

## AVALIAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES CRÔNICAS RELACIONADAS AO DIABETE MELITO

Mirela Jobim de Azevedo, Themis Zelmanovitz, Maria Cristina Boelter, Luciana Costa, Sandra Pinho Silveiro, Jorge Luiz Gross

### INTRODUÇÃO

As complicações crônicas relacionadas ao diabetes melito (DM) constituem importante causa de morbimortalidade tanto em pacientes com diabetes melito tipo 1 (DM 1) quanto em pacientes com diabetes melito tipo 2 (DM 2). Ensaio clínico bem delineado (1-11) e cujo objetivo foi testar o impacto de intervenções terapêuticas específicas sobre estas complicações evidenciaram que, além da prevenção, é possível retardar ou mesmo reverter o curso clínico das mesmas. Neste sentido, a avaliação continuada e o diagnóstico das complicações crônicas fazem parte do manejo adequado de pacientes com DM.

As complicações crônicas podem ser classificadas em microvasculares (nefropatia e retinopatia), macrovasculares (cardiopatia isquêmica e doença vascular periférica) e neuropáticas (mononeuropatias, polineuropatias e neuropatia autonômica). O diagnóstico dos problemas crônicos relacionados ao pé diabético nos pacientes com DM envolvem tanto complicações vasculares quanto neuropáticas e devido à sua importância, em especial no nosso meio, serão discutidos como um item à parte. O objetivo deste manuscrito é revisar a avaliação das complicações crônicas na prática clínica diária de acordo com a literatura recente e com as rotinas estabelecidas no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES

#### Nefropatia Diabética

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica do DM que acomete cerca de 35% dos pacientes com DM tipo 1, sendo a principal causa de morte neste grupo. Nos pacientes com DM tipo 2 sua prevalência varia de 10 a 40% e neste grupo a doença cardiovascular é a principal causa de morte. Os pacientes com ND apresentam uma maior mortalidade, desde suas fases iniciais (12). Nos Estados Unidos, cerca de 45% dos pacientes que desenvolvem insuficiência renal terminal têm DM (13). No estado do Rio Grande do Sul, 26% dos indivíduos que iniciam hemodiálise são pacientes com DM. Além disso, a

sobrevida dos pacientes diabéticos em programas de hemodiálise é menor do que a dos pacientes não diabéticos e cerca de 40% dos pacientes morrem no primeiro ano de tratamento, principalmente por doença cardiovascular (14).

#### Definição e diagnóstico:

A ND apresenta em seu curso clínico três etapas evolutivas: a fase de nefropatia incipiente (fase de microalbuminúria), a fase de nefropatia clínica (fase de macroalbuminúria) e a fase de insuficiência renal terminal, onde ocorre uremia e necessidade de diálise ou transplante.

Raramente, a ND ocorre após pouco tempo de evolução do DM, devendo o rastreamento iniciar após 5 anos de duração em pacientes com DM tipo 1. Embora as complicações microvasculares sejam raras antes da puberdade, existem evidências de que a duração de DM pré-puberal possa ser importante no desenvolvimento destas complicações (15). Portanto, pacientes pré-púberes com longa duração de DM devem ser também avaliados para ND. Em pacientes com DM tipo 2, o rastreamento da ND deve ser feito por ocasião do diagnóstico de DM. Em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2, o rastreamento deve ser repetido a intervalos de 1 ano (15).

O rastreamento inicia com a realização de exame comum de urina e urocultura em amostra casual de urina. Na ausência de hematúria e de infecção urinária e presença de proteínas no exame comum de urina, deve ser realizada dosagem de proteínas totais em urina de 24 horas e na ausência de proteinúria, a dosagem da excreção urinária de albumina (EUA) (15). Ao invés de utilizar a presença ou não de proteínas no exame comum de urina, recomendamos a medida da concentração de proteínas totais por método quantitativo na mesma amostra de urina casual. Valores  $\geq 430$  mg/L apresentam uma sensibilidade de 100% e especificidade de 79,6% para o diagnóstico de nefropatia clínica (16). Este diagnóstico deve ser confirmado com dosagem de proteínas totais em urina de 24 horas. Se o valor de proteínas totais na amostra casual de urina for  $< 430$  mg/L, deve ser realizada medida da EUA na mesma amostra de urina. Valores de albuminúria  $\geq 17$  mg/L são diagnósticos de microalbuminúria e valores menores do que este são considerados normais (17, 18). A presença de microalbuminúria deve ser também confirmada em urina de 24 horas, preferencialmente em coleta com tempo marcado. Portanto, o rastreamento da ND deve ser iniciado com a realização de medida quantitativa de proteínas em amostra casual de urina, utilizando os valores acima

sugeridos, o que aumenta a acurácia do diagnóstico de nefropatia clínica e seguida, quando indicado, da dosagem de albuminúria na mesma amostra, reduz o número de coletas de urina e o custo do rastreamento. No Quadro 1 estão descritos os valores de albuminúria e de proteinúria utilizados para o diagnóstico de ND.

**Quadro 1. Valores de albuminúria e de proteinúria utilizados no diagnóstico de nefropatia diabética**

Categoria	urina de 24 horas *	amostra de urina casual **
Normal:		
Albuminúria	< 20µg/min ( < 30 mg)	< 17 mg/L
Nefropatia Incipiente:		
Microalbuminúria	20 a 200 µg/min (30-300 mg)	17 a 173 mg/L
Nefropatia Clínica:		
Macroalbuminúria	≥ 200 µg/min (≥ 300 mg)	≥ 174 mg/L
Proteinúria	≥ 500 mg/24h	≥ 430 mg/L

\* American Diabetes Association <sup>15</sup>

\*\* Zelmanovitz T et al. <sup>16-18</sup>

Albuminúria: urina de 24h com tempo marcado= µg/min ; urina de 24h sem tempo marcado= mg

A dosagem de albumina na urina deve ser realizada através de método sensível e específico, sendo a imunoturbidimetria e o radioimunoensaio comparáveis e os mais utilizados. Devido à grande variabilidade biológica da EUA, o diagnóstico de microalbuminúria deve ser sempre confirmado em pelo menos 2 de 3 amostras com um intervalo de 3 a 6 meses (15). Além da variabilidade intra-individual, diferentes fatores interferem na medida da EUA (19). Tanto fatores fisiológicos quanto não fisiológicos devem ser levados em consideração (Quadro 2).

**Quadro 2. Fatores que aumentam os valores da albuminúria**

Mau controle metabólico	Doença aguda
Infecção trato urinário	Hematúria
Exercício físico	Ingestão protéica, ingestão de água
Níveis pressóricos elevados	Menstruação, leucorréia
Obesidade maciça	Gestação
Insuficiência cardíaca	Febre

#### Diagnóstico diferencial:

No diagnóstico diferencial da ND deve ser lembrado que outras doenças renais podem ser responsáveis pelo aumento da EUA ou proteinúria em pacientes com DM 1 (3 a 8%) ou com DM 2 (12%) (20). Neste sentido, são sugestivos de um diagnóstico alternativo: aparecimento de proteinúria com menos do que 10 anos de duração de DM, velocidade de queda da taxa de filtração glomerular (TFG) maior do que a esperada (1ml/min/mês e 0,5 ml/min/mês, respectivamente em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2), aparecimento súbito de síndrome nefrótica, presença de hematúria e elevação de creatinina sérica sem aumento concomitante de EUA ou proteinúria .

#### Acompanhamento:

Nos pacientes com diagnóstico de micro- ou macroalbuminúria deve ser realizada a medida da TFG pelo menos anualmente para avaliação de perda de função renal ou de eficácia de intervenção terapêutica. Caso não seja possível utilizar método preciso (TFG medida pelo <sup>51</sup>CrEDTA), recomenda-se que seja utilizado o cálculo estimado da TFG através da fórmula de Cockcroft e Gault [(140-idade) x peso / 72 x creatinina; em mulheres x 0,85], que fornece uma avaliação acurada da TFG em pacientes com ND e tem melhor correlação com a TFG do que a depuração de creatinina endógena (21, 22). Em pacientes com ND deve ser medida a EUA pelo menos a cada 3 meses para reavaliar as estratégias terapêuticas utilizadas para estabilização ou reversão da doença.

#### Retinopatia Diabética

Uma complicação microvascular importante do DM é a retinopatia diabética (RD). Após 20 anos de duração de DM ocorre em 99% dos pacientes com DM tipo 1 e em 60% dos pacientes com DM tipo 2 e é a principal causa de novos casos de cegueira entre norte-americanos nas idades de 20 a 64 anos, causando 8000 novos casos de cegueira a cada ano (23). No Brasil, estima-se que metade dos pacientes portadores de DM seja afetada pela RD, sendo responsável por 7,5% das causas de incapacidade de adultos para o trabalho (24) e por 4,58% das deficiências visuais (25). Níveis de glicose e pressão arterial elevados, junto com longo tempo de duração do DM, são os principais fatores de risco. Quadros graves de RD podem ser assintomáticos e o tratamento com laser é capaz de evitar a progressão da doença (26). Também outras intervenções, como a melhora do controle glicêmico (5, 27, 28) e da pressão arterial (6) e a utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina (4) podem modificar o curso clínico da doença. A detecção precoce da RD, associada ao tratamento correto no momento apropriado, é capaz de prevenir ou retardar a imensa maioria da perda visual relacionada ao DM.

**Classificação e diagnóstico da RD:**

A RD tem início nos capilares retinianos através do comprometimento da barreira hemato-retiniana. As alterações fundoscópicas seguem um curso progressivo, desde RD leve, caracterizada por aumento da permeabilidade vascular, a moderada e grave, caracterizada por oclusão vascular e conseqüente proliferação fibrovascular (neovasos na retina e face posterior do vítreo) e cicatrização. A classificação da RD, adotada pela Academia Americana de Oftalmologia (29) considera a presença destes estágios evolutivos, conforme está descrito no Quadro 3. Em qualquer estágio da RD pode ocorrer diminuição importante da acuidade visual causada por edema macular. Edema macular é definido pela presença de espessamento retiniano por acúmulo de fluidos na região da mácula e é a maior causa de diminuição da acuidade visual, principalmente em pacientes com DM tipo 2 (23). O edema macular é de difícil visualização com o oftalmoscópio, porém está freqüentemente associado à presença de exsudatos duros, que são depósitos lipídicos amarelados bem delimitados que situam-se nos bordos do edema retiniano.

**Quadro 3. Classificação da Retinopatia Diabética\***

Classificação	Características Fundoscópicas
Retinopatia diabética não proliferativa	
Mínima	• Raros microaneurismas
Leve	• Poucas hemorragias dispersas e microaneurismas
Moderada	• Moderadas hemorragias e microaneurismas, exsudatos duros e algodonosos podem estar presentes • Hemorragias intra-retinianas em todos os quadrantes;
Grave ou muito grave	• Veias em rosário em pelo menos dois quadrantes; • Anormalidades microvasculares intra-retinianas em pelo menos 1 quadrante.
Retinopatia diabética proliferativa	
Baixo risco	• Neovascularização retiniana ou do disco óptico, mas sem atingir características de alto risco.
Alto risco	• Neovasos no disco óptico maior do que 1/3 de área de disco; • Hemorragia pré-retiniana ou vítrea acompanhada por neovasos de disco óptico menores do que 1/3 de área de disco ou neovascularização retiniana maior que 1/2 área de disco.

(American Academy of Ophthalmology - www.AAO.org, 2002).

A cegueira está associada à fase avançada da RD representada pela RD proliferativa e suas manifestações: hemorragia pré-retiniana ou vítrea, proliferação fibrovascular e descolamento tracional de retina, neovasos de íris e glaucoma neovascular (23). Quanto mais grave o estágio da RD, maior é o risco de surgimento de redução grave de visão. A incidência de RD proliferativa é

aproximadamente o dobro em pacientes com DM tipo 1 quando comparados a pacientes com DM tipo 2 (30).

Idealmente a avaliação inicial deve ser feita por oftalmologista ou por endocrinologista experiente. Deve ser realizada a fundoscopia direta, sempre após dilatação pupilar com midriático. A angiografia fluoresceínica pode ser utilizada para melhor identificar áreas de não perfusão capilar e neovascularização, para avaliar perda visual inexplicada e orientar o tratamento do edema macular clinicamente significativo. Já a retinografia (fotografia colorida da retina) tem seu papel na documentação e acompanhamento da RD.

**Acompanhamento:**

Em pacientes com DM 1, a primeira avaliação deve ser realizada após 3-5 anos do diagnóstico do DM. Em geral, sugere-se que o rastreamento da doença retiniana não seria necessário antes dos 10 anos de idade. Entretanto, recentemente foi observado que a duração pré-puberal do DM parece ser importante no aparecimento da RD (31, 32). Nos pacientes com DM 2, é recomendada a pesquisa da RD logo que seja diagnosticado o DM (31). As avaliações subseqüentes deverão ser realizadas anualmente ou em intervalos menores dependendo da gravidade da alteração observada ou caso existam evidências de progressão (Quadro 4). Em pacientes com planos de engravidar, recomenda-se avaliação oftalmológica pré-concepção, ou no mais tardar, já no 1º trimestre da gestação. A freqüência de avaliações posteriores será determinada pelos achados oftalmológicos do 1º trimestre. A presença de edema macular, de RD não proliferativa moderada ou grave, qualquer evidência de RD proliferativa e possível envolvimento macular sugerido por perda visual não corrigida por fenda estenopêica, hemorragias ou exsudatos duros próximos à mácula constituem indicações de pronto encaminhamento para oftalmologista.

**Quadro 4. Freqüência das revisões oftalmológicas de acordo com o estágio da Retinopatia Diabética (RD)\***

Anormalidades retinianas	Acompanhamento
RD ausente ou RD não proliferativa mínima	Anual
RD não proliferativa leve	Cada 6 - 12 meses
RD não proliferativa moderada	Cada 6 - 12 meses
RD não proliferativa grave ou muito grave	Cada 1 - 4 meses
RD proliferativa (menos do que alto risco, alto risco, hemorragia vítrea, descolamento de retina)	Cada 1 - 4 meses
Edema macular clinicamente significativo	Cada 2 - 4 meses

\*(American Academy of Ophthalmology - www. AAO.org, 2002).

## COMPLICAÇÕES MACROVASCULARES

A doença cardiovascular no paciente com DM compreende a cardiopatia isquêmica, a doença vascular periférica e os acidentes vasculares cerebrais. Estas três complicações macrovasculares, respeitadas peculiaridades de cada uma, têm fatores de risco e mecanismos patogênicos comuns.

### Doença Vascular Periférica

Na avaliação de rotina da doença vascular periférica utilizamos o questionário sobre claudicação intermitente da Organização Mundial da Saúde (questionário Rose; 33) (Anexo 1). Independente da presença de sintomas sugestivos de claudicação intermitente, procede-se o exame palpatório de pulsos de membros inferiores: pedioso, tibial posterior, poplíteos e femorais. Caso o questionário Rose para presença de claudicação intermitente seja positivo ou os pulsos periféricos dos pés não sejam palpáveis realiza-se a medida do índice perna/braço, para cada um dos membros inferiores, através da pressão arterial sistólica medida com Doppler. As medidas são realizadas em duplicata e utiliza-se o valor médio (34). Os valores de referência e condutas adotadas dependendo do valor do índice perna-braço são:  $> 0,70$  = normal ou sem isquemia grave;  $0,50 - 0,70$  = isquemia moderada, com encaminhamento para cirurgia vascular de acordo com quadro clínico e  $< 0,50$  = alterado, com isquemia grave, encaminhar para cirurgia vascular.

### Cardiopatia Isquêmica

Entre as complicações crônicas do DM a mais importante é a cardiopatia isquêmica pois a doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de mortalidade em pacientes com DM. Pacientes diabéticos apresentam um risco para evento cardiovascular 2 a 4 vezes maior do que indivíduos sem DM e mais de 50% dos pacientes morrem de DAC. Após infarto do miocárdio (IM) o prognóstico é pior, com uma maior incidência de insuficiência cardíaca congestiva, edema agudo de pulmão e choque cardiogênico. Também após procedimentos de revascularização a mortalidade é maior em pacientes com DM.

Os pacientes com DM podem apresentar como manifestação da DAC os chamados equivalentes anginosos, como dispnéia ao exercício, cansaço fácil, sensação de desmaio, diaforese, sintomas digestivos como eructações e náuseas, além de insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e morte súbita. Ainda, em uma porcentagem variável de casos (10 a 20%) os pacientes apresentam isquemia silenciosa ou isquemia assintomática onde não há qualquer manifestação de dor ou desconforto precordial (35,36). A escolha de testes diagnósticos para

DAC em pacientes com DM deve levar em consideração estas peculiaridades.

### Indicações de avaliação de cardiopatia isquêmica no paciente com DM

No Quadro 5 estão descritas as indicações de avaliação de DAC de acordo com o consenso da Associação Americana de Diabetes adaptado (36-38).

#### Quadro 5. Indicações de avaliação de cardiopatia isquêmica no DM\*

1. Sintomas típicos ou atípicos de angina
2. Alterações sugestivas de isquemia ou infarto no eletrocardiograma
3. Doença oclusiva coronariana ou periférica
4. Sedentarismo, idade  $\geq 35$  anos, e para iniciar programa de exercícios
5. Presença de 2 ou mais fatores de risco listados abaixo além do DM:
  - a) LDL colesterol  $\geq 130$  mg/dl ou HDL colesterol  $\leq 35$  mg/dl ou triglicérides  $\geq 400$  mg/dl
  - b) pressão arterial  $> 140/90$  mmHg
  - c) Fumo
  - d) História familiar de CI precoce
  - e) Nefropatia diabética (micro ou macroalbuminúria)
6. Mais do que 10 anos de duração de DM
7. Presença de neuropatia autonômica

\*Consenso da ADA, 1998. adaptado (36-38)

### Testes diagnósticos

Um dos problemas na escolha dos testes diagnósticos para cardiopatia isquêmica (CI) são os baixos valores preditivos positivos em pacientes com DM relatados na literatura. Este fato pode estar relacionado a fatores que no DM interferem mais frequentemente com a sensibilidade e especificidade dos testes: hipertrofia ventricular esquerda relacionada à hipertensão, miocardiopatia diabética, neuropatia autonômica, insuficiência renal, síndrome X (angina microvascular) e disfunção endotelial.

Anamnese: A padronização da anamnese é feita através da aplicação do questionário cardiovascular da Organização Mundial da Saúde (Questionário Rose, 33; Anexo 1). Entretanto, deve ser lembrado que este questionário não contempla as manifestações atípicas de DAC frequentes no DM anteriormente citadas.

Eletrocardiograma (ECG) de repouso: Este teste pode indicar que o paciente é portador de cardiopatia isquêmica, independente de sintomas, por exemplo pela presença de IM antigo ou arritmia. Deve ser realizado em todo paciente com DM, pois é um dos critérios de investigação adicional de DAC, e dependendo da alteração encontrada sugere qual a melhor avaliação complementar.

ECG de esforço: está indicado no paciente assintomático com poucos fatores de risco para cardiopatia isquêmica. É capaz de identificar a maioria dos pacientes com oclusão da coronária esquerda ou com doença de

múltiplos vasos, embora com baixa sensibilidade para a detecção de obstrução de vaso único. O ECG de esforço normal é um sinal de bom prognóstico. Idealmente, medicações que interfiram com a frequência cardíaca devem ser suspensas e o paciente deve atingir cerca de 85% da frequência cardíaca máxima prevista no exercício para que o teste possa ser considerado diagnóstico. A impossibilidade de realizar o exercício adequadamente, como ocorre nos pacientes portadores de amputações, úlceras, deformidades e alterações de sensibilidade em membros inferiores, associadas ou não a um baixo condicionamento físico decorrente da idade, da presença de obesidade, entre outros fatores, podem contra-indicar o teste.

**Cintilografia miocárdica:** É realizada com radiofármacos,  $^{201}\text{Tl}$  ou  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, e demonstra uma distribuição de fluxo heterogênea devido à baixa perfusão coronariana durante o exercício ou após vasodilatação farmacológica (dipiridamol endovenoso). No teste em repouso, pode ser demonstrada a presença de cicatriz miocárdica (infarto do miocárdio antigo) e com a utilização do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, é possível estimar a fração de ejeção. A cintilografia miocárdica está indicada naquele paciente com um quadro típico de angina e alterações no ECG compatíveis com DAC ou quando não é possível realizar o ECG de esforço. Tem a vantagem de localizar especificamente e quantificar os defeitos de perfusão, que de acordo com estudo recente realizado em pacientes com DM são preditivos de morte e de IAM (39). A utilização do dipiridamol, diferentemente do exercício, teria a vantagem de prescindir da suspensão de medicamentos que interferem na frequência cardíaca. Entretanto, foi observado que a manutenção de medicamentos anti-anginosos durante o exame reduz a sensibilidade do teste, subestimando a presença de doença de múltiplos vasos (40). Por isto, desde que não haja contra-indicação, recomenda-se que medicamentos anti-anginosos sejam suspensos antes da cintilografia miocárdica, com exercício ou com dipiridamol.

**Ecocardiografia de estresse:** A ultrassonografia é realizada em repouso e imediatamente após estresse. O teste detecta anormalidades na mobilidade (hipocontratilidade) na parede ventricular após estresse decorrente de isquemia miocárdica, além de demonstrar IM prévio e avaliar a função do ventrículo esquerdo. O estresse pode ser por exercício, preferencialmente, ou farmacológico (dobutamina). Deve ser realizado por ecocardiografista experiente e, em aproximadamente 5–10% dos pacientes, não pode ser interpretado por questões técnicas, o que limita o seu emprego. Muitos estudos mostram que a ecocardiografia com exercício tem a mesma acurácia que a cintilografia miocárdica, pelo menos em relação à doença de múltiplos vasos. Além disto, estudos

recentes em pacientes com DM demonstraram que o teste é capaz de prever a ocorrência de eventos cardíacos (morte cardíaca e IM não fatal) e mortalidade em geral, e neste sentido, fornece informações adicionais ao ECG de esforço (41), à presença de fatores de risco clínicos e de disfunção ventricular (42).

**Outros testes não invasivos:** A tomografia computadorizada (electron bean computed tomography-EBCT), pode ser utilizada na avaliação de DAC para detecção de calcificações nas coronárias, (coronariotomografia ultra-rápida), que se relacionam diretamente com a extensão da DAC. O teste é capaz de prever a ocorrência de eventos cardiovasculares também em pacientes com DM (43,44). A utilização da coronariotomografia ultra-rápida assim como outros métodos utilizados para avaliar a perfusão e viabilidade do miocárdio, como a ressonância magnética e tomografia com emissão de pósitrons ("PET scan"), não têm ainda um papel definido na rotina da avaliação de cardiopatia isquêmica em pacientes com DM (45).

**Cineangiogramografia:** A mortalidade associada ao procedimento é de 0,14%, sendo cerca de 0,25% em pacientes com mais de 60 anos. A presença de insuficiência cardíaca, doença vascular periférica severa, hipertensão não controlada, insuficiência renal e DM descompensado aumentam o risco de complicações associadas ao exame. As indicações para realização de cineangiogramografia são as mesmas utilizadas para pacientes não diabéticos (46) e está indicada sempre que clinicamente for importante definir a presença ou a severidade DAC e não for possível fazê-lo por método não invasivo. Deve ser salientado que pacientes assintomáticos ou com dor torácica atípica de origem incerta e com evidência de risco cardíaco elevado determinado por teste não invasivo, tem justificada a realização do exame (indicação de Classe I).

Em conclusão, no paciente com DM sintomático, a avaliação da DAC vai depender da severidade da síndrome isquêmica clínica, podendo o paciente ser encaminhado diretamente para angiogramografia coronariana ou ser indicado um teste não invasivo. A Figura 1 mostra um fluxograma para avaliação destes pacientes. O paciente assintomático que apresenta IM ou isquemia no ECG de repouso, ou ainda ECG anormal, mas sem isquemia definida, deve realizar cintilografia miocárdica com estresse, ou ecocardiografia sob estresse, para avaliar a localização e extensão de áreas comprometidas. Se o paciente apresentar doença vascular periférica ou acidente vascular cerebral, for iniciar programa vigoroso de exercícios físicos, apresentar alterações mínimas do segmento ST-T no ECG ou 2 ou mais fatores de risco cardiovascular (além do DM) a primeira opção é o ECG de esforço. Se houver contra-indicações ao exercício, deverá realizar cintilografia miocárdica ou ecocardiografia com estresse farmacológico.

## NEUROPATIA DIABÉTICA

A neuropatia é uma complicação comum, afetando cerca da metade dos pacientes portadores de DM (47) e está associada com outra complicação importante destes pacientes que é a úlcera do pé. Gavin et al (48), observou que a polineuropatia sensitiva distal (PSD) está presente em 80% dos pacientes com ulceração do pé, ocorrendo isoladamente em 60% dos casos e em combinação com vasculopatia periférica em 20%.

A PSD é a forma mais comum de neuropatia nos pacientes com DM, todavia existem outras formas descritas que são: a neuropatia autonômica, a amiotrofia, as mononeuropatias, a mononeurite múltipla, as neuropatias dolorosas agudas e as paralisias por compressão (49). A PSD além de ser mais insidiosa, torna o paciente vulnerável para a ulceração e/ou amputação do pé (50). Assim sendo, a detecção precoce e o estabelecimento de orientação adequada para os indivíduos de risco é de importância fundamental.

Na investigação diagnóstica da PSD é importante fazer o diagnóstico diferencial com outras causas de neuropatia, p.ex: hipotireoidismo descompensado, hipovitaminose, uso de medicamentos (nitrofurantoinas, amiodarona, metronidazole, vincristina, cisplatina, taxol), alcoolismo, anemia perniciososa, tabes dorsalis e quadros de compressão radicular. Avaliação clínica e laboratorial adequada deve ser realizada para afastar estas condições. Recentemente, no ambulatório de endocrinologia do HCPA foi padronizado um fluxograma diagnóstico (anexo 2) de fácil aplicabilidade para o atendimento regular destes pacientes com DM (51). Este fluxograma foi validado a partir de associação com os resultados obtidos no estudo eletroneurofisiológico.

A neuropatia autonômica diabética (NAD) pode afetar qualquer órgão inervado pelo sistema nervoso autônomo. A NAD pode permanecer assintomática e indetectável na ausência de um exame clínico cuidadoso. Os estágios tardios da NAD estão associados com morbidade e mortalidade aumentadas (52). Desta forma, da mesma maneira que para a PSD, é essencial a detecção precoce destinada à prevenção de estágios sintomáticos avançados desta complicação. No diagnóstico da NAD são preconizados métodos diagnósticos confiáveis, específicos e sensíveis (53, 54). Na prática diária é fundamental o reconhecimento das manifestações clínicas da NAD mais comuns, para que se possa identificar os pacientes que precisam seguir uma avaliação mais completa. As manifestações clínicas da NAD estão resumidas a seguir:

- Sistema cardiovascular: taquicardia de repouso, hipotensão ortostática, arritmia maligna
- Sistema respiratório: apnéia do sono
- Trato gastro-intestinal: disfunção motora do esôfago, gastroparesia diabética, disfunção da vesícula biliar, enteropatia diabética (diarréia), hipomotilidade colônica (constipação), disfunção anorretal (incontinência fecal)
- Trato genito-urinário: cistopatia diabética (disfunção neurogênica vesical), impotência erétil e ejaculação retrógrada em homens e lubrificação vaginal diminuída em mulheres
- Termoregulação: disfunção motora da sudorese (hipoidrose/anidrose distal) e da salivação
- Sistema neuroendócrino: falha autonômica associada com hipoglicemia- contra-regulação defeituosa, hipoglicemia não-detectada

## BIBLIOGRAFIA

1. Zeller K, Whitaker E, Sullivan L, Raski P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 424: 78-84, 1991.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993.
3. Lewis, EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. For the collaborative study group: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456-62, 1993.
4. Chatuverdi, Sjolje A-K, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A, Rogulja-Pepeonik Z, Fuller JH (EUCLID Study Group). Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 351:28-31, 1998.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-53, 1998.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 317:703-12, 1998.

7. Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Smidt UM, Parving HH. Randomized controlled trial of long term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *Br Med J* 319:24-25, 1999.
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke RW, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:851-860, 2001.
9. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861-869, 2001.
10. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870-878, 2001.
11. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, Mello VDF, Perassolo M, Leitão C, Hoefel A, Paggi A, Azevedo MJ. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 25:645-651, 2002.
12. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310:356-60, 1984.
13. WWW.usrds.org.
14. Bruno RN, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. *J Diabetes Complications* 14:266-71, 2000.
15. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Position Statement *Diabetes Care* 25 (suppl 1): S85-S89, 2002.
16. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, de Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 21:1076-1079, 1998.
17. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20:516-519, 1997.
18. Gross JL, Zelmanovitz T, Oliveira J, de Azevedo MJ. Screening for diabetic nephropathy: is measurement of urinary albumin- to-creatinine ratio worthwhile? *Diabetes Care* 22:1599-1600, 1999.
19. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 18:572-581, 1995.
20. Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature. *Diabetologia* 39:1638-45, 1996.
21. Gross JL, Silveiro SP, de Azevedo MJ, Pecis M, Friedman R. Estimated creatinine clearance is not an accurate index of glomerular filtration rate in normoalbuminuric diabetic patients. *Diabetes Care* 16:407-8, 1993.
22. Friedman R, De Azevedo MJ, Gross JL. Is endogenous creatinine clearance still a reliable index of glomerular filtration rate in diabetic patients? *Braz J Med Biol Res* 21:941-944, 1988.
23. AAO. In: Basic and Clinical Science Course section 12: Retina and Vitreous; 1999-2000. p. 70-86.
24. Ministério da Saúde – estatísticas [http://www.portalweb02.saude.gov.br/saude/aplicacoes/noticias/noticias\\_detalhe.cfm?co\\_seq\\_noticia=132](http://www.portalweb02.saude.gov.br/saude/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=132). Acessado em julho de 2002.
25. Schellini SA, Moraes Silva MRB, Moraes Silva MA. Diabetes, Retinopatia diabética e cegueira. *JBM* 67:171-173, 1994.
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report n. 9. *Ophthalmology* 98:766-785, 1991.
27. DCCT. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1995; 113:36-51.
28. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkybo Y, Wake N. Long-term results of the kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23(s2):B21-B29, 2000.
29. AAO. Information statement: Eye care for people with diabetes mellitus. <http://www.medem.com/search/article-display.cfm?path=n:&mstr=/ZZZHN8AAHEC.html&soc=AAO&srch=typ=NAU-serch>. Acessado em agosto 2002.
30. Miki E, Lu M, Lee ET, Keen H, Bennett PH, Russel D, et al. The incidence of visual impairment and its determinants in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia* 44 (Suppl2):S31-S36, 2001.

31. American Diabetes Association. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 25(suppl1):s90-s93, 2002
32. Porta M, Sjoelie AK, Chaturverdi N, Stevens L, Rottiers R, Veglio M, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group. *Diabetologia* 44:2203-09, 2001.
33. Rose G, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. In *Cardiovascular Survey Methods*. WHO Monograph Series No., 2<sup>nd</sup> edn. WHO, 1982: p. 123-129.
34. Orchard TJ, Strandness JR DE. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 16: 1199-1209, 1993.
35. Janand-Dellenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V: Silent myocardial ischemia in patients with diabetes. Who to screen. *Diabetes Care* 22:1396-1400,1999.
36. Beck MO, Silveiro SP, Friedman R, Clausell N, Gross JL. Asymptomatic coronary artery disease is associated with cardiac autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22:1745-1747, 1999.
37. American Diabetes Association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 21:1551-1559,1998.
38. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 25(suppl. 1): S74-S77, 2002.
39. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R et al. Impact of diabetes on the stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 105: 5-7, 2002.
40. Sharir T, Rabinowitz B, Livschitz S, Moalem I, Baron J, Kaplinsky E, Chouraqui P. Underestimation of extent and severity of coronary artery disease by dipyridamole stress thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging in patients taking antianginal drugs. *J Am Coll Cardiol* 31: 1540-1546, 1998.
41. Bigi R, Desideri A, Cortigiani L, Bax JJ, Celegon L, Fiorentini C. Stress echocardiography for risk stratification of diabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 24: 1596-1601, 2001.
42. Marwick TH, Case C, Sawada S, Vasey C, Short L, Lauer M. Use of Stress Echocardiography to Predict Mortality in Patients With Diabetes and Known or Suspected Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 25: 1042-1048, 2002.
43. Hosoi M, Sato T, Yamagami K, Hasegawa T, Yamarita T, Miamoto M, Yoshioka K et al. Impact of diabetes on coronary stenosis and coronary artery calcification detected by electron-beam computed tomography in symptomatic patients. *Diabetes Care* 25: 696-701, 2002
44. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 24:335-338, 2001.
45. Inzucchi SE. Noninvasive assessment of the diabetic patient for coronary artery disease. *Diabetes Care* 24: 1519-1521, 2001.
46. Scanlon PJ, Faxon PD, Audet A-M et al. ACC/AHA Guidelines for coronary angiography. Executive Summary and Recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). *Circulation* 99: 2345-2357, 1999.
47. Shaw J, Zimmet P. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 7:245-252, 1999
48. Gavin LA. A comprehensive approach to sidestep diabetic foot problems. *The Endocrinologist* 3:191, 1993.
49. Eaton SEM, Tesfaye S. Clinical manifestation and measurement of somatic neuropathy. *Diabetes Rev* 7:312-325, 1999.
50. Boulton AJM. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Ver* 7: 326-340, 1999.
51. Costa LA. Polineuropatia distal: métodos diagnósticos e estadiamento em pacientes com diabetes melito tipo 2, 1997, Dissertação de Mestrado, Biblioteca da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
52. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic autonomic neuropathy: present insights and future prospects. *Diabetes Care* 9:648-665, 1986.
53. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association Academy of Neurology. *Diabetes Care* 11:592-597, 1988.
54. Kanh R. Proceedings of a consensus development conference on standardized in diabetic neuropathy. Autonomic nervous system testing. *Diabetes Care* 15 (suppl 3):1095-1103, 1992.

## Anexo 1: QUESTIONÁRIO CARDIOVASCULAR DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (Questionário Rose)

### A) Angina (dor no peito aos esforços)

1. Você teve qualquer tipo de dor ou desconforto no peito?  
Sim (1) Não (2). Se não, vá para o item C.  
A partir daqui, se a resposta escolhida estiver marcada com asterisco vá direto ao item B)
2. Tem dor quando sobe escada/ lomba ou caminha rápido?  
Sim (1) Não (2) \*  
Nunca se apressa ou sobe degraus (3)
3. Você tem dor no peito quando caminha a passo normal em nível plano?  
Sim (1) Não (2)
4. O que você faz se tem a dor enquanto está caminhando:  
para ou diminui a marcha (1)  
continua caminhando igual (2) \*
5. Se você permanece imóvel, o que acontece?  
a dor alivia (1) a dor não alivia (2) \*
6. Quanto tempo leva?  
10 minutos ou menos (1) mais de 10 minutos (2) \*
7. Pode me mostrar onde é a dor?  
esterno região superior ou média (1)  
esterno na região inferior (2)  
tórax anterior esquerdo (3)  
braço esquerdo (4)  
outra (s) (5)
8. Você sente mais alguma coisa?  
Sim (1) Não (2)

### B) Possível IAM

9. Você já teve forte dor no peito por meia hora ou tempo mais prolongado?  
Sim (1) Não (2)

### C) Claudicação Intermitente

A partir daqui, se a resposta escolhida estiver marcada com asterisco nenhuma outra pergunta é necessária

10. Você tem dores nas pernas ao caminhar?  
Sim (1). Não (2) \*  
10<sup>a</sup>) Em que perna?  
Direita (1) Esquerda (2)
11. Esta dor sempre inicia quando você está imóvel ou sentado?  
Sim (1) \* Não (2)

12. Em que parte da sua perna você sente a dor?  
a dor inclui a panturrilha (1)  
a dor não inclui a panturrilha (1) \*  
se a panturrilha não for mencionada perguntar: Algum outro local mais?
13. Tem dor quando sobe escada/ lomba ou caminha rápido?  
Sim (1) Não (2) \*
14. Você sente a dor quando caminha a passo normal em nível plano?  
Sim (1) Não (2)
15. A dor sempre desaparece enquanto você está caminhando?  
Sim (1) \* Não (2)
16. O que você faz se tem a dor enquanto está caminhando:  
para ou diminui a marcha (1)  
continua caminhando igual (2) \*
17. O que acontece com a dor se você permanece imóvel?  
a dor alivia (1)  
a dor não alivia (2) \*
18. Em quanto tempo?  
10 minutos ou menos (1)  
mais de 10 minutos (2)

### INTERPRETAÇÃO:

**ANGINA PECTORIS:** indivíduos que respondem a todas perguntas como segue:

1. sim
2. ou 3. Sim
4. para ou diminui
5. alivia
6. 10 minutos ou menos
7. esterno (superior, inferior ou médio) OU tórax anterior E braço esquerdo

**POSSÍVEL INFARTO:** indivíduos que repondem como segue:

9. sim (1)

**CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE:** individuos que respondem a todas perguntas como segue:

3. sim
10. sim
11. não
12. inclui a panturrilha
13. ou 14. sim
15. não
16. para ou diminui
17. alivia
18. 10 minutos ou menos

Anexo 2. AVALIAÇÃO DE POLINEUROPATIA SENSITIVA DISTAL

**Sintomas**

Pense nas suas 2 pernas, pés, braços ou mãos e responda se você apresenta dor ou desconforto como: dormência, queimação ou formigamento em repouso, nos últimos 6 meses.

SIM ( ) NÃO ( )

Se sim, responda as seguintes perguntas:

Caracterize a dor ou desconforto:

Cansaço	1	Queimação	2
Cãimbra	1	Formigamento	2
Dolorimento	1	Dormência	2
Outros	0	Não sei	0

Local onde mais sente a dor ou desconforto:

Pés ou solas dos pés	2	Mãos	0
Pernas	1	Braços	0
Calcanhares	1	Outros	0

Especificar:

Estes sintomas acordam você à noite ?

SIM ( 1 ) NÃO ( 0 ) NÃO SEI ( 0 )

Quando pioram estes sintomas ?

DIA ( 0 ) NOITE ( 2 )

DIA E NOITE ( 1 ) NÃO SEI ( 0 )

**Escore de sintomas de sensibilidade** (somar os pontos dos itens acima) =

**Sinais**

Presente (Normal) = 0 Ausente ou diminuído = 1

	Direito	Esquerdo
Reflexos profundos		
Aquileu		
Sensibilidade vibratória		
Hálux		
Index		
Sensibilidade térmica		
Hálux		
Index		
“Pin prick“		
Hálux		
Index		
Monofilamento		
Hálux		
Index		
Caminhar calcanhares		

**Escores de sinais de exame físico** (somar os pontos e itens acima) =

**Neuropatia Periférica presente se:** Escore dos sintomas de alteração da sensibilidade > 7 OU

Escore dos sinais de exame físico ≥ 3 OU Apenas dificuldade de deambular nos calcanhares.