relativa:

- 1 — quando a secreção de insulina está diminuída;
- 2 — quando a insulina é inactivada por acção dos antagonistas ou anticorpos;
- 3 — quando a secreção é normal mas as exigências orgânicas de insulina estão aumentadas;
- 4 — quando há resistência das células à acção da insulina.

Na diabetes há uma regulação imperfeita da secreção do pâncreas porque não pode ajustar a sua secreção às necessidades orgânicas e manter a glicemia no seu nível normal.

Em todas as provas da diabetes, as secreções hipofisárias e suprarrenais (normais ou não) aumentam de intensidade na diabetes. Todas as glândulas endócrinas desempenham um papel em todos os estados diabéticos quer directamente pela acção específica das suas hormonas quer indirectamente pela sua influência sobre outros órgãos. As alterações do equilíbrio endócrino e mudanças de reacção dos tecidos, são factores que modificam o tipo de diabetes.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes. Genebra, Julho de 1961

DIABETES E EXPERIMENTAÇÃO

A cicatrização na diabetes experimental

R. G. Rosen e I. F. Enquist

É frequente encontrar, na literatura médica, referências às relações entre a diabetes e a cicatrização. Já em 1904, Engleton¹ antes da descoberta da insulina,

observou que, na diabetes, as feridas cicatrizavam lenta e dificilmente, mesmo na ausência de infecção. Mais recentemente foi afirmado que não se verifica atraso da cicatrização se o tratamento é correcto e que a diabetes não interfere realmente no processo cicatricial, na ausência de infecção. Infelizmente não há trabalhos clínicos ou experimentais suficientemente decisivos para suportar este ponto de vista. Bennet² da Fundação Mayo, foi um dos poucos autores que abordou este assunto de forma criteriosa. Observou as incisões abdominais de cães sujeitos a pancreatectomia total e tratados com insulina, comparando-as com aquelas obtidas em animais testemunhas: verificou que a cicatrização se processa duma forma anormal nos cães diabéticos; os tecidos estavam edematosos, os depósitos de fibrina eram escassos e tardios, a reacção celular era exagerada, a neoformação vascular era muito lenta e havia aumento de trombozes. Todavia, depois destes trabalhos, persiste a interrogação: os doentes diabéticos cicatrizam tão rápida e completamente como as pessoas

¹ Engleton, W. P. Ann. Med., 7:898., 1904

² Bennet, R. J. — Thesis — University of Minnesota, 1932

normais ou, no caso negativo, a insulina corrige esta perturbação?

O trabalho experimental que os autores realizaram tem por finalidade esclarecer estes pontos duvidosos. Para tal provocaram a diabetes experimental de cães por meio de injeções de aloxan, 150 mg por quilograma de peso do animal e observaram a cicatrização por 1.^a intenção e 2.^a intenção.

A diabetes perturba a cicatrização das feridas de diferentes maneiras que não se realizam totalmente nos animais injectados com aloxan.

Na verdade, a diabetes aloxânica é diferente da diabetes espontânea: a maior frequência de cetose neste último tipo da doença e a ausência ou escassez de células pancreáticas da variedade beta na diabetes experimental provocada pelo aloxan. Todavia as semelhanças são muito maiores que as diferenças. Em ambas as formas há: hiperglicemia, glicosúria, insuficiência de insulina e hiperlipemia. Ambas as formas são agravadas pela tiroxina e pelo ACTH e melhoradas pela adrenalectomia, jejum, dieta rica em gordura e a insulina. Por isso alguns autores pensam que o aloxan tenha certa influência na diabetes espontânea. Loubatieres³ identificou o aloxan e seus metabolitos em maior quantidade no sangue dos

diabéticos que nos indivíduos normais. Apenas se não observam as lesões vasculares próprias da forma espontânea, pelo facto da diabetes experimental ter sido de curta duração.

A representação gráfica mostra que o ritmo da cicatrização do 4.^o ao 10.^o dia não difere de forma significativa dum grupo para o outro. Este facto é confirmado na segunda parte do trabalho, no qual a velocidade (factor tempo) foi a única variável a ser investigada. Experimentalmente, quase todos os tecidos estudados (córnea, pele, fáschia, músculo estômago, etc.) têm o mesmo ritmo. Todavia, as curvas representativas desta investigação, mostram diferenças significativas de umas para outras no que respeita à sua altura. A quantidade ou resistência da cicatrização diferem; por exemplo, uma cicatriz da córnea não é tão resistente como uma cicatriz da pele ou duma fáschia.

Os mecanismos segundo os quais as feridas cicatrizam não são ainda perfeitamente compreendidas e as razões pelas quais cicatrizam o são ainda menos.

Bennet admitiu que a diferença de cicatrização do tecido

³ Loubatieres, A. — Experimental Diabetes, Oxford, 1954

diabético em relação ao tecido não diabético residia, em parte, nas diferentes concentrações de açúcares nos tecidos e que a quantidade de açúcar da pele e dos músculos era grosseiramente proporcional à sua concentração no sangue; isto é, o teor da pele do diabético em açúcar é duplo daquele do indivíduo sã.

Forscher e Cecil demonstraram que os níveis da taxa de tirosina, ácido desoxiribonucleico e fósforo orgânico ácido-solúvel nos tecidos subiam nas feridas dos ratos normais o que não acontecia nas feridas dos ratos diabéticos, enquanto o ritmo de subida do glicogénio tecidual era maior nas feridas dos ratos diabéticos. Isto significa que a alteração do processo cicatricial, nos doentes diabéticos, era motivada por esta diferença do padrão normal.

No presente trabalho o grupo testemunha tratado com insulina tinha taxas de glicemia normais mas mostrava uma cicatrização alterada, embora esta fosse mais próxima do normal do que a observada nos ratos cuja diabetes não estava controlada.

Os autores tiram as seguintes conclusões:

1 — A cicatrização das feridas incisadas suturadas (cicatrização por 1.^a intenção) estava nitidamente diminuída nos animais gravemente diabéticos; que esta per-

turbação era parcialmente reduzida quando a diabetes estava rigorosamente controlada.

2 — A cicatrização das feridas por granulação (cicatrização por 2.^a intenção) parecia processar-se num ritmo normal, nos ratos com a diabetes rigorosamente controlada, o contrário sucedendo quando a perturbação metabólica não estava dominada.

Surgery, 50:525, 1961

COMPLICAÇÕES VASCULARES DA DIABETES

Microangiopatia diabética

A. Rifkin e L. Leiter

A descrição clássica, feita por Kimmelsteel e Wilson¹ duma lesão nodular dos glomérulos renais em 8 doentes muitos deles diabéticos, foi o ponto de partida para o estudo dos pequenos vasos na diabetes. Nos anos subsequentes apareceram muitos trabalhos sobre estas lesões renais salientando a sua especificidade e mostrando que, relacionado com estas alterações do rim, havia um síndrome clínico característico: proteinúria, hipoproteinemia,

¹ Kimmelsteel e Wilson, C. — Am. J. Path., 12:83; 1936

hipertensão, edema e uremia. Este síndrome ocorrendo nos doentes portadores de diabetes de longa duração era completado pela retinopatia com o andar dos tempos.

Os autores verificaram que havia vários tipos de lesões glomerulares no rim diabético; a afecção nodular de Kimmels-teel-Wilson, glomérulo-esclerose difusa e lesão exsudativa. Trabalhos recentes (2, 3.) particularmente feitos com base nas biopsias renais em série, indicam que as lesões difusas, frequentemente coexistem com a forma nodular, precedem-na ou existem isoladas. As lesões difusas, possivelmente, comportam mais significado que as nodulares, parecem ser as responsáveis pelo síndrome clínico. As lesões de tipo exsudativo caracterizam-se por massas homogêneas de substância fibrinóide e eosinófila localizada quer no lume capilar quer nos espaços capsulares, em contraste com as lesões nodulares ou difusas nas quais as alterações se localizam entre os capilares e na parede destes. Na localização intercapsular as lesões exsudativas são inespecíficas, podendo ser observadas em outras nefropatias não diabéticas: em mãos experimentadas o microscópio electrónico permite distinguir as lesões glomerulares umas das outras e a extensa arteriosclerose dos vasos

extra e intrarrenais é mais frequente nos rins diabéticos do que nos que o não são. Frequentemente com as lesões acima referidas coexiste uma pielonefrite focal ou difusa, aguda ou crónica. Há hialinização ligeira ou intensa da membrana basal dos tubos renais.

A esta associação de lesões glomerulares, vasculares e tubulares dos rins de diabéticos crónicos se chama a nefropatia diabética.

É facto clínico e patológico bem estabelecido a associação de arteriosclerose coronária, cerebral e dos vasos periféricos na diabetes *mellitus*. Todavia, só nos últimos 25 anos é que se demonstrou a presença de lesões dos pequenos vasos nos doentes diabéticos. De início havia apenas indicação das alterações da retina e do rim mas só mais recentemente, graças às técnicas microscópicas e de coloração mais modernas se evidenciaram as características da microangiopatia diabética⁴. As lesões arteriolares, venulares e capilares têm sido encontradas

² Gillman, D. D. et al. — Diabetes, 8:251, 1959

³ Gillman, D. D. et al., Medicine 38:321, 1959

⁴ Goldenberg, S. et al., Diabetes, 8:261, 1959

em vários órgãos do doente diabético.

As alterações próprias da retinopatia diabética são: dilatação e engorgitamento das veias, hemorragias, exsudação, obliteração dos capilares e arteríolas pré-capilares e a retinite proliferante. Todavia o que realmente caracteriza a observação do fundo do olho da diabetes é o microaneurisma da retina. Esta lesão tem sido descrita em muitas outras doenças, nomeadamente na anemia de células falciformes, anemia perniciosa, hipertensão maligna, trombose da veia central da retina, panflebite da retina (doença de Eales). Possivelmente nestes doentes não se tem ponderado a possível coexistência da diabetes.

As dilatações aneurismáticas dos capilares têm sido também identificadas na glomeruloesclerose nodular e por este motivo se tem admitido uma mesma patogenia para a retinopatia e para a nefropatia.

Recentemente Ashton⁵ estudou de novo este problema afirmando a convicção de que não existe uma verdadeira analogia entre as lesões da retina e do rim. Apenas na conjuntiva dos diabéticos se tem encontrado estes microaneurismas. Todavia, têm-se encontrado lesões vasculares um pouco diferentes nos nervos periféricos e no sistema nervoso cen-

tral e autónomo. Em nervos periféricos de diabéticos portadores de neuropatia tem-se encontrado um espessamento difuso dos *vasa nervorum*.

Recentemente os autores têm descrito estas lesões nos pequenos vasos das extremidades de amputados por gangrena, na pele, gordura epicárdica e placenta dos diabéticos; nos raminhos intramurais das coronárias; nas arteríolas interlobares, aferentes e eferentes do rim; e nas vénulas e arteríolas da retina. Estas lesões são caracterizadas por uma proliferação do endotélio da íntima e depósito da substância com positividade da reacção ácida de Schiff na parede dos vasos atingidos e negatividade para o ferro coloidal.

A membrana elástica interna dos pequenos vasos atingidos mostra-se intacta e cora-se fortemente com o PAS em contraste com as lesões arterioscleróticas não diabéticas, nas quais a referida membrana está desagregada e tem pouca ou nenhuma aptência para o PAS. Existe uma verdadeira correlação entre as lesões dos *vasa nervorum* das extremidades dos doentes diabéticos e as primeiras manifestações clínicas da neuropatia, supondo que estas lesões microvasculares sejam

⁵ Ashton, N. — Lancet 2:625, 1959

responsáveis pelas neuropatias. Uma cuidadosa avaliação dos factores idade e hipertensão concomitante mostra que há pequena diferença na incidência e intensidade da arteriosclerose entre os diabéticos e os doentes não diabéticos. Pelo contrário, as lesões proliferativas do endotélio dos pequenos vasos parecem ser duas vezes e meia mais frequentes nos doentes diabéticos. É possível que estas alterações microangiopáticas sejam responsáveis pela maior frequência de complicações diabéticas da pele, coração, extremidades, retina, rim e sistema nervoso.

The New York State Journal of
Medicine, 61:1920, 1961

Os pequenos vasos na diabetes

J. Landau e E. Davis

Os autores levaram a efeito o estudo dos pequenos vasos da conjuntiva e leito ungueal em 15 doentes diabéticos, comparando estas observações com as realizadas em 140 doentes hipertensos, 110 doentes com arteriosclerose e 65 pessoas normais, em idades de 40 ou mais anos; os vasos foram observados ao microscópio e à lâmpada de fenda.

— Os vasos da conjuntiva mostraram congestão em 60% dos doentes diabéticos;

— A porção venosa dos capilares do leito ungueal mostrava também congestão.

microscópio e à lâmpada de

— A lesão fundamental diabética de congestão da parte venosa dos capilares foi observada em outros órgãos, diferentes do olho. Esta lesão típica da arteriosclerose dos pequenos vasos da conjuntiva era comum na diabetes.

— Era apreciável a frequência (25%) do aparecimento de lagos sanguíneos microscópicos na conjuntiva dos diabéticos; este achado era muito mais frequente que nas pessoas normais, ligeiramente superior que na arteriosclerose e tão frequente como na hipertensão.

Os autores tiram a seguinte conclusão: a diabetes acompanha-se de alterações dos pequenos vasos da conjuntiva e do leito ungueal, que todavia não são patognomónicos.

Lancet, 2:1960

COMPLICAÇÕES RENAIS DA DIABETES

**Classificação clínica do
síndrome de Kimmelsteel-
Wilson**

J. Syllaba e J. Oppl

Os autores examinaram uma série de 100 doentes diabéticos, complicados de nefropatia do tipo Kimmelsteel-Wilson. A autópsia

mostrou a presença dessa glomerulosclerose diabética em 50% dos casos. Considerando a evolução clínica desta complicação renal os autores apresentam a seguinte classificação.

1 — *Período pré-clínico* — O doente não refere qualquer sofrimento. Os exames laboratoriais e clínicos habituais nada revelam além da presença duma diabetes. Todavia, vários autores notaram, mesmo neste período, reacções anormais dos vasos conjuntivais ou já alterações anatómicas dos capilares utilizando o microscópio electrónico.

2 — *Período de sinais clínicos manifestos* — As queixas dos doentes referem-se principalmente à hipertensão arterial ou insuficiência coronária concomitante. Descobrem-se, porém, sinais clínicos e bioquímicos importantes: hipertensão arterial, edemas maleolares e albuminúria. Todavia estes sintomas nem sempre são constantes.

Sob o ponto de vista bioquímico, os autores verificaram uma subida das globulinas plasmáticas, principalmente da fracção gama. Os exames da função renal são em geral normais, mantendo-se normal a taxa de azoto não proteico. Encontram-se, quase sempre, sinais típicos de retinopatia diabética.

3 — *O terceiro período* — é caracterizado por edemas maci-

ços e por uma proteinúria abundante e constante. A hipertensão arterial é persistente.

4 — *Período terminal* — é a imagem duma insuficiência renal, seguida de hiperazotemia e uma alteração profunda das funções renais. Os limites entre os períodos acima referidos muitas vezes são imprecisos.

Os autores estudaram, particularmente, o síndrome nefrótico pelo método da electroforese em papel, em agar e ultracentrifugação. Demonstraram uma dislipoproteinemia com elevado nível da fracção macromolecular de $D < 0,99$; um valor elevado da fracção $S + 10-2$; acumulação das M_2 -glicoproteínas; presença duma uro-proteína patológica rica de glicoproteínas em $S_{20} = 4 - 5$.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes. Genebra
Junho de 1961

Microscopia electrónica nos glomérulos renais na diabetes

M. S. Sabour et al.

Os autores fundamentam o seu trabalho na observação, ao microscópio electrónico, dos glomérulos de fragmentos de tecido renal obtido por biopsia percutânea e pertencendo a jovens diabéticos não sofrendo de qualquer sintoma de nefropatia.

Os autores verificaram o seguinte:

Os glomérulos mostravam um espessamento difuso da membrana basal dos capilares, por vezes muito intenso; verificaram também algumas áreas da membrana basal com espessamento nodular: isto pode significar um estágio precoce dos nódulos de síndrome de Kimmelsteel-Wilson. Havia uma hiperplasia endotelial de mediana intensidade. A lâmina fenestrada parecia normal.

Os podócitos mostravam um arranjo normal dos seus pedicélicos. Havia corpos hialinos no interior do citoplasma de alguns podócitos e nas células tubulares proximais; também havia corpos hialinos livres nos espaços de Bowman. A presença de corpos hialinos intracelulares sugere uma manifestação de micropicnicose destas células a partir do plasma filtrado e não uma perturbação das mitocôndrias celulares.

A membrana basal da cápsula de Bowman estava nitidamente espessada; as células que delimitam a cápsula de Bowman, mostravam uma densidade electrónica aumentada, tumefacção e algumas áreas davam a impressão de excessiva proliferação. O espessamento da membrana da basal também foi notada em alguns túbulos observados.

Não se observaram lesões fibrinóides nos glomérulos. Isto sugere que o espessamento difuso e nodular da membrana basal das diferentes partes do nefron é uma alteração precoce, provavelmente relacionada com uma perturbação metabólica fundamental da diabetes. O síndrome clínico de nefropatia diabética está provavelmente relacionado com o desenvolvimento de lesões fibrinóides.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes, Genebra, Julho de 1961

COMPLICAÇÕES OCULARES DA DIABETES

Diabetes e retinopatia

C. Phocas et al.
(Athenas)

Os autores fundamentam o seu estudo em 155 diabéticos tratados numa clínica Universitária do Hospital de Atenas. Os resultados obtidos são os seguintes:

Em 78 doentes ou sejam 50,3 % da totalidade não havia, ao exame oftalmológico, qualquer lesão atribuível à diabetes, sendo 42 mulheres e 36 homens, as idades variavam entre os 15 e 86 anos; o início da doença, na maioria destes doentes, manifestava-se à volta dos 50 anos,

durava entre alguns dias e 25 anos (com a média de 25 anos); havia hipertensão em 29,4 % dos casos e, em 15,3 %, havia perturbações circulatórias dos membros inferiores.

Em 68 doentes ou sejam 43,8% da totalidade havia retinite diabética, sendo 37 mulheres e 31 homens; as idades variavam entre 25 e 88 anos (média 60-70 anos); o início da doença variava entre alguns dias e 30 anos, mas na maioria destes doentes a diabetes existia há mais de 5 anos; havia hipertensão em 42 % dos casos e em 33,8 havia perturbações circulatórias dos membros inferiores.

Finalmente, em 9 doentes não foi possível fazer o exame do fundo do olho. Deste estudo os autores concluem, de acordo com a bibliografia de todos os países, que quanto mais dura a diabetes, mais frequentes são as perturbações circulatórias.

Os autores, no seu estudo, consideram 4 estádios da retinite diabética, geralmente bilateral.

1.º — Pequenas hemorragias disseminadas e micro-aneurismas da retina;

2.º — Hemorragias disseminadas mais abundantes e derrames esbranquiçados;

3.º — Várias hemorragias extensas, pequenos aneurismas e derrames;

4.º — Retinite fibrosa ou mesmo descolamento da retina.

Presse Medicale, 69:1518, 1961

COMPLICAÇÕES NERVOSAS DA DIABETES

As neuropatias diabéticas

M. Derot
e A. Morei-Maroger

As perturbações sensitivas subjectivas são as mais frequentes, incluindo um componente doloroso e um componente paréstésico. A exacerbação com o repouso e durante a noite e a sua atenuação com a marcha, são fenómenos notáveis. A sua topografia sobretudo crural e distal (*burning feet*) não é regularmente troncular. Os sintomas são muitas vezes migradores e reagem bem ao tratamento etiológico.

Entre as perturbações objectivas é muito frequente a alteração do sentido vibratório; é preciso porém considerar a idade do doente.

A arreflexia aquiliana parece ser frequente; a rotuliana é rara. O estudo dos reflexos cutâneos mostra, por vezes, um compromisso de neurónio central. As perturbações motoras dos membros são muito menos difusas. A paralisia toma, quase sempre, um

carácter periférico e o crural é o nervo mais vezes atingido. A distribuição topográfica das paralisias é assimétrica, dispersa e incompleta. Algumas vezes tem o carácter francamente de polio-mielite. São poucas vezes regressivas.

As perturbações vegetativas neurogénicas são muito características: eritemas cutâneos, perturbações da sudação, edemas segmentares, hipotensão ortostática, diarreias nocturnas e, sobretudo, perturbações tróficas. A impotência é um sinal há muito considerado clássico.

Há duas ordens de sinais, frequentemente moderados, que tem muito interesse clínico, porque evocam mais a sífilis que a diabetes: hiporreflexia pupilar à luz e perturbações tróficas. O mal perfurante plantar, precedido de lesões epidérmicas discretas e facilmente curáveis é de origem evidentemente neurogénica — a associação de perturbações sensitivas e reflexas é aqui evidente. As osteoartropatias são mais raras; a necrose considerável que as acompanha e o seu carácter indolor são factores que estabelecem a destruição das osteoporoses artríticas. Estas lesões interessam sobretudo a parte anterior do pé.

O compromisso dos nervos cranianos tem um papel um pouco particular: raramente acompanha

uma neuropatia periférica e revela uma diabetes já avançada. Os óculo-motores são os mais atingidos, especialmente o III e o VI.

A paralisia é apoplectiforme e por vezes dolorosa, raramente regressiva. Têm-se observado paralisias faciais periféricas, nevralgias do trigémio, mesmo bilaterais e extensivas a outros nervos cranianos. Com uma frequência considerável, preciosa para a interpretação dos sintomas clínicos, verifica-se uma subida da taxa da albumina do líquido céfalo-raquidiano, normal em tudo o mais.

A classificação das neuropatias diabéticas é muito diversa na frequência e significado das suas formas clínicas.

As formas clínicas puramente sensitivas e subjectivas têm sido postas em dúvida, principalmente se se pretende uma caracterização precisa. As formas sensitivas com sintomatologia objectiva são muito frequentes. Entre as formas enganadoras devidas a um agrupamento sintomático inesperado, é preciso citar as falsas acropatias úlcero-mutilantes, a pseudo tabes diabética e, por fim, as poli-radículonevrites subagudas. Estas últimas podem surgir na evolução dum coma acidótico.

O diagnóstico das neuropatias diabéticas pode ser feito pela análise semiológica, mas funda-

menta-se, de facto, no diagnóstico da própria diabetes. Esta pode ser aglicosúrica ou, pelo contrário, estar associada a uma neuropatia de outra origem. Daqui ressalta a importância capital dos exames completos.

As afecções que é necessário não ignorar nem afirmar abusivamente são muito numerosas. A discussão, todavia, assenta sobre as discopatias e artroses nas formas dolorosas, o neuro-alcoolismo nas formas sensitivo-motoras, a tabes, as escleroses anémicas e as compressões medulares, se existem sinais centrais; a neuropatia senil de Critchley, por fim.

A hiperalbuminorrágia, a regressão pelo tratamento antidiabético são bons critérios no diagnóstico diferencial. É preciso ainda assinalar a existência de neuropatias provocadas pelo regime dietético, pela insulina ou mesmo pelos hipoglicemizantes de síntese,

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes, Genebra, Julho de 1961

Etiologia e fisiopatologia da neuropatia diabética

S. C. Fagerberg

As opiniões estão divididas no que diz respeito à génese da neuropatia diabética. O autor refere-se ao estudo de duas séries

de doentes: 224 diabéticos com neuropatia e 132 sem neuropatia.

Os resultados são os seguintes:

1 — A incidência de complicações era mais elevada nos diabéticos com neuropatia e baixa quando esta era inexistente;

2 — A incidência de neuropatia diabética subia não só com a idade como também com a duração da diabetes;

3 — Quanto maior era a incidência e severidade de evidentes complicações, mais comuns eram os sintomas de neuropatia; nos casos com mais elevados graus de complicações, a neuropatia diabética era praticamente inevitável.

O estudo histopatológico mostrou o seguinte: uma estreita correlação entre os sintomas clínicos da neuropatia e a demonstração histológica de degenerescência da bainha de mielina. Os doentes sofrendo de neuropatia mostraram uma maior incidência e maior gravidade das lesões dos vasos intraneuronais, que tomavam o aspecto de hialinização, estenose, espessamento da parede, reacção positiva ao PAS.

Com as colorações de rotina (van Giesen) os vasos não diferem do aspecto que tomam na hipertensão.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes, Genebra, Julho de 1961

A velocidade de condução dos troncos nervosos

P. Temesio et al

Partindo do facto do dismetabolismo da glicose afectar a função da fibras nervosas, os autores mediram a velocidade de condução dos estímulos nos troncos nervosos em 66 doentes diabéticos e em 12 ratos tornados artificialmente diabéticos pela pancreatectomia.

O método empregado foi o seguinte: a velocidade de condução nervosa foi determinada pela aplicação dum estímulo eléctrico na pele sobre dois pontos do trajecto cutâneo dum nervo motor e registo electromiográfico; nos ratos o nervo ciático foi exposto e a experiência directamente realizada sobre o nervo.

Em todos os doentes diabéticos, a velocidade de condução estava consideravelmente reduzida, principalmente nos doentes sofrendo de sintomas ou sinais de neuropatia periférica. Em todos os casos, o electrodiagnóstico e o electromiograma levados a efeito em ambos os membros superiores e sobre os territórios do mediano e do cubital, eram normais. Nos ratos pancreatectomizados, a diabetes evolui normalmente; as medições revelam uma diminuição de condução

nervosa, precoce, considerável e estatisticamente significativa.

Estes resultados permitem afirmar que a redução da velocidade de condução nervosa possa ser uma característica do estado diabético, dum neuropatia subclínica que pode ser útil no diagnóstico de glicosúrias não diabéticas.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes. Genebra, Julho de 1961

Complicações neurológicas nos diabéticos jovens

Ø, *Aagaenes*

O autor estudou uma série de 120 doentes com diabetes iniciada antes dos 30 anos, com duração variável entre 0 e 35 anos.

Os doentes foram sujeitos aos habituais exames neurológico, oftalmológico e renal, bem como a provas semiológicas relacionadas com os nervos autónomos.

— Arrefecimento das pernas e pés pelo ar frio e, subsequentemente, aquecimento indirecto; durante a prova, procederam à verificação de temperaturas dos dedos do pé, sudação do pé e temperatura rectal. Resultados:

— Subida de temperatura dos dedos do pé em todos os doentes sofrendo de grave neuropatia;

— A rapidez da descida da temperatura dos dedos do pé pelo arrefecimento diminuiu com a gravidade da neuropatia;

— A subida da temperatura do dedo do pé provocada pelo aquecimento indirecto está muitas vezes comprometida, em parte, devido à lesão dos nervos autónomos, em parte, devido a uma microangiopatia ao nível dos dedos do pé;

— Em 80 de 98 doentes examinados verificou-se anidrose dos pés e em todos a diabetes tinha mais de 5 anos de evolução; em 14 a diabetes durava entre 15 e 25 anos; apenas 2 dos doentes, mostrando anidrose, não sofriam de neuropatia somática.

A perturbação da temperatura do corpo — a descida provocada pelo arrefecimento e a subida desencadeada pelo aquecimento indirecto — é mais pronunciada nos doentes exibindo anidrose do que nos diabéticos sem ela ou nos indivíduos normais.

Em 23 de 100 doentes examinados os autores encontraram hipotensão ortostática, que era grave em 12. A frequência de hipotensão ortostática aumenta com a gravidade da neuropatia.

A impotência é apenas verificada nos doentes com outros sinais de neuropatia somática ou autónoma; aparece em 27,5% dos homens portadores de dia-

betes com mais de 5 anos de evolução.

Todas estas lesões relacionadas com o sistema nervoso autónomo são inespecíficas e parecem ter uma frequência igual à frequência verificada nos outros tipos de neurite periférica.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes. Genebra, Julho de 1961

O líquido cérebro-espinhal na diabetes

H. Kutt et al.

Os autores levaram a efeito a análise quantitativa e qualitativa das proteínas totais do líquido céfalo-raquidiano, em 84 doentes diabéticos por meio da electroforese de zona em gel de amido.

— Em 11 doentes portadores de diabetes não complicada, as proteínas estavam ligeiramente aumentadas (de 2 a 45 mg %). Em nenhum caso havia mudança significativa do padrão electroforético.

— Nos 73 diabéticos que tinham perturbações neurológicas ou doença vascular, ou as duas associadas, havia 30 casos nos quais as proteínas totais se encontravam aumentadas até 196 mg % e em 30 a subida era selectiva para a alfa-2 globulina lenta.

— A subida das proteínas totais era mais frequente e mais

evidente quando os doentes apresentavam perturbações neurológicas intensas ou graves.

— A subida da alfa-2-globulina lenta era principalmente presente quando a diabetes mostrava doença vascular grave e avançada.

— A subida selectiva da alfa-2 globulina lenta de grande molécula pode muito bem significar um defeito parcial da barreira sangue-sistema nervoso relacionado com as lesões vasculares da diabetes.

Arch. Neurol., 4: 1961

COMPLICAÇÕES ÓSSEAS DA DIABETES

As lesões ósseas do pé nos diabéticos

E. Azerad,
J. Lubetzki, L. Sthul

Desde longa data (Lépine em 1906) que foi descrita a possibilidade de lesões do esqueleto na evolução da diabetes. É, contudo, difícil dizer se essas lesões são específicas da diabetes ou se resultam de outras causas, especialmente de velhice, sendo portanto secundária a acção da diabetes.

Entre as osteopatias de localizações várias, há duas que merecem uma referência especial: as alterações da coluna e principal-

mente as que atingem os ossos do pé.

As osteopatias do pé, que constituem o chamado «pé diabético» são as de maior interesse. Todos os autores concordam na sua crescente frequência apesar do progresso realizado na prevenção e luta contra a infecção, tendo em consideração o ponto de vista largamente aceite segundo o qual as referidas osteopatias são de origem infecciosa. São complicações observadas depois dos 50 anos, mas que podem aparecer, também, em indivíduos mais novos (1 caso de 30 anos entre a série de 40 observações apresentadas pelos autores); aparecem na diabetes de longa evolução mas também têm sido observadas no início da doença.

As lesões ósseas, começam, por vezes, a seguir a um traumatismo ou sem causa aparente; o seu aspecto difere pouco com a sua localização; calcanhar, tarso, metatarso e falanges, tanto isoladas como associadas.

Enquanto as primeiras permanecem quase sempre fechadas, as segundas acompanham-se frequentemente de feridas que podem revestir o tipo de mal perfurante. Alguns autores pretendem estabelecer uma distinção entre as duas variedades; todavia a identidade de imagens radiológicas e a coexistência ou sucessão no tempo das duas formas,

provam a sua unidade fundamental.

Radiològicamente as imagens podem ser de três tipos: osteolise (microgeódica, *coup de gomme à effacer ou sucre d'orge sucé*), osteoporose e rutura da cortical. A sede de eleição destas lesões é a metáfise. A cartilagem articular persiste na íntegra durante muito tempo. Os osteofitos são excepcionais. As lesões ósseas da diabetes são susceptíveis de reparação comprovada radiològicamente. Todavia é frequente a recidiva, no mesmo pé ou no pé oposto. O problema nosològico não parece resolvido. A hipótese infecciosa (osteomielite secundária) pouco verosímil em plena época dos antibióticos, só é de considerar quando se verifica uma porta de entrada; a hipótese vascular pode fundamentar-se na frequência de lesões arteriais associadas que tomam sobretudo o aspecto da mediacalose e que só raramente conduz a insuficiência circulatória. Pelo contrário, em certos casos parece haver um exagero da vascularização.

A origem nervosa, na opinião dum grande número de autores, fundamenta-se nos seguintes factos: ausência de dor, que na realidade nem é constante nem absoluta e, por analogia, com as artropatias da tabes e a coexistência de sinais neurológicos: abolição dos reflexos, perturba-

ções das sensibilidades profunda e superficial, modificação das constantes do líquido céfaloraquidiano (hiperalbumose). O componente neurológico não é necessário, porque as lesões ósseas podem observar-se na ausência da neuropatia.

Os autores defendem uma teoria metabólica que faz da lesão óssea um processo degenerativo, como sucede com a retinopatia ou a nefropatia com as quais está muitas vezes, associada. Tratar-se-ia duma alteração da estrutura proteica da substância fundamental.

Em apoio desta opinião, os autores demonstram a existência de alterações biológicas caracterizadas por um aumento das substâncias seromucóides do sangue e a eliminação urinária de ácidos muco-polissacáridos testemunhando uma certa despolimerização. O prognóstico das complicações ósseas da diabetes é sério e o tratamento difícil.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes, Genebra, Julho de 1961

Hiperostose craniana do diabético

P. Kissel, L. Colleson,
G. Debry e A. J. Treheux

Os autores realizaram 200 exames radiològicos do crânio de todos os diabéticos entrados na Clínica Médica B da Universi-

dade de Nancy durante um período de 8 meses. O estudo clínico e radiológico destas observações mostra a predominância, quase exclusiva, de hiperostose craniana interna, nas mulheres diabéticas e observa-se em cerca de um terço de todos os casos estudados. A hiperostose frontal interna é a mais frequente mas está por vezes associada a *Nebula frontalis* e a *calvaria diffusa*. Estas últimas formas radiológicas estão raramente isoladas.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes. Genebra, Julho de 1961

Osteopatias diabéticas

A. W. D'Agostino et al.

O exame do material radiológico e clínico das lesões osteoarticulares do pé dos seus diabéticos levou a fazer a seguinte sistematização:

1 — Lesões osteíticas e osteoartíticas dos metatarsos e falanges, clinicamente primitivas ou secundárias a ulcerações cutâneas; estas lesões são constituídas por zonas de osteolise com evidentes reacções do periósteo e formação e expulsão de sequestros;

2 — Lesões osteoarticulares, de tipo neurogêneo, interessando sobretudo os metatarsos, evidenciadas sob a forma de evidente alte-

ração de morfologia articular com associação de fenómenos osteolíticos e fenómenos de hiperostose do tipo Charcot;

3 — Lesões osteoarticulares dos diabéticos atingidos por uma forte vasculopatia periférica, sob a forma de atrofia cortical, concêntricas e osteolise com escassa ou ausente reacção do periósteo.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes. Genebra, Julho de 1961

Contractura de Dupuytren e diabetes

M. R. Cammarn
e E. C. Weckesser

Schneider, em 1953, apontou uma elevada incidência (31,2 %) de espessamento da fascia palmar entre as mulheres brancas sofrendo de diabetes; os autores fundamentam o seu estudo numa série de 598 doentes diabéticos, e apresentam os seguintes resultados, referentes à presença da contractura de Dupuytren entre os diabéticos, de ambos os sexos, brancos e negros.

— A contractura de Dupuytren foi observada em 60 doentes (10 %).

— A contractura de Dupuytren foi observada com mais frequência entre os homens (26,5 %) e mulheres (26,1 %) brancos que entre os negros.

— Estas lesões eram mais pequenas conforme os doentes eram mais idosos. A idade média dos doentes atingidos ou não atingidos com a contractura de Dupuytren foi de 68,7 anos e 56,9 anos respectivamente.

— A contractura de Dupuytren tende a aparecer conforme é de maior duração a diabetes.

— O uso de insulina não tem nenhuma influência com o aparecimento desta lesão.

A maioria dos doentes apresentavam ligeiro ou moderado compromisso da fascia palmar sob a forma de nódulos ou escasso espessamento.

A fascia plantar raramente estava atingida.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes, Genebra, Julho de 1961

DIABETES E OUTRAS DOENÇAS

Diabetes e carcinoma do estomago

B. Lemass

O autor fundamentou o seu trabalho no estudo de 66 doentes com carcinoma do pâncreas durante os anos de 1944 a 1954. A diabetes era razoavelmente frequente nestes doentes, um terço dos quais mostraram glicosúria

e glicemias anormais; em muitos, havia alteração da prova de tolerância para a glicose.

Estatisticamente a incidência de carcinoma do pâncreas em diabéticos avançados era maior que a da população normal em igualdade de circunstâncias de idade.

Nesta série de 66 doentes de carcinoma do pâncreas em 3 casos havia diabetes nos antecedentes familiares.

Quando a diabetes se inicia num homem com mais de 40 anos, deve-se pensar sempre na hipótese dum carcinoma do pâncreas, especialmente se há perturbações gastro-intestinais e dores irradiadas às costas.

Na série estudada, os sintomas clássicos da diabetes foram identificados em 7 doentes e a diabetes fora diagnosticada anteriormente em 6 casos, em 3 dos quais 1, 7 e 12 meses antes da sintomatologia do tumor. Em 12 casos o carcinoma e a diabetes foram diagnosticados simultaneamente.

O achado da diabetes no doente suspeito de tumor do pâncreas nem sempre significa que toda a glândula está substituída pela neoplasia; algumas vezes há apenas um pequeno tumor e bem circunscrito.

No grupo de 20 doentes com diabetes, 14 exigiram doses crescentes de insulina à maneira que a neoplasia progredia.

Os exames necrópsicos mostraram:

— Em 30 casos, nos quais o tumor estava circunscrito à cabeça do pâncreas, havia 7 com diabetes;

— Em nenhum caso de tumor localizado à cauda do pâncreas — localização rica de células de Langerhans — havia simultaneamente diabetes.

J. M. Sc., 6:16, 1960

Diabetes e anemia perniciososa

A. Sundberg e A. Gronberg

A associação de diabetes com a anemia perniciosa tem sido referida cada vez com mais frequência. As grandes estatísticas revelam que a diabetes aparece em 0,3 a 1,7 % da população. A anemia perniciosa é considerada doença mais rara.

Os autores do presente trabalho estudaram uma série de 314 casos de anemia perniciosa, verificando a existência de 21 doentes com diabetes caracterizada por hiperglicemia e glicosúria.

Considerando a maior incidência de anemia perniciosa representada por 0,15 % e a da diabetes por 1,7 %, o cálculo estatístico mostra que se deviam encontrar 3,7 pessoas sofrendo das

duas doenças. Mesmo que aqueles números fossem levados ao extremo de 0,2 % e 2 % respectivamente, a associação anemia perniciosa-diabetes, segundo o cálculo estatístico devia encontrar-se 5,8 vezes.

Os autores, na série em estudo, verificaram que esta associação é representada por um número (21) muito maior do que o obtido pelos cálculos estatísticos e que portanto deve haver uma relação entre a anemia perniciosa e a diabetes.

Diabetes, 9:106, 1960

Atonia gástrica diabética

R. L. Wooten
e T. W. Meriwethes

A neuropatia visceral pode ocorrer na evolução clínica da diabetes e manifestar-se de diversos modos: hipotensão postural, impotência, hipomobilidade segmentar do intestino delgado, atonia da bexiga, diarreia. As perturbações gástricas rotuladas de retenção gástrica, esvaziamento tardio do estômago fazem parte das manifestações clínicas da neuropatia visceral e foi assunto de trabalho de Rundles em 1945 e de Kassander em 1958; este último autor salientou, no seu estudo, a importância desta manifestação visceral da diabetes.

Estas perturbações gástricas podem ser responsáveis por um agravamento do controle da diabetes, perda de peso, principalmente quando associadas a outras formas de neuropatia diabética.

Radiològicamente a atonia gástrica toma aspectos semelhantes ao do estômago vagotomizado, isto é, escassa peristalse, retenção de alimentos e secreção gástrica, com imagem normal do piloro e duodeno.

Os autores do presente trabalho apresentam 9 casos de atonia gástrica, comprovados radiològicamente.

A atonia gástrica no diabético é mais frequente entre os 50 e 60 anos, em doentes com 10 ou menos anos de diabetes; parece que a gravidade desta não tem relação com estas perturbações gástricas, pelo menos nos casos até agora publicados.

As manifestações clínicas são irregulares e inconstantes. Podem aparecer: dores abdominais, flatulência, náuseas ou vômitos; contudo, as manifestações clínicas mais frequentes são alternância da diarreia com obstipação e emagrecimento. O suco gástrico não mostra alterações. A imagem radiològica da atonia gástrica dos diabéticos é que é mais constante.

Os autores afirmam: a ausência de sintomas característicos

conduz a um agravamento insidioso do controle da diabetes, possivelmente por causa duma irregular absorção ao longo do tubo digestivo. A suspeita desta complicação surge na presença de qualquer tipo de neuropatia coincidindo com perda progressiva de peso apesar duma alimentação equilibrada e com brusca e inexplicável labilidade da diabetes. O seu diagnóstico faz-se por exclusão e pela demonstração radiográfica de reduzida ou nula peristalse gástrica. O tratamento fundamental não é outro senão o rigoroso controle da diabetes do doente que mostra esta complicação.

J. A. M. A. 176:1082, 1961

Complicações neurológicas e diátese trombofílica no diabético

A. Baserg e M. Morsiani

As complicações agudas de patogenia vascular ao nível do sistema nervoso central são muito frequentes nos diabéticos, sobretudo nos casos de longa duração.

Os episódios, na maioria das vezes, são causados por trombooses dos vasos cerebrais e responsáveis pelos síndromas paralíticos mais variados, podem ser também a causa de morte destes doentes e são realmente mais frequentes nos indivíduos diabéticos, em

igualdade de idades. Os autores referem-se aos resultados dum estudo clínico e biológico sobre a hemo-coagulação, o *quadro tromboelectrográfico*, o *exame electroencefalográfico* e *reográfico do cérebro* e *exames clínicos e bioquímicos de rotina*.

O presente trabalho chama a atenção para o facto de que entre os diabéticos há muitas vezes uma diátese trombofílica mais ou menos evidente, principalmente no decurso de graves perturbações do metabolismo glucídico. Igualmente insiste na importância de se poder atribuir a este estado trombofílico a patogenia dos referidos episódios cerebrais.

4.º Congresso da Federação Internacional de Diabetes. Génèbra, Julho de 1961.

Gota e diabetes

J. B. Hermann

O autor verificou num grupo de 82 doentes gotosos em regime ambulatorio, que havia uma elevada frequência de tolerância anormal para os hidratos de carbono. Os valores da glicemia em jejum eram significativamente mais altos que num grupo testemunha de 27 doentes artríticos.

Num subsequente estudo sobre o efeito dos corticosteróides sobre a tolerância para os hidratos de carbono em 11 doentes gotosos,

o autor compara o efeito da cortisona nestes doentes e o que ele observou num outro grupo de 11 doentes conhecidos como diabéticos ou pré-diabéticos. Em 7 de 11 doentes gotosos houve melhoria com a cortisona, efeito que foi verificado apenas em 5 dos 11 doentes diabéticos ou pré-diabéticos.

O autor pensa que o grupo de doentes gotosos seja particularmente susceptível ao efeito diabético da cortisona.

4.º Congresso da Federação Internacional de Diabetes. Génèbra, Julho de 1961

DIABETES E GRAVIDEZ

A grávida diabética

Sir John Pee

O autor refere-se ao estudo duma série de 563 grávidas diabéticas, seguidas no King's College Hospital durante mais de 30 anos.

Aparece no artigo o seguinte quadro que dá conta da evolução estatística dos dois acontecimentos mais importantes da diabetes ligada à gravidez.

	N.º de casos	mortalidade materna	mortalidade fetal
antes de 1941	49	2,2 o/o	32,6 o/o
1941-1948	141	1,4 o/o	25,4 o/o
1949-1952	102	1,0 o/o	25,5 o/o
1953-1957	165	0 o/o	23,8 o/o
1958-1960	106	0 o/o	14,1 o/o

Nos últimos 10 anos, a autor considera três fases diferentes:

1949-1952 — durante este período foi utilizada a terapêutica hormonal com stilboestrol e etisterona;

1953-1958 — hospitalização das doentes para tal seleccionadas com terapêutica intensiva;

1958-1960 — hospitalização de todos os casos entre a 30.^a e 32.^a semana, para tratamento intensivo: controle da diabetes, repouso no leito durante 20 horas por dia e tratamento da hipertensão ou do edema.

Só nesta última fase houve melhoria da mortalidade perinatal.

As mortes fetais intra-uterinas são devidas ao seguinte:

- 1 — Diabetes não controlada;
- 2 — Feto que se torna muito volumoso;
- 3 — Presença de hidrâmnios;
- 5 — Pré-diabetes;

O autor estudou 27 doentes em que a diabetes se desenvolveu associada a uma gravidez

anterior: Mostrou os seguintes achados:

Glicosúria 5 casos; nado morto (criança com mais de 9 quilos) 6 casos; nado vivo- (criança com mais de 9 quilos) 5 casos; nado-morto (criança de peso normal) 14 casos; morte precoce da criança (peso normal) 5 casos; gravidez aparentemente normal 2 casos.

O facto da glicosúria aparecer em 5 casos apenas mostra que a hiperglicemia de forma alguma é a responsável principal pelo excesso de peso fetal na grávida pré-diabética e, provavelmente, também o não é, no caso de diabetes evidente.

Tem-se verificado uma alteração hormonal relacionada com a gravidez, nomeadamente aumento do cortirol plasmático, subida de aldosterona urinária e subida de progesterona no sangue. É bem conhecido o facto da alteração da tolerância para a glicose durante a gravidez (efeito diabético da gravidez). Em alguns casos de gravidez pré-diabética a mulher torna-se diabética (hiperglicemia-curva anormal de tolerância para a glicose) mas em muitos casos sem glicosúria. É importante, para esclarecer estes problemas, haver maior número de curvas da tolerância para a glicose e as taxas de glicemia, levadas a efeito em grávidas pré-diabéticas; igualmente é neces-

sário um número cada vez maior de autópsias de nados-mortos de grávidas pré-diabéticas particularmente para investigar a quantidade de ilhéus de Langerhans no pâncreas.

Proc. Royal Society of Medicine,
54:145, 1961.

Gravidez e diabetes

E. L. Shle vein e P. Pedowitz

Antes da insulina considerava-se a diabetes incompatível com a gravidez; todavia, na era actual a frequência de abortos e de esterilidade e a mortalidade das parturientes são iguais quer se trate de diabéticas ou mulheres sem diabetes. Todavia ainda há um problema grave que é o da sobrevivência do recém-nascido.

A produção aumentada de glicocorticóides e a subida do poder inactivador da insulina por parte da placenta à maneira que a gravidez progride, leva ao diagnóstico precoce de diabetes antes que se manifeste, clinicamente, nas mulheres não grávidas.

A experiência tem demonstrado que os abortos ocorrem numa grávida diabética, por vezes, vários anos antes do diagnóstico da sua perturbação metabólica; a embriopatia dos recém-nascidos destas mulheres é igual à que se observa nas crianças nascidas de

grávidas reconhecidamente diabéticas.

Cuidados com a grávida — É ponto assente entre os autores a necessidade duma apertada vigilância diabética, na qual devem intervir não só o obstetra como também o endocrinologista. Duma maneira geral há conveniência que este último observe a grávida uma a duas vezes por mês, enquanto o obstetra deve fazer a sua observação uma vez por semana.

Segundo esta orientação, de vantagem não só para o médico como para a mulher, se pode precocemente evitar ou verificar qualquer desvio metabólico e corrigi-lo imediatamente.

Enumeram-se uma série de cuidados a considerar:

1 — A grávida deve ser instruída no sentido de ela própria proceder à análise de urina, duas vezes por dia, pesquisando acetona e açúcar. A identificação precoce da diabetes e sua consequente terapêutica levam à diminuição da mortalidade fetal;

2 — Observação do fundo do olho;

3 — Fazer provas de função renal se existe proteinúria ou hipertensão;

4 — Exame cárdiovascular;

5 — Radiografia do abdómen com a finalidade de avaliar, quando presente, o grau de calcificação dos vasos uterinos, em

todas as grávidas com lesões vasculares ou diabetes de longa duração.

No que se refere à dieta há que, em cada caso, calcular as necessidades calóricas que podem variar entre 1000 e 3000 calorias diárias e a correspondente dosagem de insulina. Qualquer que seja o esquema, há necessidade de utilizar uma dieta rica em proteínas, 11,5 a 20 gramas por quilo de peso.

O papel do endocrinologista é o de manter a grávida sob rigoroso controle metabólico durante toda a gravidez. Em alguns casos é difícil manter a urina livre de açúcar, principalmente nas fases avançadas da gravidez sem desencadear hipoglicemia. Nestas circunstâncias, pequenas quantidades de açúcar não são perigosas, sendo de lembrar, porém, que a maioria das diabéticas grávidas se podem manter em correcto equilíbrio metabólico com tratamento adequado e cooperação.

Isto significa a necessidade de frequentes ajustamentos da dieta e da dose de insulina.

O edema é favoravelmente tratado com os modernos diuréticos orais, a clorotiazida e drogas semelhantes; as doses de 500 a 1000 mg por dia é eficaz na maioria dos casos. Presentemente são mais utilizadas a insulina lenta e N. P. H. embora qualquer

tipo seja eficaz. Por vezes as insulinas de longa acção devem ser suplementadas com insulina natural. Na maioria dos casos, por altura do segundo trimestre, há necessidade de aumentar a dose de insulina, atingindo o seu máximo no momento do parto. Este aumento das necessidades de insulina é paralelo a uma maior produção de glicocorticóides ao nível da placenta e a possível inactivação da insulina a este nível, à maneira que a gravidez progride. Esta modificação da tolerância para os hidratos de carbono justifica a apertada vigilância a que o endocrinologista deve proceder.

Os agentes hipoglicemizantes por via oral, durante a gravidez duma diabética, não podem substituir a insulina. Tendo em consideração que a cetose e a acidose são mais frequentes numa grávida do que numa mulher não grávida a insulina nestas condições é a droga de eleição.

Gravidade da diabetes — A severidade da diabetes, quando avaliada pela necessidade da insulina, tem pouca ou nenhuma relação com a viabilidade fetal; igualmente acontece em relação com a duração da diabetes.

Apenas as sequelas da diabetes de longa duração têm influência na sobrevivência do feto; isto é,

a aterosclerose dos vasos uterinos, doença das coronárias, retinopatia ou lesão renal, aumentam o risco da mãe e do feto. Todas as doentes portadoras de tais lesões degenerativas (mesmo não diabéticas) independentemente da idade do início da diabetes, da sua duração ou necessidade de insulina, correm um elevado risco fetal e maternal.

Por estas razões parece preferível classificar as grávidas diabéticas em dois grupos: *favoráveis* e *desfavoráveis*.

O grupo favorável abrange todas as diabéticas não portadoras de lesões degenerativas. A recorrência ou agravamento da cetose, acidose e pré-eclampsia aumentam o risco fetal, tanto no grupo favorável como no grupo desfavorável.

A interrupção terapêutica da gravidez pode, ocasionalmente, estar indicada em alguns casos do grupo desfavorável.

Data do parto — A maioria das mortes fetais antes do parto ocorrem depois da 36.^a semana da gestação. Por estas razões, nas mulheres com períodos menstruais regulares, a data óptima do parto deve ser 18 a 22 dias antes da data calculada. Nos casos de ciclos menstruais irregulares, a data óptima para o parto deve ser avaliada a partir da determina-

ção clínica da fase da gravidez quando da primeira observação obstétrica.

O parto mais precoce está indicado quando a gravidez é complicada de pré-eclampsia, surtos de acidose ou visualização radiográfica de grave edema fatal (sinal do halo).

Nestas circunstâncias, a complicação adicional de prematuridade não é tão grave como a ameaça de morte fetal ante-parto.

Se aparece eclampsia, a precipitação do parto deve fazer-se dentro das 12 horas após o seu diagnóstico clínico.

Tipo de parto — Não é possível afirmar de forma categórica, qual é o tipo de trabalho de parto ideal, para uma grávida diabética. Cada caso deve ser considerado individualmente. É fundamental, porém, utilizar o método que menos prejuízo possa acarretar para o feto. Deve-se recorrer, quando exequível, à indicação do parto pelas vias naturais; caso contrário é a cesariana que está indicada. Esta última alternativa está indicada nas mulheres primíparas, quando é de prever muita dificuldade no parto normal; na apresentação de nádegas, e quando há morte fetal ou traumatismo vaginal num parto anterior.

Antes da cesariana deve-se fazer radiografia do abdómen com o fim de averiguar uma possível deformação esquelética ou determinar a idade do feto.

No dia da operação não se deve administrar insulina modificada; começar uma venoclise de 1000 cc. de soluto glicosado a 5 % em água destilada antes da anestesia. Quando a operação tem início, aplicar insulina natural por via subcutânea ou endovenosa (adicioná-la à solução que está a correr) na dose de 1 unidade por 3 g de glicose.

Durante o parto pelas vias naturais a grávida não toma nada pela boca; as suas necessidades metabólicas são satisfeitas por venoclise, como no caso da cesariana.

À grávida não deve ser administrada, por via intravenosa, um volume de líquidos superior a 3000 nas 24 horas.

A seguir ao parto (natural ou cesariana), a parturiente deve ficar com algália permanente, durante pelo menos 24 horas, com o fim dum rigoroso controle metabólico do caso. A seguir ao parto há uma brusca queda das necessidades de insulina: do máximo que se verifica imediatamente antes do parto ao mínimo a seguir ao fim da gestação, que é igual ou até inferior às necessidades verificadas antes do início da

gravidez. A quantidade de glicocorticóides só volta aos valores normais ao fim de 72 horas a seguir ao parto; por isso, a brusca redução da necessidade de insulina não se pode explicar apenas pelo factor placentário anti-insulina.

Esta perturbação das necessidades da insulina e a incerteza do rigor da dieta, levam à necessidade de, durante as primeiras 24 ou 72 horas regular o metabolismo da diabética com fundamento nos dados obtidos pela análise repetida da urina e utilizar insulina de curta duração. Estas precauções reduzem a possibilidade de, se cair numa crise hipoglicémica. A insulina de longa duração deve ser retomada logo que se consiga a estabilização da diabetes.

Cuidados com o recém-nascido

— O recém-nascido deve ser tratado como um prematuro independentemente do seu peso ou idade, pois que o seu desenvolvimento fisiológico não corresponde ao tamanho.

Os cuidados pediátricos começam logo a seguir ao nascimento:

- 1 — Limpeza das vias aéreas superiores;
- 2 — Aspiração do conteúdo gástrico;
- 3 — Drenagem postural;

4 — Colocação do recém-nascido numa incubadora de ar comprimido humedecido.

Quando há necessidade de elevada concentração de oxigênio, nunca levá-la a mais de 40 %.

Em virtude do apreciável edema da maioria destes recém-nascidos, não se deve iniciar a alimentação oral senão a partir das 36 horas.

Na maioria dos recém-nascidos não há necessidade de administração de glicose por via subcutânea a não ser quando há manifesta hipoglicemia, pois que valores de açúcar no sangue inferiores aos normais, é achado frequente nestes recém-nascidos.

Outro aspecto do problema é o que se expressa por gravidez nas doentes cuja diabetes não está diagnosticada. Na verdade, o obstetra deve proceder ao estudo do metabolismo dos hidratos de carbono quando há morte fetal antes do parto sem razões conhecidas, surtos repetidos de pré-eclampsia, recém-nascidos muito volumosos (mais de 4000 gs), feto de dimensões maiores do que as calculadas para a idade da gestação, abortos habituais e glicosúria.

A existência da diabetes com antecedentes hereditários é outro elemento a ponderar. Nas circunstâncias apontadas, a presença ou não duma alteração do metabolismo hidrocarbonado po-

de ser diagnosticado pelas provas de glicemia pós-prandial ou tolerância à glicose.

No passado e ainda no presente, não é raro fazer-se o diagnóstico de diabetes apenas depois da perda dum feto. O significado de glicosúria verificada durante a gravidez ainda não é devidamente compreendida. Tem-se pensado numa diminuição do limiar de excreção renal para a glicose, aliás frequente ou na lactosuria rara antes do parto. Embora a glicosúria, na grande maioria dos casos, seja de origem renal, é fundamental que todas estas grávidas sejam sujeitas a uma prova à tolerância para a glicose. Só assim é possível o diagnóstico da diabetes insuspeita e, por isso, reduzir a mortalidade fetal.

A anormalidade do metabolismo hidrocarbonado pode ser controlada apenas com uma dieta adequada ou também com insulina. Os autores consideram necessária a insulino-terapia quando a glicemia pós-prandial é superior a 140 mg % (método de Follin-W).

Os cuidados pré-natais a ter com estas grávidas são os referidos para o caso da diabetes evidente e conhecida. O mesmo sucede no que respeita à data e tipo de parto a escolher.

É de considerar o seguinte: o futuro duma grávida com uma anormal curva de tolerância para

os hidratos de carbono é variável e imprevisível umas apresentam diabetes franca na evolução da gravidez enquanto outras mantêm a mesma curva de tolerância após o parto.

Todavia, na maioria dos casos, a curva volta ao normal durante o puerpério para evidenciar outra alteração em consequência dum stress como seja uma subsequente gravidez, infecção ou traumatismo psíquico. Não se conhece o tempo necessário ao aparecimento de diabetes definitiva.

New York State Journal of Medicine, 61:130, 1961

Gravidez e diabetes

W. Oakley

O presente trabalho reflecte o ponto de vista do internista sobre os problemas da diabetes durante a gravidez. Afirma que a diabetes é geralmente estudada sob o ponto de vista da possibilidade da gravidez resultar numa criança saudável e que sobrevive; é, porém, importante considerar os efeitos da gravidez na futura mãe diabética. Numa série de 275 casos o autor averiguou os seguintes pontos:

1 — Necessidades subsequentes da mulher em insulina no equilíbrio do estado diabético;

2 — Retinopatia;

3 — Hipertensão;

4 — Albuminúria.

1 — Nalguns casos a necessidade da insulina aumentou; noutros houve uma redução; e nos restantes (80) não houve alteração; todas estas considerações se referem ao efeito da gravidez em relação ao período anterior à mesma.

2 — Em duas mulheres a retinopatia agravou-se — hemorragias e edema da papila — para se verificar uma redução deste agravamento a seguir ao parto; em dois casos a retinopatia agravou-se durante e depois do parto; em 10 mulheres não se verificou qualquer modificação. Estes resultados, embora em pequeno número, levam a pensar que a gravidez é potencialmente perigosa nas doentes diabéticas com lesões vasculares e da retina que muitas vezes originam hemorragias do vítreo e retinite proliferante.

3 e 4 — A hipertensão e a albuminúria foram consideradas em relação com a toxemia da gravidez cuja incidência tem caído nos últimos 3 anos no King's College Hospital, no qual o presente trabalho foi realizado.

Em 222 casos de gravidez diabética houve toxemia em 24, das quais 3 não foram identificadas (1 morte por eclampsia). Dos casos identificados (19), o autor verificou:

— Não houve qualquer alteração a seguir à toxemia gravídica, em 13 casos;

— Em 6 casos verificou-se: agravamento da hipertensão (3), da albuminúria (1) e retinopatia (2).

Apesar destas observações, o autor afirma que é impossível reconhecer, de forma indiscutível, o significado da toxemia gravídica em relação a complicações subsequentes.

Pro. Royal Society Medicine,
54:144, 1961

Prova de tolerância para a glicose (modificada) em obstetrícia

N. R. Bertrand
e J. A. L. Gilbert

Mulheres com diabetes muitas vezes dão à luz crianças muito grandes antes e depois do início dos sintomas clínicos da doença. Aquele facto pode ser um sinal da chamada pré-diabetes, precedendo portanto, de muitos anos a diabetes clinicamente evidente.

A prova padrão da tolerância para a glicose revela apenas uma alteração já grave do metabolismo dos hidratos de carbono e, por isso, se evidencia numa fase adiantada da diabetes. Todavia, associando a esta prova a administração de cortisona ou seu derivado pode-se obter uma reacção positiva naqueles indivíduos nos quais a prova habitual era

negativa. Os autores realizaram a sua primeira experiência com duas séries de mulheres.

1.^a série — Constituída por 60 mulheres, não grávidas que tinham dado à luz crianças com mais de 4 quilos de peso, 6 meses a 5 anos antes.

2.^a série — Constituída por 45 mulheres, nas mesmas condições sociais, económicas e de idade, que tinham dado à luz crianças com menos de 4 quilos de peso.

As mulheres de ambas as séries estiveram sujeitas durante 3 dias a dietas ricas de hidratos de carbono e a seguir foi levada a efeito a prova habitual de tolerância à glicose. Decorridos mais 3 dias, os autores procederam a nova prova associando a prednisona da seguinte forma = 10 mg de prednisona às 22 horas da véspera e igual dose às 6 horas do dia da prova que se realizou às 8 horas da manhã. A reacção é considerada positiva quando a glicemia é igual ou superior a 160 mg % na primeira hora e 140 mg % na segunda hora.

Resultados das provas realizadas nas 105 mulheres:

— Em dois casos a prova clássica de tolerância para os açúcares mostrou uma curva característica;

— Em metade das mulheres que deram à luz crianças muito grandes, os resultados foram positivos para a prova modificada.

— Nas 45 mulheres consideradas testemunhas, na presente investigação, em 31 % os autores observaram, com surpresa, um resultado positivo para a prova modificada. Se estes resultados significam pré-diabetes é assunto a averiguar em subsequente estudo.

Canad. M. A. J. 83:753, 1960

INSULINA

Antagonistas da Insulina nos doentes diabéticos

J. B. Field e B. Rigby

Vários autores se têm referido à presença de antagonistas no sangue circulante de doentes diabéticos, especialmente durante os períodos de insulino-resistência, acidose diabética e na diabetes não controlada da idade do crescimento. Os antagonistas próprios da insulino-resistência parecem relacionados com a fracção gama-globulina das proteínas séricas e é provávelmente um anticorpo da insulina. A substância inibidora, presente durante a acidose diabética movimenta-se electroforèticamente com uma alfa-globulina e com propriedades diferentes. O antagonista descrito por Wallace Owen e

colaboradores em 1958 é localizado na fracção albumina das proteínas séricas não parecendo, porém, ser a própria albumina.

Os autores do presente artigo orientam o seu estudo no sentido de averiguar se os antagonistas da insulina se podem encontrar em outras situações, nas quais haja também insulino-resistência. Utilizando a experiência demonstrativa do efeito da insulina sobre a preparação do diafragma do rato, os referidos autores verificaram a presença dum antagonista da insulina no sangue circulante, em alguns casos de diabetes do tipo de crescimento, bem como nas exacerbações duma diabetes, secundárias à infecção. As mesmas substâncias antagonistas foram encontradas em 3 de 4 doentes acromegálicos diabéticos mas não existiam num doente diabético com tireotoxicose que exigia uma dose diária de 155 unidades de insulina.

O antagonista presente em novas diabetes e durante a infecção mostrou características semelhantes às da substância inibidora da insulina previamente descrita e encontrada na acidose diabética, mas diferente da encontrada nos casos de insulino-resistência.

Os autores admitem a possibilidade de se pensar que o antagonista da insulina encontrado nos doentes acromegálicos possa

ser a hormona do crescimento e até ser semelhante ao que se encontra na acidose diabética. e alguns novos diabéticos.

J. Endocrinol. 19:174, 1959

Reacção anafilática à insulina

L. Hanauer e J. M. Batson

Os autores fazem o relato do sucedido num doente diabético de 58 anos de idade que fora tratado com insulina durante três meses, antes do estabelecimento dum regime exclusivamente dietético. Decorridos 2 anos houve necessidade de injectar insulina em virtude duma crise de cetose mas que teve de ser suspensa, ao fim de uma semana, por causa dum exantema e prurido generalizados. Passadas 8 semanas houve, de novo, necessidade de injectar insulina, por via endovenosa e disso resultou uma reacção anafilática que foi dominada com epinefrina. A acidose teve que ser tratada desensibilizando o doente à insulina. Posteriormente o doente mostrou uma reacção cutânea positiva à insulina mas negativa ao anti-génio do porco.

Os autores fazem a revisão de 8 casos de anafilaxia insulínica e dos problemas alérgicos relacionados. Os autores admitem

a possibilidade de reacções graves deste tipo nos doentes que depois de tratados com agentes hipoglicemizantes por via oral voltam, por qualquer razão, ao uso da insulina.

Diabetes, 10:105, 1961

Insulino-resistência e Prednisona

W. Oarley et al.

Quando um doente diabético tem necessidade de mais de 200 unidades de insulina por dia, diz-se que há insulino-resistência. Este fenómeno é, aliás, pouco frequente, de acordo com a revisão bibliográfica realizada por Kleseberg e colaboradores em 1956.

No sangue dos doentes insulino-resistentes tem sido encontradas várias substâncias dotadas das propriedades dos anticorpos ou sua reacção imunobiológica, cuja natureza é variável, podendo ou não ser de tipo hormonal.

Vários autores têm demonstrado, experimentalmente, que o soro dos diabéticos insulino-resistentes contém anticorpos ou antagonistas da insulina.

— O soro dos doentes insulino-resistentes protege os coelhos (Glen e Eston) e os ratos (Lowell) da acção hipoglicemizante da insulina.

— A fixação da glicose numa preparação do diafragma do rato

é anulada pelo soro do doente insulino-resistente porque este contém uma substância que inibe a acção da insulina (Stadie, Marsch e outros).

— A substância inibidora da insulina parece estar ligada à fracção alfa globulina do soro dos diabéticos insulino-resistentes. (Owen, Denner, etc.).

— Embora a insulina seja considerada de escassa acção anti-génica, autores há que têm conseguido demonstrar a realidade deste efeito imunobiológico (Wassermann, Mirsky, Moloney e outros) nomeadamente na reacção da hemo-aglutinação obtida por Arquilla recentemente.

No presente trabalho, os autores relatam o estudo imunobiológico realizado em 13 doentes insulino-resistentes, 6 dos quais foram sujeitos à acção da prednisona.

Na série estudada a insulino-resistência aparece menos de 12 meses a seguir ao início da insulino-terapia em 12 casos e menos de seis meses em 7 doentes. A dose de insulina exigida para equilíbrio da diabetes variava entre 200 e 1 440 unidades por dia. A prova da anafilaxia cutânea passiva feita na cobaia, mostrou níveis de anticorpos variando entre 1:3 — 1:27; a reduzida fixação da glucose da preparação do diafragma do rato, quando exposta ao soro do

doente insulino-resistente são duas provas demonstrativas, de que nestes doentes existe um anticorpo da insulina ou substância sua antagonista.

Os autores verificaram que em 6 doentes da presente série a administração de prednisona produzia uma queda evidente das necessidades da insulina.

Em 4 doentes a dose de insulina exigida passou de 1 440 unidades para 80 unidades; de 1 264 para 84; de 720 para 120 e de 816 para 80.

A dose manteve-se, num caso, à volta das 240 unidades.

A dose subiu, num caso de 200 para 400 unidades.

Os dois casos que não beneficiaram com a prednisona mostraram provas negativas, revelando a ausência de anticorpos da insulina.

A prednisona beneficia os diabéticos insulino-resistentes quando as necessidades diárias à insulina estão mais próximas das 1000 que das 200 unidades e quando não existe uma causa aparente de resistência.

Os doentes nos quais a insulino-resistência está associada com a presença de anticorpos como sucede quando a reacção cutânea é positiva, tem certas semelhanças clínicas; são estes doentes que podem beneficiar com a prednisona. Não há benefício com o uso da prednisona,

quando se não demonstra que a insulino-resistência está relacionada com anticorpos; realmente, a positividade da prova de fixação de glicose pela preparação do diafragma, apenas prova que há antagonistas da insulina.

Brit. Med. Journal, 1:1601, 1959

Exames e experiências terapêuticas numa doente que exige 10.000 unidades de insulina por dia

I. Magyar

Uma doente de 22 anos, diabética há 4 anos, apresenta uma forma de diabetes cuja labilidade extrema conduz a rutura do seu equilíbrio, antes de cada período menstrual. A doente perde o conhecimento, surge uma acentuada excreção urinária de acetona e ácido aceto-acético e o equilíbrio não se restabelece a não ser a seguir à administração de vários litros de soro fisiológico e administração diária de 4 000 a 5 000 unidades de insulina. Nos períodos inter-menstruais as exigências de insulina do doente são de 500 unidades diárias mas, apesar desta dose, a excreção diária de glicose oscila entre 150 e 300 gr.

A doente, que tem acetonúrias frequentes, perdeu 20 quilos de peso em 6 anos.

Terapêuticas ensaiadas: irradiação da hipófise; grandes doses de vitamina B₁; progesterona, estrogéneos; testosterona; derivados do tiouracilo e sulfonilúreias e, em virtude dos supostos anticorpos anti-insulínicos, administração de cortisona e prednisona; por fim, a destruição da hipófise pelo *ictrium*, introduzido na sela turca.

Exames: a excreção urinária de 17-cetosteroides e 17-hidroxisteroides mostram taxas muito elevadas nos períodos da crise. O soro da doente não reduz o efeito da insulina no coelho. A administração intravenosa de 100 unidades de insulina não reduz a glicémia. Uma sobrecarga de dextrose leva a efeito uma elevação de glicose sanguínea, ao passo que uma sobrecarga proteica nada resulta. Uma infusão de dibenamina nada produz. As taxas de gama-globulina do soro estão elevadas, as provas coloidoquímicas são fracamente positivas e a retenção do BSP e a prova do ácido hípúrico são animais.

Não se consegue qualquer resultado a não ser depois da diminuição gradual das doses de insulina, com doses iniciais de 12 unidades de 30 em 30 minutos, seguidas mais tarde de pequenas doses de 16 unidades cinco vezes por dia e uma dose de efeito prolongado para o período nocturno. A glicosúria mantém-se à volta

de 30 gramas todos os dias, a acetonúria desaparece, o peso do doente aumenta e a glicose sanguínea mantém-se relativamente estável ao nível de 200-300 mgs %. Os períodos menstruais não provocam ulteriormente qualquer desequilíbrio.

Em certas ocasiões, o autor viu-se obrigado a administrar cerca de 10 000 unidades de insulina por dia para debelar a acetonúria da doente. Nestes períodos estabeleceu-se uma anúria só vencida pela administração intravenosa de líquidos e infiltração para-vertebral com novocaína.

Durante a anúria, o volume do fígado aumentava enormemente, mas que se reduzia a seguir ao restabelecimento da diurese.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes. Genebra, Julho de 1961

TRATAMENTO ORAL DA DIABETES

Ortocresotinato e diabetes

T. D. Lightbody e J. Reid

A aspirina tomada em grandes doses terapêuticas é capaz de aliviar os sintomas da diabetes de mediana gravidade; reduzir a glicemia em jejum e fazer baixar a glicosúria e cetonúria em doentes

diabéticos de ligeira ou mediana gravidade. Porém, estes efeitos são obtidos, com doses suficientemente altas e que frequentemente se acompanham de efeitos secundários.

O ortocresotinato de sódio é tão eficaz como o salicilato de sódio no tratamento da febre reumática mas, em doses mesmo muito elevadas, não provoca surdez ou *tinitus*.

Os autores do presente artigo verificaram que o cresotinato possui igualmente a acção hipoglicemizante dos salicilatos, e utilizam a droga da seguinte maneira: solução de sal sódico do ácido ortocresotínico ou comprimidos do derivado acetílico do mesmo ácido — administração de 1 a 1,3 gramas de 4 em 4 horas, omitindo a dose do meio da noite; esta dose é modificada de modo a obter um nível sérico de 30-35 mgr/100 cc.

Em quatro doentes diabéticos, previamente equilibrados apenas com dieta, o ortocresotinato tomado durante 2 a 3 semanas conduziu a um alívio dos pequenos sintomas e produziu uma descida na glicémia em jejum e da glicosúria. Em outros 3 doentes que estavam a ser tratados com insulina, os autores observaram os seguintes resultados: redução das necessidades de insulina e num doente que recebia 28 unidades de insulina por dia, depois do

início do tratamento com o ortocresotinato deixou de ser necessária a administração da insulina.

Nestes dois grupos de doentes não se manifestou *tinitus* mas frequentemente houve cefaleias, anorexia, náuseas e vômito, efeitos secundários transitórios e evitáveis desde que as doses sejam aumentadas de forma lenta até se atingir a dose anti-diabética. A terapêutica pelo ortocresotinato exige de início, um controle dos níveis séricos até se encontrar a dose terapêutica.

British Med. Journal, 1:1704, 1960

Fenformina como adjuvante da terapêutica oral da diabetes

A. Bloom e J. G. Richards

Numa série de 1 450 diabéticos estudados, os autores verificaram o seguinte:

587 ou 40,4 % foram equilibrados apenas com dieta.

608 ou 42 % exigiram insulina.

255 ou 17,6 % foram tratados com agentes hipoglicemizantes.

Todos os doentes que não reagiram convenientemente à clorpropamida foram sujeitos à administração de cloridrato de fenformina em pequenas doses orais como terapêutica alternante ou adjuvante.

Esta orientação foi seguida em 23 doentes, dos quais 9 reagiram

bem apenas à fenformina, mas em 14 houve que combinar esta droga com a clorpropamida. Os níveis da glicemia foram semelhantes quando se utilizava a fenformina na dose única diária de 100 mgr em cápsula de desintegração lenta ou a mesma dose diária dividida em vários comprimidos.

Brit. Med. J., 1:1796, 1961

Experiência com a Fenformina

R. S. Walker e R. Hannah

Os autores utilizaram a fenformina numa série de 117 casos de diabetes de todos os tipos e durante um período de 2 anos.

Os sucessos verificaram-se com maior frequência nos doentes de diabetes estáveis e não sujeitos previamente a qualquer tratamento; estes sucessos são verificados em 65 %. São insignificantes ou nulos na diabetes juvenil instável.

Os insucessos foram:

1 — precoces — náuseas em 6 casos; a droga não teve efeito em 14 casos.

2 — tardios — náusea e diarreia em 13 doentes; cetose e acidose em 11 doentes e a droga deixou de ser eficaz em 12 casos.

A fenformina pode-se considerar útil como suplemento da insu-

linoterapia; há o perigo duma brusca ceto-acidose.

Diabetes, 10:275, 1961

DIABETES E PEDIATRIA

Acidose diabética em crianças

G. A. Medeiros Neto
e A. Manissadjian

A *diabetes infantil*, afecção relativamente rara, constituindo cerca de 5% de todos os casos, significa o aparecimento da doença até aos 12 anos de idade. No presente trabalho os autores consideram como *acidose diabética* aqueles casos nos quais existem corpos cetónicos e baixa da reserva alcalina no sangue; *coma diabético* é o síndrome clínico causado pela acidose diabética em que se verifica perda total ou parcial de consciência.

O presente trabalho é fundamentado na análise de 20 casos.

I—A maioria dos autores com experiência no tratamento da acidose diabética infantil, mostra-se extremamente cautelosa no uso da insulina. Guest aconselha 10 a 20 unidades de insulina repetidas em intervalos de 15 a 60 minutos; Jackson e Hartman julgam mais conveniente

o doseamento segundo o peso do paciente; White além do critério ponderal, estabelece doses segundo o grupo etário (até um ano, 20 a 30 unidades; até 5 anos, 40 a 60 unidades e até 10 anos, 50 a 70 unidades, como dose inicial); Scott Smith admite dose inicial calculada pelo excesso de glicose provável, e após a verificação da glicemia, a dose restante é dada pelo cálculo da glicose total em excesso; sabendo-se que uma unidade de insulina metaboliza 1,5-2,0 grs de glicose, faz-se a divisão, obtendo-se a dose de insulina necessária para normalização da glicemia.

Todos os esquemas citados são passíveis de críticas; parece-nos que o melhor método para nos indicar a dose adequada de insulina seria a medida semiquantitativa da acetoneia; este método, todavia, apresenta dificuldades práticas pela existência de venopunções repetidas, principalmente quando se considera o caso dos lactentes ou crianças de baixa idade.

Qualquer que seja o esquema usado deve-se ter em mente que um dos principais objectivos no controle da acidose diabética infantil é prevenir o aparecimento de hipoglicemia uma vez que, segundo Mallet, o estado hipoglicémico é mais perigoso ao organismo infantil que a própria

acidose diabética, dado o perigo de uma encefalopatia hipoglicémica.

Com esse objectivo deve-se evitar a introdução de doses iniciais elevadas de insulina; nos nossos casos foi observado um significativo aumento do número de reacções hipoglicémicas e do tempo de desaparecimento da cetonúria quando a dose inicial ultrapassou 2 unidades por quilo de peso. Da mesma forma, devem-se escalonar cuidadosamente as doses seguintes, aplicando-as com intervalos de tempo regulares; 3 dos nossos pacientes entraram em hipoglicemia, apesar de dose inicial igual a, ou menor do que 2 unidades por quilo de peso, por terem recebido número excessivo de injeções de insulina, ultrapassando a dose total de 100 unidades.

Pode-se contornar o problema das doses subsequentes usando-se o esquema seguinte:

1 — *Dose inicial*: 1,5 a 2 unidades de insulina simples por quilo de peso.

2 — *Doses subsequentes*: após 2 a 3 horas aplicar 0,5 a 1 unidade por quilo de peso dependendo da resposta clínica à dose inicial e dos achados laboratoriais: Após estas primeiras duas grandes doses é mais seguro injectar doses pequenas (0,2 a 0,5 por quilo de peso), em inter-

valos de 2 a 3 horas, do que doses maiores em intervalos mais longos. As doses periódicas de insulina deverão ser mantidas enquanto persistirem indícios da existência de compostos cetónicos nas amostras de urina, obtidas com intervalos regulares.

Pode-se observar em gráficos a relação que guardam entre si as doses inicial e total de insulina, o tempo de desaparecimento da cetonúria e a ocorrência de reacções hipoglicémicas. Num gráfico, verifica-se que, nos grupos B e C, o tempo necessário para a obtenção de amostras de urina livres de corpos cetónicos foi significativamente maior em comparação um grupo A; isto parece estar condicionado ao maior número de reacções hipoglicémicas nos grupos B e C, uma vez que estas reacções provocam uma nova glicogenólise hepática com ressurgimento de oxidação de gorduras e proteínas em ritmo excessivamente rápido e consequente acumulação no sangue de compostos cetónicos com ulterior subida da cetonúria.

Outro gráfico mostra o grande número de fenómenos hipoglicémicos entre os pacientes que receberam dose inicial de insulina superior a 2 unidades por quilo de peso; o único caso que apresentou hipoglicémia, apesar de receber dose igual a 2 unidades por quilo, teve este

facto explicado por receber glicose tardiamente.

Em outro gráfico, verifica-se que a maioria dos pacientes com tempo para negatificação da cetonúria acima de 20 horas, apresentou reacção hipoglicémica, bem como aqueles casos que receberam doses totais além de 100 unidades de insulina. No único caso pertencente ao grupo A em que decorreram mais de 20 horas para negativar-se a cetonúria houve um intervalo de cerca de 15 horas entre a primeira dose de insulina e a subsequente.

II — Intimamente relacionada à dose de insulina coloca-se a questão da administração de glicose. Existem divergências no que se refere ao momento em que se deva utilizar a glicose: alguns a administram desde o início do esquema terapêutico outros após correcção parcial dos fenómenos fisiopatológicos. Contra o uso da glicose desde o início do tratamento é dito que, prolonga-se a hiperglicémia e provoca-se aumento da diurese osmótica com interferência sobre a reidratação e o controle da evolução.

Estes efeitos indesejáveis podem ser contornados pela introdução de uma solução de glicose a 2,5 % cuja finalidade seria manter um fluxo contínuo de açúcar em baixa concentração, que não provocasse diurese osmótica, for-

necesse hidratos de carbono de que a criança se acha espoliada e prevenisse a ocorrência de reacções hipoglicémicas.

Deve-se notar, no entanto, que o uso de glicose desde o início da terapêutica parece não impedir a hipoglicémia quando se faz uso de doses excessivamente altas de insulina.

III — A correcção da alteração electrolítica consequente à acidose diabética apresenta alguns aspectos particulares na criança. O organismo infantil, como já foi demonstrado, apresenta, na distribuição dos líquidos orgânicos, um volume extracelular proporcionalmente maior que o adulto; esta desproporção é bastante acentuada no 1.º ano de vida e somente se atenua por volta dos 6 anos de idade. Além disso, até o 2.º ano de vida existe imaturidade de funções renais, manifestada por uma menor capacidade de concentração, facilitando a formação de edemas, o que justifica a preferência por soluções hipotónicas na terapêutica electrolítica infantil. Estes dois factos devem ser levados em conta quando se corrige a alteração electrolítica da acidose diabética infantil, principalmente quando se tratar de crianças de baixa idade.

Na reposição de fluídos e electrolitos, procura-se avaliar, geralmente, quatro factores: o volume,

o equilíbrio ácido-básico, a osmolaridade e a administração de iões especiais.

1 — *Volume* — Em adultos, na vigência de acidose diabética, a espoliação de líquidos atinge 10 a 15% do peso corporal, podendo esta percentagem elevar-se a 20% no coma diabético. Em ambos os casos o volume plasmático sofre apenas discreta redução. Baseados nestes achados e na experiência de Guest julgamos que a introdução de fluídos, nas primeiras 24 horas de tratamento, não deva ser inferior a 10 % ou a 15 % do peso somático da criança; este volume pode ser elevado a 20 % do peso, quando houver coma diabético. Não é necessário que os fluídos sejam administrados somente por via endovenosa; desde que haja boa aceitação por via oral, deve-se utilizar esta via. Nas primeiras duas horas é recomendável fazer uma introdução rápida que deve atingir, aproximadamente, 2% do peso corporal por hora; após as primeiras horas é conveniente que a reposição se faça em ritmo mais lento, não devendo ultrapassar de 70 ml por hora (aproximadamente 25 gotas por minuto) em crianças abaixo de 2 anos de idade e de 200 a 300 ml por hora em crianças de mais idade, exceto em casos em que haja colapso periférico. A perfusão

endovenosa será interrompida quando se constatar ausência de corpos cetônicos na urina ou quando se verifique boa aceitação por via oral que condicione a hidratação complementar por esta via.

2 — *Equilíbrio ácido-básico* — Não julgamos aconselhável o emprego indiscriminado de soluções alcalinizantes, dado o perigo de desencadear-se, posteriormente, alcalose bem como pelo facto dessas soluções serem hipertônicas. Observámos em dois casos em que foi introduzido somente soro lactosado M/6 a ocorrência de edema palpebral, que poderia ser explicado pela introdução demasiado rápida de sódio, em organismos não preparados para eliminar excesso de electrolitos.

A introdução de uma solução neutra, cuja composição se aproxima da do plasma, pode ser obtida pela mistura de 675 ml de soro fisiológico com 326 ml de soro lactosado M/6. Essa mistura fornece 150 mEq por litro de sódio e 105 mEq de cloro, eliminando o excesso de cloro que existe na chamada solução fisiológica.

Alguns autores indicam a administração de soluções alcalinas quando os valores de reservas alcalina estejam abaixo de 20 vol %, ressaltando que a quantidade a ser administrada não

deve ser superior à necessária para elevar o CO_2 plasmático de 20 a 30 volumes por cento.

3 — *Osmolaridade* — Geralmente a desidratação da acidose diabética é do tipo hipertônico, uma vez que o organismo se espolia de água proporcionalmente em maior escala que de electrolitos; além disso a hiperglicémia eleva a osmolaridade do volume extracelular, com agravamento da desidratação intracelular. Esses factores, aliados à imaturidade da função renal, justificam a preferência por soluções hipotónicas na correcção dos distúrbios hidroelectrolíticos na criança.

Esse objectivo pode ser alcançado, adicionando à solução neutra, preconizada no parágrafo anterior, igual volume de soro glicosado a 5 %: obtém-se, desta maneira, uma solução com osmolaridade de, apròximadamente, 150 mOsm/L, em que a glicose se acha em concentração de 2,5 %.

Havendo choque ou colapso periférico deve-se dar preferência ao uso da solução neutra, acima referida, sem diluição, em perfusão endovenosa rápida. De acordo com a experiência de Guest é raramente necessário recorrer ao uso de plasma ou sangue para corrigir o colapso periférico.

4 — *lões especiais* — A reposição de potássio é realizada 3 ou 4 horas após o início da terapêutica. Na maioria dos casos a reposição, por via oral, é perfeitamente exequível, podendo ser realizada pela chamada «dieta para cetose» que alterna caldo de carne, leite e suco de frutas de 2 em 2 horas. Em lactentes pode-se reintroduzir a alimentação, sob a forma de mamadeiras, sucos de frutas e sopinhas, de maneira lenta e gradativa. A quantidade de glicose a ser administrada por esta dieta, tanto por via endovenosa como por via bucal, não deve ser inferior de 5 a 8 grs por quilo de peso nas primeiras 24 horas.

Caso a via oral não possa ser utilizada, emprega-se a via venosa para a reposição do potássio; preferimos o uso da solução de cloreto de potássio a 19,1 % na dose de 1,5 a 2 ml por quilo de peso somático.

A perda de fósforo foi descrita por Guest em casos de acidose diabética; a reposição deste não é feita pelos alimentos da «dieta para cetose» que o contém em níveis apreciáveis. Rapoport salientou a importância da hipocalémia no síndrome pós-acidótico preconizando o emprego de 1 a 2 grs de gluconato de cálcio por 2 a 5 dias. A «dieta para «cetose» fornece, através do leite, o cálcio necessário; pode-se,

após o período inicial, suplementar este ião por meio de gluconato de cálcio a 10 % por via endovenosa, na dose de 1 ml por quilo de peso.

IV — *Infecções* — são muito frequentes como desencadeantes da acidose diabética. Impõe-se o seu reconhecimento, bem como o seu tratamento pelos meios usuais (antibióticos e quimioterápicos) ou com o auxílio de meios cirúrgicos (drenagem de abscessos, paracentese, aspirações).

Julgamos conveniente a introdução de antibióticos, juntamente com outras medidas terapêuticas, visando a profilaxia de infecções que poderiam instalar-se, dado o estado do paciente.

V — Após a correção de distúrbios fisiopatológicos da acidose diabética, a criança ainda exige cuidados especiais nas seguintes 24 horas (estado pós-acidótico).

A dieta, neste período, deve apresentar um mínimo de 60 cal/kg de peso e ser constituída por alimentos líquidos ou pastosos de fácil digestão; deve-se subdividir o número de refeições em quatro, de igual conteúdo calórico, administradas em intervalos regulares (caldo de carne, torradas, suco de frutas, ovos quentes, leite, papas).

Jackson prefere o uso de insulina simples no período pós-acidótico; a dose total, calculada

em 2,0 unidades kg de peso, é subdividida em 4 doses iguais administradas 30 minutos antes de cada refeição.

A nosso ver, o uso de insulina de média acção (NPH ou lenta) no período pós-acidótico apresenta vantagem no sentido de ganhar tempo no ajustamento da dose; o seu uso está condicionado, todavia, a uma boa aceitação de alimento pela via oral. Neste caso, a dose inicial pode ser estabelecida segundo o critério de White: 10 unidades até aos 5 anos de idade, 20 unidades dos 5 aos 10 anos e 30 unidades dos 10 aos 15 anos.

Já neste período, é conveniente o fraccionamento da diurese em 3 ou 4 períodos de recolha, para cálculo da glicosúria quantitativa, o que irá proporcionar dados para o ajustamento da dose de insulina.

Rev. do Hospital das Clínicas,
XVI, 132, 1961

PROFILAXIA DA DIABETES

Pré-diabetes e prevenção da diabetes

P. Rambert

A diabetes é precedida, numa fase de maior ou menor duração, de perturbações latentes de glicoregulação. É nesta fase que

é oportuno instituir um tratamento preventivo.

A pré-diabetes ou paradiabetes geralmente não se acompanha de qualquer sinal clínico; todavia é a verificação de qualquer complicação habitual da diabetes — cutânea, ocular, cardíaca, nervosa ou sexual com ausência de glicosúria — que permite reconhecer a sua existência. O autor refere-se a 35 casos recentes deste tipo, em 36 % dos quais se evidenciou a hereditariedade diabética.

A pré-diabetes não pode ser despertada a não ser por provas dinâmicas.

— Hiperglicémia provocada clássica e produzida pelos corticoides (Conn e Fajans).

— Provas de hiperglicémia por via intravenosa.

Para que os resultados obtidos com estas provas sejam válidos é necessário o seguinte:

— que possam ser repetidos, obtendo-se os mesmos valores

— que as provas sejam realizadas depois dum regime alimentar rico em hidratos de carbono

— logo que se verifique qualquer anomalia esta deve ser confirmada por um segundo exame principalmente quando se trata de criança.

Na interpretação destas provas laboratoriais, a persistência duma elevada taxa de hiperglicémia na segunda hora é muito mais

importante que a altura da hiperglicémia. Todavia, a hipoglicémia tardia não exclue a possibilidade duma diabetes, conforme foi demonstrado por Boulin.

As provas laboratoriais levadas a efeito sob a acção dos corticoides parece mais sensível que a prova clássica; é contudo importante unificar as técnicas para correcta apreciação dos resultados publicados.

O autor afirma ter uma experiência limitada com a técnica de Conn que deve ser porém adoptada, porque pode fornecer informações muito importantes no grupo de doentes predispostos e nos quais a prova clássica de hiperglicémia pós-prandial não revela qualquer anomalia.

A validade destes métodos é assegurada pela elevada percentagem de curvas anormais naquelas situações que a experiência clínica considera favoráveis ao aparecimento da diabetes. Este facto é particularmente nítido nos indivíduos nos quais existem antecedentes familiares de diabetes. O autor verificou a existência de 22 % de curvas anormais neste grupo de indivíduos.

A percentagem elevada de curvas anormais é também observada nas afecções suprarrenais e hipofisárias.

O número de curvas anómalas, mesmo nos indivíduos com antecedentes familiares de diabetes,

varia com a idade — uma prova negativa não tem valor prognóstico; é necessário repetir os exames, no decorrer dos anos.

Em nove casos da série estudada pelo autor, foi só ao fim de alguns anos que surgiram alterações significativas. Nos indivíduos com mais de 50 anos, a interpretação dos resultados das provas de hiperglicemia é mais difícil, devendo considerar-se os resultados obtidos em testemunhas.

Estas provas não permitem, contudo, prever exactamente o futuro dos indivíduos nem estabelecer percentagens no que se refere às evoluções para a diabetes ou persistência da perturbação metabólica inicial. Todavia na sua casuística, o autor verificou que 8 casos evoluíram para a diabetes típica e que, num indivíduo, esta evolução apareceu 14 anos depois da primeira curva hiperglicémica anormal.

O regresso das curvas ao seu padrão normal pode ocorrer de forma espontânea ou, mais frequentemente, sob a influência do regime dietético apropriado; todavia a perturbação pode reaparecer e evoluir para a diabetes. É pois necessário repetir os exames periódicamente. Em virtude das técnicas empregadas, a detecção da pré-diabetes é viável nos seguintes grupos de indivíduos:

— Indivíduos com antecedentes familiares de diabetes;

— Mulheres que deram à luz crianças muito grandes e nados mortos, ou nas quais se verificou glicosúria gravídica;

— Obesidades sobretudo andróides;

— Glicosúrias renais;

— Hipoglicemias;

— Endocrinopatias por hiperfunção hipofisária, cortico-suprarrenal ou tiroideia.

Nas circunstâncias atrás referidas, a diabetes aparece como uma complicação evolutiva.

O autor publica os resultados obtidos nestas diferentes categorias. Apesar da insuficiência dos dados estatísticos, a prevenção da diabetes parece possível no estágio de pré-diabetes, graças a medidas essencialmente dietéticas do peso ligeiramente abaixo do seu valor teórico bem como uma limitação o regime hipocalórico e manutenção. Sob a influência destas medidas, as curvas da hiperglicemia provocada podem regressar ao normal, de forma mais ou menos duradoira, por vezes de maneira simplesmente transitória. Por vezes estas medidas são insuficientes pondo-se o problema dum tratamento antidiabético. Em três dos seis casos, o autor, em virtude do agravamento das curvas de hiperglicemia, foi levado a empregar, embora transitòriamente, peque-

nas doses de sulfonilureas, tendo deste modo conseguido uma normalização.

Actualmente é impossível apreciar a razão destes tratamentos a longo prazo. É indispensável que os diferentes centros diabéticos continuem o estudo destes problemas e publiquem periodicamente os seus resultados, sempre que possível, com as mesmas técnicas e idêntica terminologia.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes, Génèbra. Julho de 1961

Novos métodos para a detecção da pré-diabetes

R. Camerini-Davalos et al.

Os autorès fazem uma apreciação crítica de alguns dos métodos actualmente utilizados na detecção precoce da pré-diabetes.

Os doentes foram escolhidos segundo o critèrio de 4 índices de previsão.

1.º — 100 % — ambos os progenitores diabéticos;

2.º — 80 % — um progenitor diabético e pelo menos, dois casos de diabetes nos parentes próximos do outro progenitor.

3.º — 50-60 % — um progenitor diabético e apenas um caso de diabetes nos parentes próximos do outro progenitor.

4.º — 2 % — nenhum progenitor diabético, mas um ou mais

casos de diabetes nos parentes próximos.

Além destes grupos, foram escolhidos outros indivíduos sem antecedentes familiares de diabetes mas suspeitos de pré-diabetes: lipoproteinose, glicosúrica renal, etc.

O estudo dos autores inclui uma observação clínica completa e estudo laboratorial — glicemia em jejum, albuminúria, sedimento urinário, hemograma, uremia, etc. Igualmente, este trabalho abrange uma investigação especial, sob os seguintes aspectos:

1 — Exploração de perturbações vasculares — radiografias das pernas, pelve e abdómen com o fim de averiguar o grau de calcificação da parede das artérias; oscilometria; determinação do coeficiente arterióla-vénula nas fotografias da retina e conjuntiva;

2 — Exploração neurológica: estudo da velocidade de condução dos nervos motores do mediano, cubital e peroneal e pressões arteriais em diferentes posições;

3 — Estudo dos lípidos: lípidos totais, ácidos gordos livres e colesterol;

4 — Estudo do metabolismo dos hidratos de carbono: glicoproteínas do sangue em jejum; prova de tolerância para a glicose (via oral) e análise de sangue

capilar e venoso com o propósito de determinar: a) valores absolutos de glicose no sangue para o diagnóstico da diabetes; b) tentativa de avaliar a assimilação de glicose pelos tecidos extra-hepáticos; c) medir a labilidade dos tecidos para utilizar uma brusca sobrecarga de glicose e comparar matematicamente esta função em diferentes doentes e em diferentes tempos num mesmo doente, sob a forma duma rápida prova de tolerância para a glicose, administrada por via intravenosa.

Este plano de trabalho foi posto em prática em 10 indivíduos normais, em 8 diabéticos e em 40 pessoas pré-diabéticas.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes, Genebra, Julho de 1961

ASPECTOS MÉDICO-SOCIAIS DA DIABETES

Diabetes e desporto

C. Bonelli, R. Copin
e H. A. Baylon

O diabético é ainda considerado um indivíduo fisicamente diminuído, inapto para certas actividades. Todavia, a evolução da terapêutica modificou sensi-

velmente o problema inicial — não se trata, apenas, de fazer viver os diabéticos mas sim de os fazer viver o mais perto possível da normalidade. O desporto, de interesse individual e colectivo está aberto ao diabético como a qualquer outro indivíduo.

O problema do desporto adequado para o diabético, pode ser abordado sob diferentes aspectos — aspecto fisiológico e aspecto clínico que se completam mutuamente para melhor compreensão do seu conjunto.

Aspecto fisiológico

No que diz respeito aos exercícios físicos e ao metabolismo há que assentar no seguinte.

1 — A energia indispensável à contracção muscular provém da decomposição do A. T. F., reconstituído, secundariamente, por intermédio do fosfagénio. Este regenera-se como consequência das reacções do catabolismo das glândulas.

2 — Qual é a origem do combustível utilizado no decurso da actividade muscular?

O estudo orientado no sentido das variações das taxas de glicemia, o quociente respiratório, as taxas energéticas precisas, têm permitido concluir que o trabalho muscular se faz à custa dos açúcares mas que em certas circunstâncias, pode também resultar das gorduras.

3—O exercício aumenta as taxas de glicogénio muscular e protege o glicogénio hepático do seu esgotamento provocado pela fadiga.

Quanto à diabetes e perturbações metabólicas há que referir o seguinte:

1—As perturbações verificadas em consequência da diabetes experimental atingem não só o metabolismo dos hidratos de carbono como o dos lípidos e prótidos:

2—A não utilização dos açúcares será o fenómeno fundamental da diabetes? Os trabalhos sobre a descida do quociente respiratório, as experiências de hepatectomia com taxas precisas de utilização dos glúcidos, a utilização da glicose marcada com carbono radioactivo permitem concluir que o processo de utilização dos açúcares persiste mas que é insuficiente;

3—Qual é a lesão bioquímica inicial? Os trabalhos de Levine, largamente confirmados, estabeleceram que a perturbação inicial da diabetes consiste num obstáculo à penetração da glicose na célula; a insulina levantando este obstáculo permitiria que o conjunto do metabolismo hidrocarbonado se desenrolasse de forma harmoniosa.

Quanto ao trabalho muscular e o metabolismo dos glúcidos nos diabéticos há por fim a consi-

derar o seguinte: os trabalhos experimentais levam a pensar na possibilidade do músculo diabético efectuar um trabalho muscular que favorece a penetração intracelular de glicose e sua subsequente utilização por parte da célula.

Estas noções fisiopatológicas permitem compreender os factos desde há muito observados pelos clínicos, no que se refere aos problemas relacionados com o título do presente trabalho.

Aspecto clínico

Não existe ainda um estudo estatístico procurando averiguar as relações existentes entre o desporto e a diabetes, especialmente no que diz respeito à longevidade dos diabéticos conforme sejam ou não desportistas, bem como a data e frequência das lesões degenerativas nos dois grupos.

Os autores do presente trabalho sistematizam a sua exposição do seguinte modo:

a)—O desporto não é incompatível com a diabetes. Este facto é, na actualidade, demonstrado, pelos estudos de Joslin, de François e pelas observações efectuadas em todos os países do mundo, nas colónias de férias frequentadas por crianças diabéticas;

b)—A prática dos desportos é útil aos diabéticos, melhorando o seu estado geral e a própria diabetes. Todos os especialistas

desde Bouchardat chegaram a esta mesma conclusão;

c) — A necessidade de praticar desportos é uma necessidade da criança e do adulto; o desporto é um considerável elemento de equilíbrio moral e físico do indivíduo.

II — Quais são os desportos aconselháveis?

Todos são possíveis e convém ter em conta os gostos e aptidões de cada qual; é até desejável que os diabéticos bem dotados se tornem campeões no desporto, para incitamento dos diabéticos que se julgam fisicamente diminuídos.

A maioria dos diabéticos deverá contentar-se com resultados mais modestos, devendo porém, escolher os desportos individuais ou de equipa da sua preferência. Nesta escolha deverá ter-se em conta o seguinte:

a) — O diabético não deve escolher um desporto que exija apenas um esforço semanal, pois que é importante que tenha uma actividade muscular diária de forma a suportar a prova semanal sem esforço, isto é, a dose de exercício não deve variar muito de dia para dia;

b) — Escolher uma actividade susceptível de persistir nela durante muito tempo;

Convém, para respeitar estes princípios, escolher e praticar dois

desportos: um de competição e outro de distracção.

III — Quais são os perigos da prática desportiva para os diabéticos?

a) — Perigos resultantes do próprio diabético: o diabético pode entrar em cetose por um lado; pelo outro pode cair em hipoglicemia. A cetose pode ser provocada por acidentes, por infecção, que uma observação diária cuidadosa deve evitar; pelo contrário, a prática desportiva pode ser a causa da cetose no diabético mal equilibrado.

A hipoglicemia pode resultar dos efeitos hipoglicemizantes empregados, da insulina e do exercício muscular — o perigo é real, muitas vezes imprevisível. Isto exige uma apertada vigilância e condena a prática de certos desportos solitários e perigosos;

b) — Perigos derivados do próprio desporto: o diabético, mais que qualquer outro indivíduo, deve ser sujeito a um exame médico completo, para se determinar a sua aptidão para a prática de certos desportos. É essencial lembrar que praticamente não existe nenhuma pessoa que não colha benefícios dum exercício físico adaptado ao seu estado.

IV — O tratamento do diabético desportista comporta alguns problemas especiais? Excluindo as considerações já referidas, não há qualquer outro problema par-

ricular. A actividade física é útil ao diabético, devendo fazer parte dum tratamento bem concebido da diabetes. As regras gerais da terapêutica antidiabética são iguais quer para o diabético que seja desportista quer o não seja.

V—O desporto pode ser útil na prevenção da diabetes.

A obesidade é um apreciável factor etiológico da diabetes do adulto; a actividade física pode contrariar a obesidade e neste

sentido ser útil na profilaxia da diabetes.

Conclusão

As observações de ordem clínica permitem pensar que o desporto é, não somente possível com útil para os diabéticos. Os trabalhos experimentais tornam possível compreender que assim seja.

4.º Congresso da Federação Internacional da Diabetes. Genebra, Julho de 1961



deixar. A atividade física é útil
no diabético, devendo fazer-se
de acordo com o grau de
diabetes. As regras gerais de
tratamento antidiabético são
iguais para o diabético que
não apresenta queixa e para quem
apresenta queixa.

V — O diabetes pode ser tratado
na prevenção de diabetes.

A diabetes é um problema
de saúde pública, devendo ser
tratada e prevenida de acordo com
as condições de cada caso.

deixar-se por meio da modificação da
dieta.

Conclusão

As alterações de glicemia em
pacientes portadores que o diabetes
é não são sempre possíveis com o
uso de insulina. Os trabalhos
experimentais têm mostrado possível
compreender que seria mais.

1.º Congresso de Diabetes
Mellitus de Lisboa, Portugal
Julho de 1961

COMPOSTO E IMPRESSO NA
TIP. L. HENRY GRIS, LDA.
AV. JOÃO CRISÓSTOMO, 44-B
LISBOA

8,300 EX — JANEIRO DE 1962

Sa
Es
Ta
N