

LUDGERO PINTO BASTO

Coma diabético
Fundamentos fisiopatológicos
do seu tratamento



SEPARATA DO LIVRO
«COLECTÂNEA DE TRABALHOS MÉDICOS
DE DISCÍPULOS DE PULIDO VALENTE»

1954

Coma diabético
Fundamentos fisiopatológicos
do seu tratamento

POR

LUDGERO PINTO BASTO

O coma diabético corresponde a um grau extremo das perturbações resultantes do desequilíbrio metabólico que se verifica na acidose diabética. É caracterizado por um quadro clínico e por dados laboratoriais bem conhecidos, que nos dispensamos de repetir.

Embora o coma diabético não seja mais do que um estágio avançado de acidose diabética, não é definido exclusivamente por esta, como pretendem alguns autores que falam de coma diabético quando a reserva alcalina desceu abaixo de determinado limite. Na realidade, só há coma diabético quando a perda de consciência resultante da descompensação da diabetes acompanha o restante cortejo de sintomas, seja qual for o grau de baixa da reserva alcalina. As alterações dos centros encefálicos que culminam no coma são de capital importância, tanto porque condicionam em larga medida o prognóstico de cada caso como porque exigem providências terapêuticas que excedem as necessárias para combater a acidose.

REGULAÇÃO DO METABOLISMO DOS HIDRATOS DE CARBONO

Os processos fisiopatológicos que levam à acidose têm origem na rotura do equilíbrio das funções reguladoras do metabolismo dos hidratos de carbono característica da diabetes. Vejamos, portanto, em primeiro lugar e a traços largos, o mecanismo da regulação do metabolismo dos hidratos de carbono e as suas relações com a diabetes.

A glicose circulante, fonte principal da energia orgânica, é normalmente mantida a níveis que variam dentro de apertados limites. A glicémia normal é assegurada pelo equilíbrio constante entre os desiguais fornecimentos de glicose provenientes da alimentação e os igualmente desiguais gastos energéticos que implicam as diversas funções orgânicas. Tal equilíbrio efectua-se através dos depósitos constituídos principalmente pelas massas musculares e sobretudo pelo fígado, que acumula os hidratos de carbono sob a forma de glicogénio quando a glicémia tende a aumentar e que liberta os hidratos de carbono sob a forma de glicose quando a glicémia tende a diminuir. A acção reguladora destes depósitos é por sua vez comandada pelo sistema nervoso e por um complexo hormonal constituído pelas secreções do pâncreas, da pré-hipófise, das supra-renais e da tiroideia.

O papel primacial da insulina, segregada pelas células β dos ilhéus pancreáticos, está perfeitamente estabelecido através de várias experiências laboratoriais e dos resultados do seu emprego no tratamento da diabetes. Esta hormona tem como se sabe uma acção hipoglicemiante. As restantes hormonas do complexo — hormona diabetogénica da hipófise, hormonas catabólicas da cortex da supra-renal (glicocorticoides), tiroidina, adrenalina e glucogónio (hormona segregada pelas células α dos ilhéus pancreáticos) — são hiperplicemiantes.

A diabetes resulta duma *insuficiência da secreção insulínica*, absoluta, por falta de insulina, na «diabetes mellitus» clássica, ou relativa, por excesso duma ou mais das hormonas hiperglicemiantes, nas diabetes sintomáticas (tumores supra-renais, hipertiroidismo, acromegália, etc.). É discutível se, mesmo nas diabetes sintomáticas, não é necessário que haja uma baixa reserva funcional das células β dos ilhéus, para que se manifeste o síndrome diabético. Do mesmo modo é discutível e hoje difícil de admitir a existência de casos de diabetes humana de origem puramente hipofisária, do tipo da diabetes experimental de Young. Aliás nos animais tornados diabéticos pelo processo de Young com altas doses de extractos do lobo

anterior ou de somatotrofina encontram-se alterações nas células β dos ilhéus que podem explicar, pelo menos em grande parte, a diabetes.

Os síndromas diabetoídes por hepatopatias parecem independentes da regulação hormonal e são clinicamente distintos da diabetes pelo grau mínimo da hiperglicémia e da glicosúria, pela sua reversibilidade e pela possibilidade de passarem a situações inversas, de hipoglicémia, no decurso da evolução da hepatopatia.

METABOLISMO DOS PRINCÍPIOS ALIMENTARES

Embora as perturbações do metabolismo hidrocarbonado sejam as mais manifestas, sobretudo nos estádios iniciais da diabetes, a carência de insulina afecta na realidade o metabolismo de todos os princípios alimentares, já porque a hormona tem efeito sobre cada um deles, já porque nas fases terminais do metabolismo intermediário os metabolitos dos hidratos do carbono, das gorduras e das proteínas podem converter-se uns nos outros e participam já indistintamente no ciclo dos ácidos tricarboxílicos. Passemos, portanto, em rápida revista os processos normais do metabolismo dos princípios alimentares para melhor compreensão da bioquímica da diabetes e da acidose diabética.

a) *Metabolismo dos hidratos de carbono.*

O metabolismo dos hidratos de carbono no organismo animal decorre por processos reversíveis que vão do glicogénio ao ácido pirúvico e vice-versa:

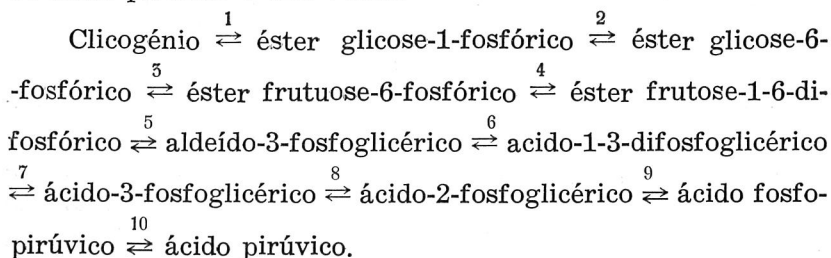


Fig. 1

A fonte de hidratos de carbono alimentadora destes processos é constituída por hexoses circulantes, principalmente a glicose, que entra na cadeia metabólica *glicogénio* $\rightleftharpoons$ *ácido pirúvico* substituindo o éster glicose — 1 — fosfórico na reacção 2.

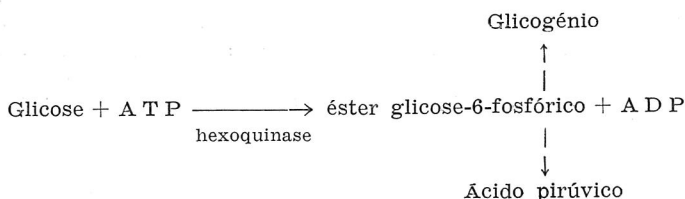


Fig. 2

O radical fosfórico é fornecido à glicose pelo ácido adenosino — tri — fosfórico (ATP), que passa a adenosino — di — fosfórico (ADP).

A frutose entra na cadeia metabólica por processo análogo, substituindo o éster glicose — 6 — fosfórico na reacção 3:

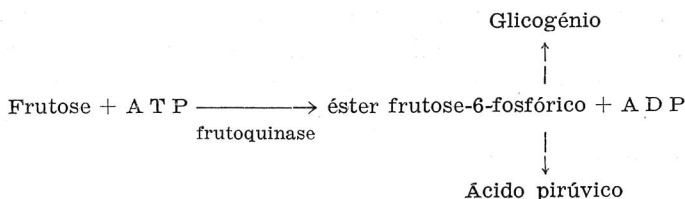


Fig. 3

Mas se a glicose circulante penetra nas células de todos os tecidos para dar origem ao éster glicose — 6 — fosfórico, nem em todos eles se dá o processo inverso da transformação do éster glicose — 6 — fosfórico em glicose e da restituição desta aos humores extra-celulares. Esta função é exclusiva do parênquima hepático; daí a importância capital do fígado na regulação da glicémia. O éster glicose — 6 — fosfórico, que, no músculo e ao que parece em todos os restantes tecidos extra-hepáticos, não pode senão seguir duas vias metabólicas (no sentido do glicogénio ou do ácido pirúvico, dentro da cadeia atrás esquematizada), tem no fígado uma terceira via, a con-

versão de novo em glicose, graças à presença dum fermento específico, a glicose — 6 — fosfatase:

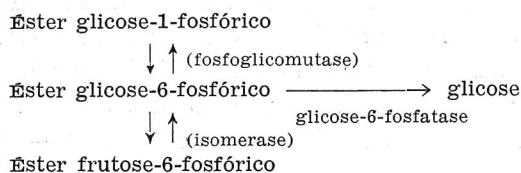


Fig. 4

O ácido pirúvico é um metabolito de alta capacidade reactiva que entra ulteriormente em vários processos bioquímicos, humorais e celulares, de conjugação, de oxidação, de redução, de aminação, etc., constituindo o principal elo de ligação entre os hidrocarbonados, as gorduras e as proteínas nos escalões terminais do metabolismo intermediário.

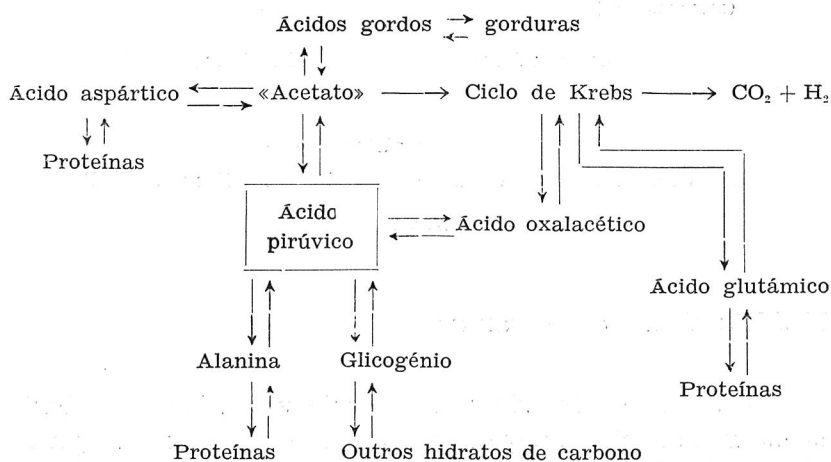


Fig. 5

A degradação final do ácido pirúvico exige a presença de vários sistemas enzimáticos oxidativos e da cocarboxilase, bem como do ácido oxalacético, proveniente da sua própria carboxilação ou da desidrogenação do ácido málico. A conjugação

do ácido pirúvico (ou melhor do grupo dicarbónico dele resultante) com o oxalacético inicia o ciclo dos ácidos tricarboxílicos e dicarboxílicos, que constitui a fase do «metabolismo terminal» de Villano. O metabolismo terminal fornece energia que é em parte consumida para as necessidades orgânicas imediatas e em parte transferida sob a forma de reserva para os grupos fosfóricos lábeis do ácido adenosino — tri— fosfórico (ATP).

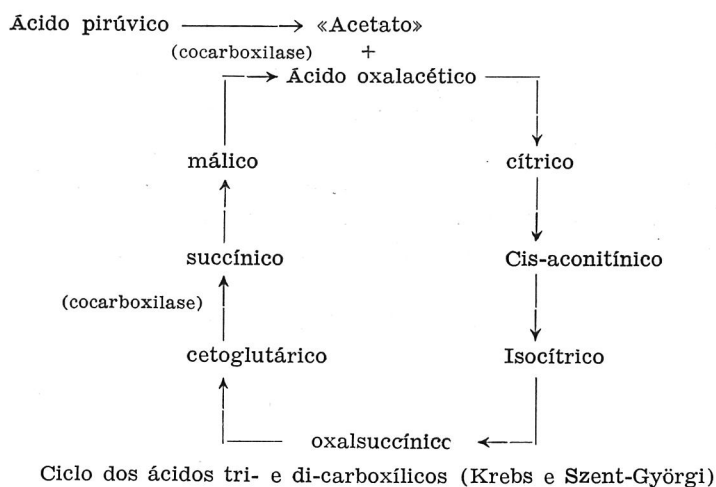


Fig. 6

b) *Metabolismo das gorduras*

Os ácidos gordos são normalmente utilizados como fonte de energia directamente pelos tecidos. A maior ou menor participação dos ácidos gordos na produção de energia ao nível das células depende da maior ou menor escassez de hidratos de carbono, isto é, os ácidos gordos serão utilizados em larga medida, se é escasso o fornecimento de hidratos de carbono, em pequena medida, se é abundante o fornecimento de hidratos de carbono. Esta metabolização directa das gorduras decorre sem formação de corpos cetónicos.

No entanto, ao nível do fígado e parece que quase exclusivamente aí, os ácidos gordos seguem normalmente também outra via metabólica, a da produção de corpos cetónicos. Estes são ulteriormente utilizados pelos tecidos (músculos, etc., excepto cérebro e testículo) sem necessidade da presença de hidratos de carbono nem de insulina. Os corpos cetónicos são, portanto, produtos do metabolismo normal, ao contrário do que se supunha, e são utilizados como fonte de energia tanto no organismo são como no organismo diabético.

A utilização directa dos ácidos gordos nos tecidos faz-se por β -oxidação, como libertação de grupos de 2 átomos de carbono, cuja exacta estrutura química não está determinada. O grupo de 2 átomos de carbonos, designado habitualmente por «acetato», entra por combinação com o ácido oxalacético, no ciclo dos ácidos tricarboxílicos.

A fragmentação dos ácidos gordos com formação de corpos cetónicos, que decorre como se disse no fígado, faz-se também por β -oxidação e libertação de «acetato», mas com subsequente condensação das moléculas de «acetato» duas a duas. Os ácidos gordos que seguem esta via metabólica ficam assim inteiramente reduzidos a corpos cetónicos, resultantes na sua maior parte da condensação atrás referida e numa menor parte da oxidação incompleta do grupo tetracarbónico que resta da fragmentação de cada molécula de ácido gordo. Isto para os ácidos gordos com número par de átomos de carbono; nos de número impar, o processo decorre do mesmo modo até ao grupo residual tricarbónico, que viria a dar ácido propiónico.

Os produtos do metabolismo das gorduras podem ser totalmente oxidados nos tecidos com libertação de energia ou condensados em moléculas maiores e convertidos em parte em hidratos de carbono. Esta última via metabólica das gorduras, durante muito tempo posta em dúvida, está hoje provada. Contudo, a produção de glicogénio a partir das gorduras não é possível sem a comparticipação de hidratos de carbono, cuja oxidação é necessária para fornecer a elevada quantidade de energia que se consome na síntese do glicogénio.

c) *Metabolismo das proteínas*

O catabolismo das proteínas inicia-se pela sua fragmentação progressiva até amino-ácidos. Estes são desaminados no fígado e convertidos em ceto-ácidos que por várias vias podem entrar no ciclo de Krebs. (Fig. 5). Estes mesmos ceto-ácidos, em vez de serem totalmente oxidados nos tecidos, podem, por processos de síntese, dar origem a hidratos de carbono e a ácidos gordos.

PAPEL DA INSULINA NO METABOLISMO

A insulina actua sobre o metabolismo dos hidratos de carbono acelerando o catabolismo da glicose (glicólise) e a formação do glicogénio a partir deste açúcar (glicogenogénese), bem como retardando a conversão do glicogénio em glicose (glicogenólise) no fígado. Quer a utilização da glicose pelos tecidos quer a glicogenogénese podem efectuar sem insulina, mas isto só quando há altas concentrações de glicose. A insulina torna possíveis estas reacções metabólicas com baixas concentrações de glicose.

A insulina actua sobre o metabolismo das gorduras promovendo a síntese dos ácidos gordos a partir dos hidratos de carbono. Influência indirectamente o metabolismo das gorduras inibindo a glicogenólise no fígado (sabe-se que o fígado produz corpos cetónicos em excesso quando muito empobrecido em glicogénio).

A insulina actua sobre o metabolismo proteico favorecendo a síntese das proteínas dos tecidos e inibindo a formação de hidratos de carbono a partir dos ácidos aminados (gliconeogénese).

Mas, se são bem conhecidos os efeitos fisiológicos da insulina atrás apontados, são fragmentários e incompletos os conhecimentos sobre o mecanismo de acção da insulina no metabolismo intermediário.

Sabe-se que a insulina influencia a reacção da hexoquinase, que converte a glicose no éster glicose-6-fosfórico. Na reali-

dade o organismo privado da hormona perde em grande parte a capacidade de introduzir a glicose na cadeia metabólica normal dos hidratos de carbono, de tal modo que o fornecimento desta hexose não conduz nem ao aumento das reservas de glicogénio nem ao aumento da produção de ácido pirúvico. Pelo contrário a frutose, que entra na cadeia metabólica ao nível da reacção (3), (ver figuras 1 e 3) pode converter-se em glicogénio ou ser oxidada pelo menos até ao ácido pirúvico, do mesmo modo que no organismo normal.

No entanto, a insulina não modifica directamente a actividade da hexoquinase, como foi experimentalmente comprovado. A influência da insulina sobre a reacção exerce-se portanto por vias indirectas.

A hipótese de Cori e colaboradores, de que a insulina actuaria por antagonismo com a hormona diabetogénica da hipófise, não é satisfatória, visto que o efeito da insulina sobre a glicogenopexia e sobre a glicólise se mantém em animais sem hipófise. É certo que a hormona diabetogénica da hipófise inibe a hexoquinase e que a insulina impede este efeito inibitório, mas em face da objecção acima citada este mecanismo não explicaria senão parcialmente a influência da insulina sobre a reacção hexoquinásica.

É possível que o efeito da insulina sobre esta reacção se exerça por aumento de ácido adenosino-tri-fosfórico (ATP), sabido que a insulina estimula os processos de fosforilização e particularmente a conversão dos fosfatos inorgânicos em ATP.

Partindo do conhecimento de que a insulina só actua sobre células estruturalmente íntegras, Levine admite que a hormona estimule o metabolismo da glicose facilitando-lhe a passagem através das membranas celulares, para o interior das células, onde é fosforilizada e introduzida na cadeia metabólica do hidrocarbonados. A conversão da glicose, muito difusível, em éster glicose-6-fosfórico, pouco difusível, assegura a sua retenção intra-celular em contacto com os sistemas enzimáticos que lhe correspondem.

A intervenção da insulina no metabolismo dos hidratos de carbono não se circunscreve à reacção hexoquinásica. Com

efeito, Polonowski mostrou que esta hormona acelerava o catabolismo hidrocarbonado em estádios ulteriores, visto que fazia diminuir no sangue o nível dos produtos de degradação da glicose mais rápida e intensamente do que o nível da própria glicémia. Ulteriormente, Chernick e Chaikoff fizeram demonstração análoga comparando o catabolismo da glicose e da levulose no fígado de animais diabéticos. Esta comparação pôs em evidência que um e outro açúcares eram incapazes de se converter em ácidos gordos, embora a levulose fosse oxidada como no fígado normal, ao contrário do que sucede com a glicose, como atrás se disse. Estes mesmos investigadores verificaram que o fígado diabético, mantendo a normal capacidade de combustão do ácido acético, tinha perdido a capacidade de fazer a síntese de ácidos gordos de cadeia longa a partir do mesmo ácido acético.

Todos estes factos provam que a insulina actua sobre os metabolitos dicarbónicos das hexoses, promovendo a partir deles a síntese dos ácidos gordos de cadeia longa. Por outro lado, vêm esclarecer-nos sobre o papel da insulina no metabolismo dos lípidos e sobre a inter-relação dos lípidos e dos hidratos de carbono no metabolismo intermediário.

Realmente, no animal diabético verificam-se também profundas alterações no metabolismo intermediário dos lípidos. Ao passo que está abolida ou extremamente reduzida a capacidade do seu fígado para sintetizar ácidos gordos de longa cadeia a partir dos grupos dicarbónicos, procedentes quer dos hidratos de carbono quer dos próprios ácidos gordos por β -oxidação, mantém-se não só a sua capacidade de oxidar estes grupos dicarbónicos como também a capacidade de os converter em colesterol e em ácido acetil-acético. Assim, o «acetato» que devia ser consumido na síntese dos ácidos gordos de cadeia longa fica disponível para a produção de corpos cetónicos e de colesterol. Este «acetato» pode ainda seguir outra via metabólica, a da síntese da glicose, cuja formação a partir dos ácidos gordos está aumentada na diabetes.

No que respeita ao metabolismo das gorduras, dependente dum sistema enzimático complexo, a insulina seria essencial

para o início da cadeia de reacções (α), só no sentido «acetato» $\rightarrow$ ácidos gordos:

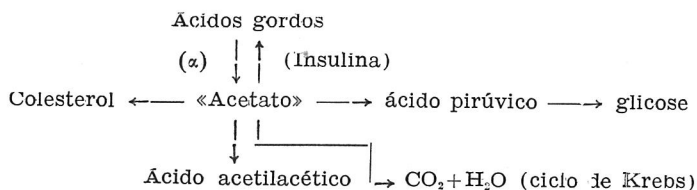


Fig. 7

A insulina restabelece o equilíbrio do metabolismo azotado, alterado no organismo diabético descompensado, que apresenta, como se sabe, um balanço negativo do azoto. O mecanismo desta acção é mal conhecido nos seus pormenores. Sabe-se no entanto que a hormona faz baixar o nível dos aminoácidos no sangue, tanto no organismo normal como no organismo diabético em que este nível é muito alto. Experimentalmente verificou-se que a insulina inibe, ao nível do fígado, a desaminação dos aminoácidos e a conversão dos restos hidrocarbonados destes em glicose. A baixa da amino-acidémia traduz portanto ou um aumento da síntese das proteínas ou uma diminuição da proteólise.

Para explicar a acção inibitória da insulina sobre a gliconeogénese a partir das proteínas, admite-se a hipótese de que o seu efeito sobre a degradação da glicose produz em abundância metabolitos que competeriam com os metabolitos de origem proteica em relação aos sistemas enzimáticos oxidativos. Assim os restos hidrocarbonados dos aminoácidos não seriam oxidados nem convertidos em glicose. A sua concentração, pela lei da «acção das massas», impediria a desaminação dos aminoácidos.

Este efeito da insulina só poderia conduzir à elevação do nível da aminoacidémia e não à sua baixa, que é o que efectivamente se verifica, por isso parece forçoso admitir uma influência directa da insulina sobre a proteinogénese ou a proteiólise ou ambas.

Nos últimos anos tem-se relacionado o mecanismo de acção da insulina com os processos de fosforilização. Já nos referimos ao seu efeito estimulante sobre a formação do ácido adenosino-tri-fosfórico (ATP).

Recentemente, depois dos trabalhos de Markees sobre as acções terapêuticas da cocarboxilase, Siliprandi e Navazio verificaram que uma das funções da insulina é a de activar a síntese deste coenzima, cuja influência no metabolismo intermediário se tem mostrado cada vez mais importante.

Na realidade, a cocarboxilase ou difosfotiamina constitui a forma biològicamente activa da vitamina B₁ e exerce portanto as múltiplas funções conhecidas desta vitamina e algumas outras que só últimamente foram descobertas.

Em relação ao assunto que nos ocupa, são de sumo interesse as observações de que, na diabetes descompensada, a cocarboxilase faz baixar no sangue os níveis da glicose, do ácido pirúvico e do ácido α -cetoglutárico, enquanto faz subir ligeiramente o nível do ácido cítrico.

Investigações bioquímicas recentes mostram que a acção do coenzima no organismo animal se exerce ao nível da reacção hexoquinásica, por fosforilização, possivelmente por cedência de radicais fosfóricos para formação de ATP (Markees), ao nível dos ácidos pirúvico e α -cetoglutárico, por descarboxilação oxidativa (Rossi-Fanelli; Villano e D'Onofrio) e provavelmente sobre outras reacções metabólicas (carboxilação do pirúvico com formação de oxalacético, síntese do glicogénio a partir do pirúvico e do láctico, etc.). A mais importante destas acções parece ser a de cofermento da piruvicodeidrase que converte o ácido pirúvico em acetilfosfato activo, capaz de reagir com o ácido oxalacético na fase inicial do ciclo de Krebs. Porém este passo fundamental do metabolismo do ácido pirúvico não estava esclarecido, visto que a reacção química dependente da carboxilase verificada na fermentação alcoólica é uma descarboxilação simples do ácido pirúvico, com produção de aldeído acético e Co₂, enquanto a desintegração do ácido pirúvico no organismo animal se faz, como acabámos de ver, por descarboxilação oxidativa, com produção de ácido acético

activo e Co_2 . Lipmamm tinha mostrado que esta forma «activa» do ácido acético era o acetil-coenzima A, que cedia o acetilo para várias reacções metabólicas, entre as quais a condensação do mesmo acetilo com o ácido oxalacético, que constitui o primeiro escalão do ciclo de Krebs. Faltava porém explicar, por um lado, o papel da cocarboxilase, por outro lado, a passagem do grupo acetilo do ácido pirúvico para o acetil-coenzima A.

Esta lacuna no conhecimento dos processos do metabolismo intermediário foi preenchida pela recente descoberta dum novo confermento em cuja composição entra o difosfato de tiamina (cocarboxilase) e um factor vitamínico há pouco identificado o ácido α -lipóico:

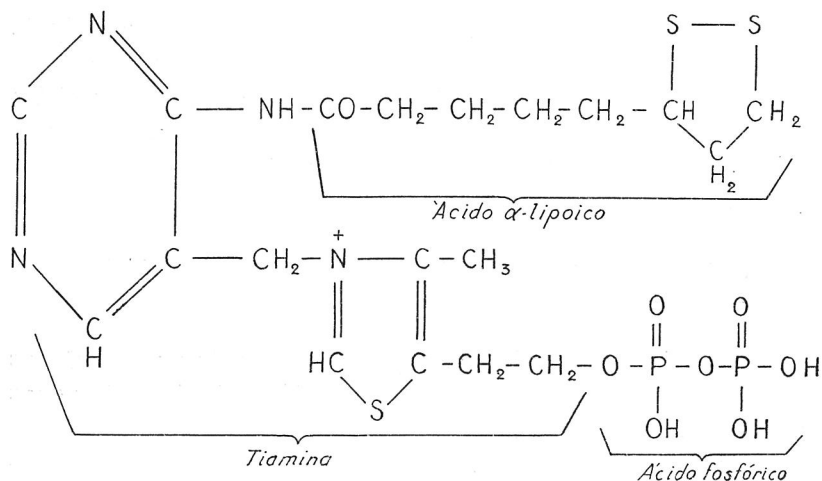


Fig. 8

Este cofermento — co-oxidase ou lipoil-tiamino-pirofosfato — actua fixando o ácido pirúvico à sua ponte di-sulfídrica e cindindo-o em radical acetílico, anidrido carbónico e hidrogénio. O radical acetílico liga-se a um dos átomos de enxofre, enquanto o hidrogénio do carboxilo se liga ao outro desses átomos e o anidrido carbónico é libertado. O acetilo pode ser então transferido para o grupo tiol do coenzima A, constituindo o

acetil-coenzima A ou «acetato activo» que participa largamente no metabolismo intermediário, quer para a oxidação completa do acetato no ciclo de Krebs com elevada produção de energia, quer para a síntese de ácidos gordos e outros importantes produtos a partir daquele grupo di-carbónico.

As relações entre a insulina e o difosfato de tiamina (cocarboxilase), postas em relevo por Markees, Rossi-Fanelli, Villano e outros investigadores, podem residir num efeito sinérgico dos dois produtos nos processos de fosforilação, mas certamente a acção da insulina exerce-se, pelo menos em grande parte, através da produção da cocarboxilase, essencial para a normal manutenção de vários passos do metabolismo. Sabido que a acção estimulante da insulina sobre a síntese da cocarboxilase está fortemente comprometida na acidose diabética, compreende-se a vantagem da administração da própria cocarboxilase nesta situação. É possível mesmo que a co-oxidase, recentemente descoberta, venha a mostrar-se também um valioso meio terapêutico, mais eficiente ainda do que a cocarboxilase que entra na sua composição.

CONSEQUÊNCIAS DA FALTA DE INSULINA

A insuficiência de insulina produz profundas e complexas alterações do metabolismo, que podem aliás deduzir-se das suas importantes funções atrás enumeradas.

A glicose não utilizada e produzida em excesso acumula-se nos humores e, quando o seu nível sanguíneo ultrapassa o limiar renal, começa a eliminar-se pela urina, aumentando a diurese. Efectivamente, não podendo a concentração do açúcar na urina ultrapassar determinado limite (10 % segundo Cushing; 14,3 % segundo Bouchardat), é necessária a eliminação de maiores quantidades de água quando se excretam grandes quantidades de açúcar, para manter a concentração desta na urina abaixo do valor limite.

A poliúria acarreta perda de electrólitos, além da perda de água, e portanto desidratação com expoliação salina. Conse-

quentemente diminui o volume do sangue circulante, à custa da massa plasmática, portanto com hemoconcentração.

Como são paralelas as perdas de água e de sais, o doseamento dos electrólitos no plasma não mostra em regra alterações da concentração destes. Contudo em fases avançadas de descompensação, o intenso aumento do catabolismo celular liberta potássio e fósforo, que aparecem em elevadas concentrações no plasma e na urina, apesar de haver uma real depleção destes iões no organismo.

O catabolismo proteico aumenta, do que resulta um balanço negativo do azoto, com níveis elevados de amino-ácidos e outros compostos azotados não proteicos no sangue. A dificuldade de metabolização da glicose conduz, não só a escassez dos seus metabolitos para utilização como combustível ao nível dos tecidos, mas também a uma progressiva redução das reservas glicogénicas do fígado. Em substituição dos hidratos de carbono, cuja utilização está bloqueada, mobilizam-se os lípidos, pelo que aumenta a lipémia total, a colesterinémia e o depósito de gorduras no fígado, sede principal do seu metabolismo. A desintegração das gorduras acelera-se, com excessiva produção de corpos cetónicos.

As vitaminas hidro-solúveis são também eliminadas abundantemente em consequência da poliúria, pelo que podem manifestar-se síndromas carenciais.

Nas formas graves da diabetes, a eliminação nos excreta de substâncias alimentares não oxidadas ou incompletamente oxidadas (glicose e corpos cetónicos), a larga utilização de gorduras e proteínas como fonte imediata de energia e o balanço negativo do azoto conduzem a um progressivo estado de desnutrição, mesmo nas fases em que o apetite está conservado ou até exagerado.

ACIDOSE DIABÉTICA E COMA

O agravamento destas perturbações, que ocorre em consequência da progressão natural da doença, quando não tratada, ou de factores incidentais variados, conduz à acidose e finalmente ao coma.

Os corpos cetônicos produzidos em excesso acumulam-se nos humores e, quando atingem suficiente concentração no plasma sanguíneo, passam a ser eliminados pelo pulmão e pelo rim.

A cetonemia e a centonúria acarretam uma baixa da reserva alcalina, por substituição dos ácidos cetônicos ao ácido carbônico dos bicarbonatos do sangue circulante e por gasto de bases para a eliminação urinária dos mesmos ácidos cetônicos. A acidose é agravada pela diminuição dos ésteres fosfóricos intra-eritrocíticos, que constituem um dos mais importantes tampões reguladores do pH sanguíneo, e pela redução da função aminopoiética do rim que se verifica nos estados de descompensação da diabetes.

Resulta da própria acidose um estado nauseoso permanente e vômitos frequentes, que aumentam o grau de desidratação.

A desidratação extrema, com hipovolémia e hemoconcentração marcada, conduz à hipotensão, ao colapso circulatório, à insuficiência renal e à anúria, com ou sem nefrose distal manifesta.

Finalmente, a falta de «combustível» apropriado (visto que o cérebro não oxida as gorduras), a anóxia cerebral resultante da hipovolémia e do colapso, a narcose cetonêmica e a acidose profunda levam ao coma, durante o qual podem produzir-se alterações irreversíveis em tecidos vitais, que acarretam a morte.

A acidose diabética resulta da convergência dum conjunto de mecanismos relacionados com a falta de insulina e de co-oxidase, que está na raiz das perturbações metabólicas próprias da diabetes, atrás analisadas:

a) *diminuição da síntese do glicogénio hepático* — sabe-se que no fígado empobrecido em reservas de glicogénio, mesmo por qualquer causa alheia à diabetes, isto é, sem carência de insulina, há uma produção aumentada de corpos cetônicos. Por consequência, a perda de reservas de glicogénio conduz por si só à cetose, por um mecanismo ainda mal esclarecido.

Várias hipóteses têm sido propostas para a explicação da

influência do glicogénio hepático sobre a cetogénese: 1) competição entre glicogénio e ácidos gordos para os mesmos enzimas oxidantes (o glicogénio teria maior afinidade para essas enzimas, captando-os quando existe em abundância, deixando-os livres para a catabolização das gorduras quando escasseia); 2) fornecimento de hidratos de carbono catabolizáveis para emparelharem com a oxidação das gorduras (a oxidação total do «acetato», proveniente da β -oxidação dos ácidos gordos necessita do concurso dum catabolito hidrocarbonado, o ácido oxalacético, que não pode ser fornecido em quantidade suficiente pela glicose, cuja entrada na cadeia metabólica está inibida na diabetes, mas sim pelo glicogénio, cujo catabolismo é independente da hexoquinase); 3) substituição da oxidação de hidratos de carbono pela dos ácidos gordos para a produção da energia necessária ao metabolismo hepático (não havendo substracto hidrocarbonado utilizável para as oxidações, visto estar inibida a metabolização da glicose e ser escassa a fonte de hidrocarbonados constituída pelo glicogénio, são oxidadas as gorduras em maior proporção).

b) *Diminuição da produção de ácido oxalacético* — Os grupos dicarbónicos resultantes do catabolismo das gorduras necessitam de combinar-se com o ácido oxalacético para entrarem no ciclo de Krebs. Na diabetes descompensada, está inibido como vimos o metabolismo dos ácidos pirúvico e α — cetoglútorico, dos quais deriva o ácido oxalacético; do primeiro, directamente, por carboxilação; do segundo indirectamente, através dos ácidos dicarboxílicos do ciclo de Krebs (ver fig. 6).

c) *Aumento da disponibilidade dos grupos dicarbónicos provenientes da β -oxidação* — Já vimos que a falta de insulina impede a condensação das moléculas de «acetato» para a formação de ácidos gordos de longa cadeia. Pode dar-se a conjugação dois a dois, destes grupos dicarbónicos, existentes em excesso, originando corpos cetónicos.

d) *Diminuição da produção da energia necessária para as fases intermédias da catabolização das gorduras* — tanto os ácidos gordos de longa cadeia como os corpos cetónicos são utilizáveis pelos tecidos (excepto no cérebro e no testículo),

na ausência de hidratos de carbono e da insulina, mas a sua utilização implica, além da integridade do ciclo de Krebs, a presença de compostos fosforados de elevado poder energético, tais como o ATP, cuja formação se faz à custa das reacções exo-energéticas do metabolismo dos hidratos de carbono. Estes compostos fosforados são necessários para a formação do «acetilo activo», apto a conjugar-se com o ácido oxalacético.

Todos estes mecanismos levam a uma activação da cetogénese no fígado, onde o catabolismo das gorduras, além de aumentado, passa a fazer-se quase exclusivamente pela via que conduz à formação dos ácidos acetil-acético e β -oxibutrílico. A enorme quantidade destes metabolitos produzida pelo fígado nestas circunstâncias excede a capacidade de utilização dos tecidos, donde a sua acumulação nos humores, com as consequências atrás citadas.

Assim, o aforismo de Rosenfeld — «as gorduras ardem na chama dos hidratos de carbono» — encontra de novo a sua justificação à luz dos actuais conhecimentos da bioquímica. Efectivamente, para a oxidação completa das gorduras são necessários, por um lado, o ácido oxalacético, metabolito hidrocarbonado, por outro lado, os compostos fosforados de elevado poder energético formados à custa do metabolismo dos hidratos do carbono.

Como vimos, a causa fundamental da acidose é a excessiva cetogénese hepática, que só se verifica quando há grande depleção do glicogénio no fígado. Todas as situações conducentes ao empobrecimento do fígado em glicogénio são portanto, susceptíveis de desencadear a acidose e o coma.

Embora a acidose esteja na dependência do grau de descompensação traduzido pela altura da hiperglicémia, não há proporcionalidade entre uma e outra. Pode haver acidose com hiperglicémia moderada, ou mesmo com hipoglicémia, e não haver acidose com altíssimos níveis de hiperglicémia. O fundamental é, repetimos, o conteúdo em glicogénio do fígado, que depende do estado de nutrição actual do doente, ou seja, da suficiência ou insuficiência dos ingressos alimentares e do

melhor ou pior aproveitamento destes, consoante o estado metabólico.

Variadas causas incidentais podem levar o diabético à descompensação acidótica:

1) A maior parte das vezes a acidose resulta de descuido do doente na execução do tratamento (desvios alimentares, irregularidades na administração da insulina).

2) Outras vezes a acidose é desencadeada por infecção intercorrente (catarro respiratório, celulite, antraz, doenças infecciosas várias), que aumenta as exigências metabólicas, e portanto o consumo da insulina, e acelera a desintegração proteica.

3) Frequentes vezes o desequilíbrio metabólico inicia-se por perda de líquidos e electrólitos devida a hipersudorese (excesso de calor, esforços violentos), a situações emetizantes (primeiros meses da gravidez, embaraço gástrico, etc.) ou a crises diarreicas da mais variada origem.

4) Todas as causas de «stress» e «shock» ou colapso são susceptíveis de alterar o equilíbrio metabólico do diabético por aumento do catabolismo proteico em consequência do aumento da produção de corticotrofina, por aumento das exigências metabólicas e por desidratação (intervenções cirúrgicas, traumatismos, queimaduras extensas, etc.).

5) A gravidez e a obesidade, aumentando os gastos energéticos e portanto o consumo de insulina, podem precipitar a acidose.

6) Em raros casos, pode encontrar-se um hipertiroidismo insuficientemente tratado, como causa do coma, por aumento das necessidades metabólicas e do catabolismo proteico.

7) Finalmente, num pequeno número de casos não se descobre a causa desencadeante.

PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO DO COMA DIABÉTICO

A frequência da acidose grave e do coma diabético diminuiu consideravelmente à medida que se foi aperfeiçoando o tratamento das diabetes, no entanto estes estados não deixa-

ram de constituir, entre nós, um grave problema terapêutico. Por razões sociais, que não vem a propósito analisar, a descompensação grave da diabetes não é de nenhum modo rara no nosso meio. Por dificuldades de apetrechamento e organização técnica que permitam ocorrer às necessidades extremamente urgentes de tratamento adequado nesta situação, o prognóstico é muito mais sombrio do que aquele que corresponde à eficiência dos recursos terapêuticos actualmente existentes.

Urge, portanto, que as normas terapêuticas a seguir enunciadas, resultantes das noções que acima expusemos e usadas correntemente em todos os grandes centros civilizados do mundo, comecem a ser praticadas como rotina nos nossos serviços que têm a seu cargo o tratamento destes casos.

O tratamento da acidose grave ou do coma exige, em primeiro lugar, uma permanente vigilância do doente, até se obter a compensação, e uma assistência laboratorial que permita ao clínico seguir de perto a evolução do estado metabólico do doente.

São medidas essencialmente necessárias em todos os casos:

1) A administração, por via intravenosa e subcutânea de altas doses de insulina, com o fim de tornar possível a metabolização da glicose e de refazer rapidamente as reservas glicogénicas do fígado. As doses parciais de insulina devem ser repetidas a intervalos curtos, depois da dose massiva inicial, e graduadas de acordo com os dados fornecidos por sucessivas determinações da glicosúria, da glicémia, da cetonúria e da cetonémia.

2) A administração de açúcar por via intravenosa e quando possível, por via digestiva, ainda com o fim de refazer as reservas de glicogénio hepático. Na realidade, a existência da mais elevada hiperglicémia não representa senão uma pequena quantidade de açúcar no organismo, habitualmente insuficiente para restituir ao fígado o glicogénio de que necessita. Basta recordar que uma glicémia de, por exemplo, 7 gs. por litro não dá mais que 35 gs. na massa de sangue circulante e 70 gs. na restante massa líquida extra-celular, ou seja um total de 105 gr. de glucose. Por outro lado, deve ter-se em conta

que a hiperglicémia, por si, não tem qualquer papel essencial na situação de acidose e não representa mais do que o grau de dificuldade do organismo em metabolizar a glicose. Não há pois perigo algum num presumível aumento transitório da glicémia.

Dado que a levulose é facilmente metabolizada pelo organismo diabético, como vimos, deve utilizar-se este açúcar nas fases iniciais do tratamento, para a reposição das reservas glicogénicas.

3) A administração de abundantes quantidades de líquidos e sal, para rehidratar o organismo, para facilitar a eliminação dos corpos cetónicos e para manter ou restabelecer a função renal. Parece ser preferível o uso de solutos hipotónicos e não isotónicos, dado que a perda de água é mais considerável do que a perda de sal.

4) Administração de cocarboxilase para restabelecer os processos normais do metabolismo intermediário.

5) Administração de complexo B e vitamina C para refazer os depósitos destas vitaminas.

São medidas necessárias na maioria dos casos, consoante os seus aspectos particulares:

1) Transfusões de plasma ou sangue total, acompanhadas de vasotensores do tipo da nor-adrenalina ou do simpatol, nos doentes em colapso circulatório.

2) Lavagem gástrica nos casos em que há vômitos persistentemente.

3) Administração de álcalis (lactato ou bicarbonato de sódio) por via parentérica, nos casos com baixa acentuada da reserva alcalina.

4) Administração de sais de potássio, por via parentérica de preferência, nos casos em que sobreveio hipokaliémia. Efectivamente, no decurso do tratamento é frequente invertirem-se as alterações relativas ao potássio: cai o seu nível no soro e reduz-se ou anula-se a sua excreção pela urina, em consequência da sua abundante penetração nas células, acompanhando a glicose, sob a acção da insulina. O despiste da hipokaliémia, por sucessivas análises químicas e exames electro-

cardiográficos, é de capital importância, porque esta perturbação bioquímicas, resultante do próprio tratamento, pode ser fatal para o doente, se não é corrigida a tempo.

5) Administração de antibióticos nos casos em que o coma é profundo e há portanto riscos de infecção das vias respiratórias.

BIBLIOGRAFIA

- BARBERA — *Riforma Medica* — 67 : 324 — Março 1953.
BOULIN e colab. — *Presse médic.* — 48 : 689 — 1949.
BUTLER — *New England J. Med.* — 243 : 648 — Out. 1950.
CHERNICK e CHAIKOFF — *J. Biol. Chem.* — 188 : 389 — 1951.
COVIAN — *Rev. Clin. Esp.* — 5 : 299, 194 — 1942.
CRAIG e col. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 78 : 698 — 1951.
DANOWSKI e col. — *J. Cl. Invest.* — 28 : 1 — 1949.
DARRAGH e col. — *J. Cl. Invest.* — 32 : 562 — 1953.
— *J. Cl. Invest.* — 32 : 1214 — 1953.
DURY — *Endocrinology* — 53 : 564 — Nov. 1953.
ELMAN e col. — *Ann. Surg.* — 136 : 635 — 1952.
JAKOBSON — *Gazeta Médica Portuguesa* — 7 : 449 — 1954.
MARKEES — *Dtsh. Med. Wochr.* — 78 : 971 — Julho 1953.
MILLER e col. — *J. Clin. Invest.* — 32 : 591 — 1953.
PETERS — *Metabolism* — 1 : 223 — 1952.
PLANCHEREL e MÖSCHLIN — *Schweiz. med. Wschr.* — 84 : 28 — 1954.
PLETSHER, FAHRLANDER e STAUB — *Helv. Physiol. Acta* — 9 : 46 — 1951.
POLONOWSKI — *Pathologie Chimique* — Ed. Masson & C.^a — Paris, 1952.
PREGIONI — *Riforma Medica* — 68 : 547 — Maio 1954.
PUTIGNANO e ONORATO — *Riforma Medica* — 67 : 1373 — Dez. 1953.
REED e DE BUSK — *J. Am. Chem. Soc.* — 75 : 1261 — 1953.
RENOLT, HASTINGS e NESBETT — *J. Biol. Chem.* — 209 : 687 — 1954.
ROSSI-FANELLI — *Il Policlinico (Sez. Pratica)* — 60 : 369 — Março 1953.
SELDIN e TARAIL — *J. Cl. Invest.* — 29 : 552 — 1950.
SILIPRANDI — *Il Policlinico (Sez. Pratica)* — 58 : 51 — 1951.
SILIPRANDI e NAVAIZIO — *Acta Med. Scand.* — 142 : 147 — 1952.
SMITH e col. — *J. Cl. Invest.* — 31 : 666 — 1952.
SOFFER — *Diseases of the Endocrine Glands* — Lea & Febiger — Filadélfia, 1951.
SPRAGUE — *J. A. M. A.* — 151 : 97 — Março 1953.
TOLSTOI — *Med. Cl. North America* — 36 : 787 — Maio 1952.
VILLANO e D'ONOFRIO — *Riforma Medica* — 67 : 1213 — Out. 1953.
WOLF-DIETRICH e col. — *Dtsh med. Wschr.* — 79 : 587 — Abril 1954.
WYSHAK e CHAIKOFF — *J. Biol. Chem.* — 200 : 851 — 1953.