

(Conclusão do número anterior)

### Tratamento

Com base nas noções de fisiopatologia atrás expostas, podemos estudar as normas gerais de tratamento e discutir os pontos ainda controversos.

No estudo das pautas de tratamento de vários autores de destaque, podemos considerar 3 capítulos fundamentais:

- 1) Emprego da insulina (e, segundo alguns, da co-carboxilase), dando ao diabético a hormona essencial para o seu tratamento. Discussão do emprego das hexoses no sentido de restabelecer o metabolismo intermediário e de recompor as reservas glicogénicas do fígado.
- 2) Restabelecimento do equilíbrio hídrico e electrolítico normal.
- 3) Tratamento das causas desencadeantes quando possível. Tratamento do colapso circulatório e outras complicações, tais como dilatação gástrica, vômitos persistentes, anúria.

Discutiremos primeiro o emprego do principal elemento terapêutico de que dispomos — a insulina — e a seguir, a administração da co-carboxilase e das hexoses (glicose, levulose e a mistura em partes iguais destas duas ou açúcar invertido).

#### 1) Insulina.

Há uma quase unanimidade no emprego de um único tipo de insulina — a insulina simples cristalizada —, visto que é a de acção mais rápida e controlável. As escolas de Wilder e Rabinowitch são as únicas vozes discordantes propondo o emprego simultâneo da insulina simples e da de acção prolongada. É óbvio que a sua atitude não é razoável porquanto expõe o doente a acidentes hipoglicémicos tardios com a gravidade que todos conhecemos e, por outro lado, não lhe é de nenhum benefício nos momentos culminantes do tratamento.

Tem-se discutido as vias de administração a adoptar. É evidente que a necessidade de actuar depressa leva a quase totalidade dos autores a recorrer à via intravenosa, associando-lhe muitos a via subcutânea (Danowsky, Thorn, Joslin) ou intramuscular. Os que preferem a via intramuscular à subcutânea, nas primeiras horas, baseiam-se em que, por esta última via, é dificilmente absorvível a insulina dada durante o período de colapso e que a sua rápida mobilização na fase de recuperação poderia levar a hipoglicemias tardias. Boulin aconselha exclusivamente a via endovenosa durante as primeiras horas. Alega em favor desta via as seguintes razões:

- a) Actuação mais rápida numa situação que é iminente-mente urgente;
- b) Permite vencer um certo grau de insulino-resistência quase sempre existente no início;
- c) Evita a irregularidade da absorção quando a circulação periférica está comprometida;
- d) Oferece toda a segurança e é isenta de riscos.

Num doente em colapso põe muitas vezes o problema de ter de se desnudar uma veia, o que, aliás, é imperioso para permitir a terapêutica do próprio colapso. Lawrence pensa

ALVARO SEQUEIRA  
Interno dos Hospitais Cívicos de Lisboa

ALBERTO SARAIVA  
Médico do Serviço de Endocrinologia  
do Hospital do Ultramar

que as grandes doses de insulina introduzidas na veia têm comparativamente menos acção que por via intramuscular porque uma parte se elimina pela urina. Nabarro e colaboradores propõem para aumentar a absorção da insulina, repartir as doses a administrar em várias injeções intramusculares em pontos diferentes.

Durante muito tempo as doses empregadas eram insuficientes e é evidente a sua repercussão na taxa de mortalidade. Por exemplo em duas séries de Joslin — uma de 1923-40 e outra de 1940-44, a primeira, com o emprego de uma dose média de 80 U. por dia, apresenta 12% de mortalidade em 478 comas, enquanto a segunda, com uma dose média de 216 U. por dia, mostra uma mortalidade de apenas 2%. É claro que estes números são fortemente sugestivos e mostram que, desde Crampton, Mellinger e Palmer que usavam doses de 60 U. até Harwood que chegava a usar alguns milhares de unidades, houve muito caminho andado. É certo que se podia argumentar que as diferenças nas estatísticas eram sobretudo devidas a uma melhor reposição hidro-iónica.

Smith e Martin, numa tentativa para esclarecer o problema da dose mais conveniente a administrar, empregaram em 12 comas 80 U. endovenosas inicialmente e doses idênticas com 2 horas de intervalo até que a glicemia baixasse a níveis que obrigassem a alterar a dose; noutros 18 casos de coma empregaram a dose de 160 U. pela mesma via, repetindo-a com 2 horas de intervalo, segundo a mesma orientação; noutros 13 casos de coma administraram 240 U. por via endovenosa inicialmente e doses idênticas com 2 horas de intervalo, com uma orientação semelhante à dos grupos anteriores. A reposição hidro-iónica foi realizada em condições sensivelmente iguais. Da comparação dos resultados nas 3 séries viram, com admiração, que não havia uma diferença estatisticamente significativa, entre os 3 grupos de doses, no ritmo da queda da glicemia e na subida da reserva alcalina até cerca da normalidade.

Marble, na crítica do trabalho anteriormente referido de Smith e Martin, faz notar que não se pode considerar uma dose de insulina fixa para um determinado grupo, pois que a dose de insulina depende essencialmente de vários factores, entre os quais a idade, duração da diabetes, tipo de tratamento prévio, presença ou não de complicações, além, é claro, da profundidade do coma e do grau de acidose e cetonemia. Parece-lhe que, dum modo geral, os resultados são melhores com doses mais altas.

A opinião actual de Boulin (1956) é de que as grandes doses são inúteis e, segundo este autor, tudo se passa como se se devesse dar uma determinada dose, não havendo vantagem nenhuma em ultrapassá-la. Cita em abono desta opinião as suas excelentes estatísticas em que não excede a dose horária de 20 U.

A maioria dos autores aconselha o uso precoce da insulina, na dose de 50 a 100 U., mesmo em casa do doente, logo que o diagnóstico é feito pelo clínico. Parece-lhes que é importante na melhoria do prognóstico esta atitude. Boulin põe como reserva que muitas vezes o diagnóstico inicial é enganador, o que pode levar a erros de graves consequências. Para este, a não ser que o diagnóstico seja absolutamente seguro, deve-se aguardar o internamento num serviço especializado e a adequada contribuição laboratorial.

glicemia e reserva alcalina — e pelo exame clínico. Em geral não há interesse em observar intervalos entre as doses inferiores a uma hora (Root, Danowsky e Boulin), mas Duncan, por exemplo, prefere intervalos de meia hora durante as primeiras horas.

No fim da primeira hora, se o doente tem glicemias entre 4 e 8 grammas por litro, Root dá em regra de 100 a 200 U. e Danowsky de 50 a 100 U. (não esqueçamos que este último tem sobretudo casos de diabetes juvenil). Root administra na terceira hora de 50 a 200 U. consoante a evolução e, se há tendência da glicemia para subir, repete essa dose de hora a hora até que a tendência seja para a normalização. Parece-lhe então suficiente de 20 a 30 U. de duas em duas horas. Já sabemos que Boulin não excede nunca as 20 U. de hora a hora, só espaçando as injeções quando atinge a reserva alcalina de 50 volumes %, entrando então em intervalos de 3 ou 4 horas. A partir da 6.<sup>a</sup> hora, sendo a evolução satisfatória e estando a função renal conservada, Root e Thorn regulam a dose de insulina pela glicosúria indicada pelo reagente de Benedict, do seguinte modo: vermelho/20 U.; laranja/16 U.; amarelo/12 U.; verde/0 U.; azul/0 U.

Logo que o doente recupera a consciência, o que acontece em regra até à 12.<sup>a</sup> hora, começam a alimentação «per os» e as doses de insulina empregadas são as necessárias para metabolizar os carbo-hidratos fornecidos.

A dose total média varia, como é óbvio, de autor para autor e de caso para caso. Boulin anda à roda das 250 a 300 U. e, de um modo geral, os autores americanos são mais pródigos de insulina. Evidentemente que a incidência de casos de insulino-resistência desequilibra imediatamente as médias de consumo insulínico, estando descritos alguns em que se tem subido além das 56.000 U. É sabido que durante as primeiras horas da acidose há sempre um certo grau de insulino-resistência ligada à própria acidose, mas, nos doentes precipitados no coma pela instauração de um quadro de insulino-resistência, verificou-se que além do factor acidose há altos níveis de gamaglobulinemia associados com a redução da acção hipoglicemiante da insulina. Pensou-se que seria devido a um mecanismo antigénio-anticorpo o desencadeamento da insulino-resistência, e a terapêutica com a ACTH permitiu a alguns autores diminuir esta hipergamaglobulinemia e a resistência à insulina.

## 2) A cocarboxilase.

Como consequência dos trabalhos que atribuíram à cocarboxilase ou pirofosfato de tiamina um papel de primeiro plano no metabolismo intermediário, seguiu-se a sua introdução na terapêutica do coma diabético. Markees e Meyer (1949), Rossi-Fanelli, Navazio e Siliprandi, Villano e D'Onofrio, Boulin e colaboradores, Klinger e Dalle Coste, Barbera, Caffarena, Putignano e Onorato — uns no plano bioquímico, outros no plano clínico e terapêutico — referiram resultados muito sugestivos. Já atrás vimos qual é o papel da cocarboxilase e que uma das suas acções principais incide ao nível da passagem do ácido pirúvico ao ciclo dos ácidos tricarboxílicos.

Ora, dado que a acidose perturba os mecanismos de fosforilação, não se pode dar a conversão de tiamina no seu éter difosfórico e, assim, haveria um estado carencial de cocarboxilase com consequente subida da piruvicemia e interrupção da passagem do piruvato a citrato. Administrando cocarboxilase, a piruvicemia diminuía, a dose de insulina necessária era muito menor, os corpos cetónicos desapareciam mais rapidamente e mais rapidamente também os doentes saíam do estado de acidose. Boulin não hesitou em chamar-lhe tra-

matos de carbono segundo enriquecimento do fígado em a produção de corpos cetón admitido.

3.º O perigo do choque menos diminuído. É sabido muitos casos fatais, como re grandes doses de insulina dá mesmo quando são ulteriom (Danowsky).

Hoje, a maioria dos auto dos soros glicosados antes da em que, além das outras glicose, a queda progressiva ção contra a hipoglicemia tã cem que com glicemias de 30 iniciar os soros glicosados.

Situa-se neste ponto a dis no tratamento do coma dial

A Levulose

Mostrou-se experimental levógira da glicose, é meta insulina e é muito mais rãpi transformada em glicogénio, c mente, do que a glicose. De — a frutoquinase — e a sua de insulina, faz-se tanto no glicogénio — como no sentido pirúvico. A sua reabsorção da da glicose, o que impede administração portanto poderi diabético, promovendo tanto glicogénicas do fígado (cujo mente aceite como um fact combustão dos materiais hi necessária para a produção elevado valor energético (Mill e Daughaday).

Substituindo a levulose resolvido por completo a ve e os inconvenientes de admir acidose. Mas, entretanto, for Nabarro (1955), que esti não se mostra muito entusias nheça que a cetose cedeu un o emprego da levulose do q Parece-lhe difícil destrinçar s insulina empregada em doses sória. Pensa que o emprego c sérios na avaliação da dose efeito, os nossos métodos da de glicose do sangue da taxa glicemia total vizinha da norm em crise hipoglicémica, porq zada ao nível do cérebro. / em que, com uma glicemia viu que havia uma glicosem Aquele autor conclui que não incluir a administração prec tratamento da cetose diabétic

Noutra ordem de críticas, base experimental, pensam qu habitual na acidose, diminui a visto que uma maior quantid

## 3) O uso das hexoses.

De um modo geral todos os autores estão hoje de acordo em empregar adequadamente a glicose ou levulose ou a mistura em partes iguais das duas sob a forma de açúcar invertido. Enquanto a segunda se poderia administrar precocemente a primeira punha o problema da oportunidade do seu emprego.

### A Glicose

Himsworth (1932), Soskin e Levine (1937), Tolstoi, Peters (1945) pensam que, com o emprego precoce do soro glicosado simultaneamente com a insulina, se metabolizaria melhor a glicose, refazendo-se rapidamente as reservas de glicogénio do fígado, diminuindo a cetose e consequentemente a acidose.

Por sua vez, Joslin, Root, Brady, Harwood são da opinião de que não se deve dar precocemente soro glicosado baseados em que:

Já existe glicose de sobra nos tecidos e no sangue, que pode ser utilizada tão satisfatoriamente como a glicose injectada, se se derem quantidades adequadas de insulina; estudando o cociente respiratório (Root) em doentes em coma diabético a quem se dava glicose endovenosa, não se verificaram sinais da sua utilização; tem-se visto em animais de experiência alterações dos tubos contornados renais, relacionadas com a injeção de soro glicosado e parecem ser da mesma natureza certas alterações, depois de uma primeira fase de diurese abundante, encontradas em doentes em coma diabético a quem se injectaram soros glicosados; com a formação abundante de glicogénio dá-se uma fuga de potássio do sangue para as células com os consequentes perigos de hipopotassemia; a hiperglicemia elevaria a glicosúria e, por consequência, aumentaria as perdas de água e sais com agravamento da desidratação e da depleção electrolítica e, além disso, não se difundindo a glicose através das células, acumula-se nos interstícios alterando mais a regulação osmótica, substituindo-se ao sódio e agravando assim a sua carência; faria perder um dado de grande valor na orientação da terapêutica — as glicemias seriadas. Com este conjunto de argumentos parecem estar de acordo as estatísticas de Joslin e Root e a de Lee, Naidon e Torrens, que mostram um franco aumento da mortalidade nos casos tratados com soros glicosados.

Outros autores, pelo contrário, aduzem argumentos em favor do emprego precoce da glicose. Danowsky apresenta as seguintes razões:

O aumento das perdas de água e electrólitos devido ao soro glicosado não tem grande valor actualmente, visto que o doente cedo começa a fazer a terapêutica de reposição hidrónica. O argumento de que os doentes morriam em maior percentagem quando se empregavam os soros glicosados não tem grande valor porquanto também isso se passava sobretudo na fase em que não era ainda praticada sistematicamente a administração de água e electrólitos.

Por outro lado, há hoje vários bons argumentos para utilizar uma das hexoses:

1.º As reservas em hidratos de carbono estão muito

hidratos de carbono segundo a lei da acção das massas. O enriquecimento do fígado em glicogénio, por sua vez, impede a produção de corpos cetónicos, conforme é habitualmente admitido.

3.º O perigo do choque hipoglicémico é evitado ou pelo menos diminuído. É sabido que este é o responsável por muitos casos fatais, como resultado da entrada em acção de grandes doses de insulina dadas nas primeiras horas do coma, mesmo quando são ulteriormente reduzidas de modo drástico (Danowsky).

Hoje, a maioria dos autores não começa a administração dos soros glicosados antes da terceira ou quarta hora, altura em que, além das outras indicações para o emprego da glicose, a queda progressiva da glicemia impõe uma protecção contra a hipoglicemia tão de temer. Em geral, estabelecem que com glicemias de 300 miligramas por 1.000 se devem iniciar os soros glicosados.

Situa-se neste ponto a discussão de uma aquisição recente no tratamento do coma diabético — o emprego da levulose.

#### A Levulose

Mostrou-se experimentalmente que esta hexose, isómera levógira da glicose, é metabolizada independentemente da insulina e é muito mais rapidamente removida do sangue e transformada em glicogénio, quando administrada parentericamente, do que a glicose. Depende de um enzima específico — a frutoquinase — e a sua metabolização, sem necessidade de insulina, faz-se tanto no sentido anabólico — síntese do glicogénio — como no sentido catabólico — produção do ácido pirúvico. A sua reabsorção dos tubos renais é independente da da glicose, o que impede o aumento da glicosúria. A sua administração portanto poderia ser precoce nos casos de coma diabético, promovendo tanto a reconstituição das reservas glicogénicas do fígado (cujo empobrecimento é quase geralmente aceite como um factor essencial de cetose), como a combustão dos materiais hidrocarbonados, combustão essa necessária para a produção dos compostos fosforados de elevado valor energético (Miller e col., Renold e col., Rosecan e Daughaday).

Substituindo a levulose à glicose, parecia que se tinha resolvido por completo a velha disputa sobre as vantagens e os inconvenientes de administrar açúcar aos diabéticos em acidose. Mas, entretanto, foram surgindo algumas objecções.

Nabarro (1955), que estudou detidamente o problema, não se mostra muito entusiasta embora nos seus casos reconheça que a cetose cedeu um pouco mais rapidamente com o emprego da levulose do que nos controles, sem levulose. Parece-lhe difícil destringir se isso se deve à levulose ou à insulina empregada em doses maiores para impedir a glicosúria. Pensa que o emprego da levulose pode criar problemas sérios na avaliação da dose de insulina necessária. Com efeito, os nossos métodos da rotina não discriminam a taxa de glicose do sangue da taxa de levulose, portanto, com uma glicemia total vizinha da normalidade pode-se de facto entrar em crise hipoglicémica, porque a levulose não é metabolizada ao nível do cérebro. Assim se passou num caso seu em que, com uma glicemia total de 130 mg. por 1.000, se viu que havia uma glicosemia de apenas 50 mg. por 1.000. Aquele autor conclui que não há presentemente razões para incluir a administração precoce da levulose na rotina do tratamento da cetose diabética.

Noutra ordem de críticas, Tagnon e Devreux (1955), com base experimental, pensam que, a hiperfunção adrenocortical, habitual na acidose, diminui as vantagens teóricas da levulose visto que uma maior quantidade desta se transformaria em

Danowsky emprega soluções a 5% de glicose ou levulose, ou açúcar invertido em soro fisiológico, por via endovenosa ou hipodérmica, ou soluções a 5% em soro salino a 0,45%, pela veia, ou a 5% ou 10% em água destilada também pela veia. Root, cerca da 6.ª hora do tratamento do coma, começa a dar 200 c.c. de uma solução de 5% de glicose. Duncan segue aproximadamente a mesma orientação. Boulin aconselha a não dar mais de 15 mg. de glicose por hora sob a forma de soro glicosado isotónico misturado com soros salinos. Este autor não tem experiência do emprego da levulose que lhe permita fazer um juízo exacto do seu valor, mas parece-lhe sem grandes vantagens em relação à glicose.

Lichtwitz aconselha 500 c.c. de uma solução a 5% de glicose, por uma ou duas vezes, associada ao soro fisiológico, com o já conhecido objectivo comum a todos de evitar qualquer nova perda de electrólitos extracelulares.

Praticamente todos os autores são unânimes em instituir a administração de hidratos de carbono por via oral assim que possível, sob a forma de leite, sumo de laranja e outros frutos, biscoitos, bolos, em pequena quantidade (não mais de 200 g.) e com um conteúdo em hidratos de carbono que não exceda de 10 a 15 g. por hora.

## II

### Restabelecimento do equilíbrio hídrico e electrolítico normal

#### A) Administração de água, sódio e cloro.

Deve-se sobretudo a Lawrence a introdução na terapêutica da perfusão de soros com o fim de repor a água e electrólitos perdidos pelo organismo, o que constitui aquilo que Lichtwitz chama tratamento fisiopatogénico do coma.

Segundo Mach, as perdas do organismo na acidose diabética são em geral de 4 a 5 litros de água, podendo ir até aos 10 litros, e deve admitir-se que, com esta água, se perdem 300 a 600 miliequivalentes de sódio e a mesma quantidade, ou um pouco menos, de potássio. É óbvio, portanto, que é imperativo um fornecimento adequado de água e sódio, sobretudo, no sentido de normalizar as constantes hidro-iónicas do organismo, remediando o colapso circulatório, regularizando a função renal e vencendo a acidose, só por si capaz de perturbar os mecanismos enzimáticos normais do metabolismo dos hidratos de carbono, de perturbar o equilíbrio electrolítico, de inibir a insulina, de aumentar o catabolismo e diminuir o anabolismo tecidual.

Para a efectivação deste objectivo fundamental têm-se empregado vários soros salinos tais como:

O chamado soro fisiológico, o soro cloretado sódico a 0,45%, o lactato 1/8 molar, o bicarbonato de sódio, o lactato de Ringer ou misturas de alguns destes solutos em determinadas proporções.

É norma dos vários autores orientarem-se pelos dados do hematócrito, pelo estado circulatório, pelo aparecimento de sinais de hiperhidratação (fervores de estase, edemas), pelo estado da função renal, além, evidentemente, do estudo da glicemia e da reserva alcalina. Mach, revendo o problema, diz que, esquemáticamente, podemos considerar 3 tipos de desequilíbrio hidroelectrolítico, segundo o modo de entrar em coma. No caso de podermos esclarecer em face de que tipo estamos, teremos uma boa contribuição para a orientação terapêutica.

1.º Tipo — Doente que perdeu tanto de água como de sal.

2.º Tipo — Doente que perdeu mais água que sal, visto que continuou a alimentar-se, mas sem beber o suficiente