

Diabetes Mellitus: Considerações Clínicas e Manuseio Pré e Per-Operatório*

Gilson C. Ramos TSA¹, Antonio Fernando Carneiro TSA², Flávia Rassi F. Ramos³, Edvaldo X. Pinto⁴

Ramos GC, Carneiro AF, Ramos FRF, Pinto EX - Diabetes Mellitus: Considerações Clínicas e Manuseio Pré e Per-Operatório

Ramos GC, Carneiro AF, Ramos FRF, Pinto EX - Diabetes Mellitus: Clinical Considerations and Pre and Perioperative Management

UNITERMOS - DOENÇA: Diabetes mellitus

KEY WORDS - DISEASE: Diabetes mellitus

O diabetes mellitus é uma doença sistêmica crônica, que ocorre por deficiência absoluta ou relativa de insulina. Classicamente manifesta-se por hiperglicemia, glicosúria e degeneração de pequenos vasos sanguíneos¹. Apresenta-se como uma síndrome multiforme, podendo o diabético ser totalmente assintomático ou ter como primeira manifestação clínica uma das complicações de sua doença: cetoacidose diabética, vasculopatias (nefropatia e retinopatia diabéticas), neuropatias, aterosclerose e infecções de repetição^{1,2}. No Brasil é comum ocorrer complicações, tais como cegueira, hipertensão arterial, nefropatia, pé diabético, amputação dos membros inferiores, impotência sexual, distúrbios cardiocirculatórios e vasculares cerebrais. Devem-se principalmente aos poucos programas educacionais e de capacitação profissional em diabetes, bem como aos escassos recursos para prevenção e controle da doença. Portanto, é uma enfermidade de alta morbidade e mortalidade. Sua ocorrência é universal, com uma prevalência de 1 a 3% da população. Incide mais entre os povos bem alimentados e a partir da quinta década de vida (85% estão acima dos 40 anos). Há uma predominância entre as mulheres na idade madura e idosas. Abaixo dos 50 anos a incidência é equivalente em am-

bos os sexos. A obesidade de leve a moderada, comum no diabetes, aumenta sua morbidade por criar resistência a insulina³. Aproximadamente 5% dos diabéticos têm a doença manifestada antes dos 20 anos.

CLASSIFICAÇÃO

Há dois tipos clínicos: o juvenil, ou tipo I, insulino-dependente (DMID), propenso a cetoacidose, com diabetes lábil, e o adulto ou tipo II, não insulino-dependente (DMNID), não propenso a cetoacidose, com diabetes estável (tabela I).

Tabela I - Classificação do Diabetes Mellitus¹

	TIPO I	TIPO II
Início (anos)	Antes dos 16	Depois dos 35
Evolução (início)	Súbita	Lenta
Clínica	Polifagia, Poliúria, polidipsia	Pode ser assintomático
Insulina exógena	Sim	Nem sempre
Propensão a cetoacidose	Sim	Não
Glicemia	Ampla flutuação	Flutuação menos marcada
Nutrição	Magro	Freqüentemente obeso
Complicações vasculares	Infreqüente	Freqüente

O tipo juvenil ocorre habitualmente antes dos 16 anos e necessita insulina exógena para prevenir a cetoacidose. Perfaz um total de 9% de todos os diabéticos⁴. O adulto, normalmente controlado através de dietas e hipoglicemiantes orais, tem a doença manifestada após os 35 anos e embora não sejam propensos a cetoacidose, muitos fazem uso de insulina exógena para controlar a doença. Perfaz um total de 90% de todos os diabéticos e são freqüentemente obesos⁴. O diabetes, que se manifestou no passado e espontaneamente ou por remoção de um fator agravante, como obesidade, estresse ou gravidez, retornou ao estado normal de tolerância a glicose, é chamado de diabetes progressivo. Aquela situação, em que o indivíduo nunca apresentou intolerância a glicose, porém tem

* Trabalho realizado no CET/SBA Integrado do Hospital Santa Genoveva/Ortopédico de Goiânia, GO

1. Co-Responsável pelo CET/SBA, Título de Especialista em Clínica Médica, Mestrando da Faculdade de Ciências da Saúde, UNB-DF

2. Responsável pelo CET/SBA, Título em Especialista em Medicina Intensiva, Mestrando da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (Doenças Infecciosas), Intensivista do Hospital Araújo Jorge, Goiânia-GO

3. ME₂ em Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás

4. ME₂ do CET/SBA

Correspondência para Dr. Gilson C. Ramos
Rua L, 68/301 - Setor Oeste
74120-050 Goiânia, GO
E-mail: gilramos@zaz.com.br

Apresentado em 12 de junho de 1998

Aceito para publicação em 10 de novembro de 1998

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

um grande risco de desenvolver diabetes, por ter um irmão gêmeo univitelinos diabético ou pais diabéticos, é chamada de diabetes potencial. Diabetes gestacional refere-se aos casos da doença durante a gravidez, devendo ser reclassificada após o parto⁵. Registra-se ainda o diabetes associado a outras síndromes ou condições clínicas, tais como Cushing, acromegalia e feocromocitoma^{4,5}. Perfazem um total de 1 a 2% de todos os diabéticos.

ETIOLOGIA

O modo de transmissão ainda é indefinido. Embora exista uma forte tendência familiar, o tipo de herança é controverso. Tanto a transmissão autossômica dominante quanto a recessiva podem estar implicadas no desenvolvimento do diabetes adulto⁶. Alguns agentes infecciosos virais (vírus da caxumba, rubéola, coxsackie B e citomegalovírus) têm sido relacionados à etiologia da doença.

O quadro histopatológico do diabetes revela uma diminuição no tamanho e número das ilhotas de Langerhans. Há redução no número de células beta, bem como presença de infiltração linfocitária em torno das ilhotas pancreáticas, principalmente nos diabéticos jovens. Observa-se a presença de fibrose e hialinização⁷. Tais achados, somados à variação sazonal, no juvenil, corroboram com a hipótese de que no tipo adulto predomina a etiologia hereditária e no juvenil a autoimune, desencadeada por infecções virais que, por um mecanismo *gatilho*, deflagraria o processo de destruição das células beta.

A demonstração de anticorpos anti-células pancreáticas e a associação de diabetes com enfermidades tireoidianas e suprarrenal também sugerem um mecanismo autoimune na etiologia da doença. Quinze por cento dos diabéticos tipo II são portadores de anticorpos anti-células das ilhotas pancreáticas e usualmente tornam-se insulino-dependentes dentro de quatro anos⁶. Imunoterapia precoce com ciclosporina tem se mostrado eficaz no tratamento de diabéticos insulino-dependentes.

A obesidade exerce um importante papel na manifestação do diabetes tipo II. Provavelmente resistência endógena à insulina ocorre com muito mais frequência quando associada a um aumento da gordura corporal total⁸. Os obesos não diabéticos, comparados aos não obesos, necessitam de duas a cinco vezes mais insulina para prepararem seus estoques energéticos. Nos pacientes acima do peso corporal, com disfunção anatômica ou funcional das células beta pancreáticas, comumente o diabetes é manifestado ou acentuado.

FISIOPATOLOGIA

O diabetes se deve à progressiva diminuição da secreção de insulina pelas células beta das ilhotas pancreáticas. Nos pacientes acima de 40 anos a deficiência deste hor-

mônio pode ser muito discreta e está mais relacionada com sua liberação aguda. Há casos mais graves, de evoluções lentas, que culminam com níveis desprezíveis de produção de insulina. Nos diabéticos jovens a evolução é rápida e, por vezes, desde o início da doença observa-se acentuada carência hormonal².

A insulina é um hormônio armazenador (anabolizante) de energia, liberado pelo pâncreas após as refeições. Sua liberação é mediada principalmente pela glicose. O efeito liberador da glicose ingerida por via oral é maior do que quando ela é administrada por via parenteral. Isto se deve, provavelmente, a um efeito hormonal no intestino, que durante a absorção do carboidrato sensibiliza as células beta a liberarem insulina em resposta as alterações na concentração da glicose. Este efeito hormonal é mediado, dentre outros, pelo GIP (polipeptídeo inibidor gástrico)². Outros fatores, que estimulam a liberação de insulina são: aminoácidos, sulfonilurêias, nervos parassimpáticos pancreáticos, íon potássio e β_2 agonistas.

De acordo com o aporte calórico fornecido pela refeição, o pâncreas libera maior ou menor quantidade de insulina, que informa aos tecidos orgânicos para retirarem energia do sangue e armazená-la. Durante o jejum, a queda da insulinemia informa ao organismo sobre a escassez de entrada de energia e que os depósitos orgânicos armazenados devem ser liberados de volta ao sangue.

Após a alimentação são necessários altos níveis de insulina, cujas funções principais são: a) promover a captação de glicose pelos músculos e hepatócitos, com posterior formação de glicogênio (glicogeniogênese), b) promover nos adipócitos a síntese de triglicérides (lipogênese), a partir dos ácidos graxos e c) promover a captação de aminoácidos pelos músculos (incorporação as proteínas musculares) e hepatócitos (formação de proteínas)^{2,3}. Desta forma, este hormônio é o principal responsável pela manutenção dos níveis de glicemia, que varia de 50 a 150 mg.dl⁻¹, ou seja, acima do mínimo necessário para o cérebro e abaixo da capacidade de reabsorção renal.

Devido a falta de insulina nos diabéticos, caem os níveis de glicose intracelular (glicopenia), o que eleva as taxas de glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento (catabolizadores ou gastadores de energia)⁴. Estes hormônios mobilizam novos substratos energéticos para as células, que se encontram em glicopenia, por promoverem lipólise, proteólise, gliconeogênese (síntese hepática e eventualmente renal de glicose a partir do glicerol, ácido láctico e cetoácidos)^{9,10} e cetogênese (formação de corpos cetônicos ou cetoácidos - acetona, ácido acetoacético e ácido beta-hidroxibutírico nos hepatócitos, a partir dos ácidos graxos). Assim, favorecem a hiperglicemia e pioram os desarranjos metabólicos. A gliconeogênese e a cetogênese são condições fisiológicas. Ocorrem em situações de glicopenia (jejum, por exem-

plo), quando se esgotam os estoques de glicogênio e existe necessidade de novas fontes de energia para o metabolismo celular.

No diabético a secreção de insulina não se eleva rapidamente após uma refeição e a velocidade de absorção intestinal (independente da insulina) ultrapassa a captação periférica dos *combustíveis*, resultando hiperglicemia alimentar, hiperaminoacidemia e hiperlipidemia.

Dependendo da capacidade de produção de insulina (de praticamente normal a nula) pelo diabético, observa-se, de elevação da glicemia por um tempo acima do normal, com depressão da cetogênese e gliconeogênese, até ultrapassagem do limiar renal de reabsorção de glicose. Neste momento o carboidrato é excretado na urina, sendo comum o aparecimento de desidratação, hipovolemia e intensa hiperglicemia, que pode induzir ao coma hiperosmolar. Quando a deficiência de insulina atingir níveis extremamente baixos, independentemente da glicemia e em resposta à hipoglicemia, iniciam-se os processos de proteólise e lipólise. O fígado é provido com quantidades cada vez maiores de substratos gliconeogênicos e cetogênicos. No jejum prolongado ocorre uma diminuição da utilização periférica de cetoácidos, que se elevam rapidamente no organismo, gerando uma cetoacidose grave, além de acentuada hiperglicemia, desidratação e depleção volumétrica.

QUADRO CLÍNICO

Os principais sinais e sintomas clínicos são: poliúria, poli-dipsia, polifagia, emagrecimento, mal-estar geral, fraqueza, peso e dores nos membros inferiores, balanite ou vulvite e sinais de desnutrição. Uma vez compreendida a fisiopatologia da doença torna-se fácil entender seus principais sinais e sintomas. A poliúria deve-se a diurese osmótica causada pela glicosúria. A polifagia origina-se na hipoglicemia das células do núcleo ântero-medial do hipotálamo, cujos neurônios, insulino-dependentes, deixam de inibir o centro da fome, localizado antero-lateralmente³. O emagrecimento é pela lipólise e proteólise. Tudo isto associado leva a desnutrição, mal-estar e fraqueza. O *déficit* de potássio, provocado pela diurese osmótica, ocasiona peso e dores nos membros inferiores, que também têm como causa a neuropatia dos nervos periféricos. A balanite e vulvite são causadas pelo crescimento de fungos, favorecido pela existência de glicose na urina. As microangiopatias do diabético têm como expressão clínica a nefropatia e retinopatia diabéticas, que podem levar respectivamente a insuficiência renal crônica e a cegueira^{2,3}. Nos Estados Unidos a nefropatia é responsável por 50% dos óbitos no diabetes tipo I e 10% no tipo II. A retinopatia diabética a principal causa de cegueira. A neuropatia diabética, configurando um quadro de polineuropatia periférica, principalmente nos membros

inferiores e nervos do sistema nervoso autônomo, tem como repercussão clínica: hipotensão postural, diarreia, impotência e alteração da sudorese. A prevalência de aterosclerose no diabético é maior que na população não diabética e acomete principalmente territórios coronarianos, artérias dos membros inferiores e cerebrais^{1,3}. As síndromes isquêmicas vasculares (acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e gangrena dos membros inferiores), relacionadas a aterosclerose, são responsáveis por quase 80% dos óbitos dos diabéticos³.

DIAGNÓSTICO

A presença de sinais e sintomas evidentes de diabetes, assim como emagrecimento e poliúria, associados com elevada glicemia de jejum (igual ou superior a 120 mg.dl⁻¹ - 6,7 mmol.l⁻¹), são suficientes para selar o diagnóstico da doença. No entanto, sem um quadro clínico evidente e/ou se existem dúvidas em relação a glicemia de jejum, indica-se o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (tabela II)⁵, que consiste em dosar a glicemia do paciente após 12 horas de jejum, que em seguida receberá 75 g de glicose por via oral. Novas medidas da glicemia serão realizadas após 30, 60, 90 e 120 minutos da ingestão. Entre o diabete e o normal estabeleceu-se um grupo de reduzida tolerância a glicose (IGT), em que os pacientes podem evoluir para o diabetes, permanecerem como estão, ou ainda, voltarem a faixa normal⁵. É importante lembrar da deterioração normal da função pancreática com a idade. Assim, em um indivíduo acima de 50 anos, ao valor encontrado de sua glicemia acrescenta-se 10 mg de glicose por década de vida acima desta idade. Por exemplo, uma glicemia de jejum de 140 mg.dl⁻¹ é considerada normal para um paciente de 70 anos. Outra observação é em relação ao local da colheita de sangue para mensuração da glicemia. Uma amostra de sangue venoso é preferível àquela coletada de capilares, através de picada com estilete¹¹. Os níveis de glicose nos capilares (sobretudo arteriais)¹² são mais variáveis que nas veias. Nos primeiros, o fluxo sanguíneo é menos confiável e freqüentemente mistura-se com a linfa. Desta forma, na aferição em jejum, o valor da glicemia nos capilares é de 2-3 mg.dl⁻¹ maior que nas veias. Esta diferença pode aumentar (e permanecer aumentada por mais de 1 hora) para 20-30 mg.dl⁻¹, em pessoas normais, se a coleta da amostra for feita após ingestão de carboidratos (TOTG)¹¹. Da mesma maneira, a concentração de glicose no plasma (muito próxima da concentração no soro) é mais confiável que a obtida no sangue total. O plasma reflete com mais exatidão a absorção, produção e captação tecidual de glicose. Os valores obtidos no plasma independem dos níveis de hematócrito, cujas variações interferem nos valores da glicemia. Assim, os níveis de glicose no plasma são em torno de 15% maiores que aqueles obtidos no sangue total^{2,11}.

A dosagem de hemoglobina glicosilada monitoriza o controle do diabetes¹³. Quanto maior seu valor pior o controle da doença.

Tabela II - TOTG (75 g VO), Glicemias: mg.dl⁻¹ Sangue Total

Tempo (minutos)	Normal	IGT	Diabético
0	< 120	< 120	*
30, 60, ou 90	<120	≥ 180	≥ 180
120	<120	120 a 179	≥ 180

* Se a glicemia de jejum é maior que 120, já indica diabetes⁵

TRATAMENTO

Tem como objetivos: a) compensar clinicamente o diabético, através da normalização do metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas; b) prevenir complicações metabólicas agudas (cetoacidose, coma hiperosmolar e hipoglicemia) e crônicas (retinopatia, nefropatia, neuropatia e aterosclerose); e c) conscientizar o diabético em relação a sua enfermidade. Desta forma, o tratamento inclui uma dieta alimentar e uso de hipoglicemiante oral ou administração exógena de insulina. O transplante de tecido pancreático permanece um procedimento pouco realizado. O diabetes tipo I, por apresentar uma diminuição absoluta de insulina, não se beneficiará do uso de hipoglicemiante oral e nem será substancialmente influenciado pela dieta⁴. Neste grupo o tratamento de escolha é a insulina exógena. Já o tipo II, em que obesidade e resistência insulínica estão presentes em mais de 80% dos casos, o tratamento é baseado no manuseio dietético, através de uma dieta hipocalórica e na execução de um programa de atividades físicas. O agente hipoglicemiante oral fica reservado para aqueles casos resistentes (a glicemia permanece elevada) às medidas implementadas.

A manutenção de uma dieta alimentar é fundamental em todos os diabéticos. Deve estar associada a atividade física e será hipercalórica, nos pacientes com peso abaixo do normal, normocalórica, naqueles com peso normal e hipocalórica, naqueles com peso acima do normal⁴. Do total de calorias ingeridas, 15 - 20% devem ser provenientes de proteínas, 40% de gorduras e 40 - 45% de carboidratos complexos (massa, pão, feijão, batata).

Nos diabetes tipo II, se a glicemia não se normaliza, apesar da redução de peso, indica-se o uso de agentes hipoglicemiantes orais: sulfoniluréia, biguanida, inibidor de alfa-glicosidase.

As sulfoniluréias (clorpropamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, glimepirida) promovem liberação de insulina endógena, podem causar hipoglicemia (especialmente no paciente com função renal diminuída)¹ e, para agirem, necessitam de função residual de células beta. São normalmente administradas uma vez ao dia (antes do café da manhã) e estão indicadas principalmente no tipo

II não obeso⁴. Aumentam os efeitos dos diuréticos tiazídicos, barbitúricos e anticoagulantes¹⁴. Por esta razão devem ser usadas com parcimônia, quando associadas a estes agentes. Estão contra-indicadas no diabetes tipo I, no instável, na acidose diabética, no coma hiperglicêmico hiperosmolar, em infecções, gravidez, cirurgia, trauma, doença hepática e renal.

As biguanidas aumentam a sensibilidade dos tecidos periféricos a ação insulínica. A de maior uso clínico é a metformina. É administrada a cada 12 horas (antes do café da manhã e jantar) e raramente causa acidose láctica^{1,4}. Esta ocorrência é mais freqüente com o fenformin. Não causam hipoglicemia. Sua melhor indicação é nos diabéticos tipo II obesos, que não tiveram boa resposta aos exercícios físicos e dieta. Além das mesmas contra-indicações das sulfoniluréias, enumera-se: doenças do aparelho cardiovascular (ICC, infarto do miocárdio, hipertensão arterial grave, colapso cardiovascular), antecedentes de acidose láctica, hipóxia ou qualquer outra condição que possa ocasionar acidose láctica, desidratação e septicemia.

Os inibidores da alfa-glicosidase (acarbose) são indicados no tratamento do diabetes tipo II obeso e não obeso⁴. A acarbose é um oligossacarídeo, que administrado por via oral, antes das refeições, retarda a digestão de carboidratos, reduzindo a glicemia após as refeições. Não causam hipoglicemia. Sua ação se faz por inibir competitiva e reversivelmente a alfa amilase pancreática e enzimas hidrolizantes ligadas à membrana intestinal. No diabetes tipo II de difícil controle pode ser necessário associar agentes hipoglicemiantes orais. Nestes casos, porém, com o passar dos anos, a grande maioria dos doentes estarão usando insulina para controlar o diabetes, especialmente aqueles que vêm perdendo peso de maneira lenta e progressiva e que mantêm uma glicemia de jejum maior que 200 mg.dl⁻¹. A popularidade dos agentes hipoglicemiantes orais, principalmente a tolbutamida e fenformin, ficou relativamente abalada pela possibilidade de causarem morte súbita¹⁵.

A insulina é prescrita, obrigatoriamente, para o diabetes tipo I predisposto a cetose e nos estados de descompensação (cetoacidose e coma hiperosmolar). Nos diabetes tipo II é indicada depois de exauridas outras possibilidades terapêuticas, no sentido de controlar a glicemia. Nas gestantes os agentes orais estão contra-indicados e insulina deve ser administrada quando a dieta não compensar a grávida. Existem vários tipos de insulina exógena comercialmente disponíveis. De acordo com o tempo de ação, podem ser classificadas em ultra-rápida, rápida, intermediária e prolongada, sendo a regular ou cristalina, de ação rápida e a NPH (Neutral Protamine Hagedorn), de ação intermediária, as mais utilizadas (tabela III). Nas situações que necessitam uma queda imediata da glicemia, tais como cetoacidose e coma hiperosmolar e, em

traumas, cirurgias e infecções, usam-se a de ação rápida. Ela é usada, também, no tratamento intensivo (múltiplas doses) do diabetes e em pacientes ambulatoriais. Frequentemente é administrada associada a NPH. A dose de insulina varia de paciente para paciente e deve ser ajustada de acordo com o número de calorias ingeridas diariamente na dieta. A determinação da glicosúria ou glicemia deve ser realizada antes de cada refeição, especialmente antes do café da manhã e do jantar, que constituem os períodos mais importantes para a determinação da dose ideal de insulina diária. São dois os esquemas de insulino-terapia mais comumente utilizados na prática clínica: a) convencional: duas doses/dia de insulina intermediária (uma antes do café da manhã e uma antes do jantar) ou duas doses de pré-mistura (é uma associação NPH-regular, respectivamente nas proporções: 80% e 20% ou 70% e 30%), b) intensiva: uma ou duas doses de intermediária ou de longa duração e três a quatro doses de regular/dia de acordo com a monitorização domiciliar da glicose urinária ou sanguínea⁴. A dose média de insulina é de 0,4 UI.kg⁻¹.dia⁻¹. Todas as preparações de insulina disponíveis no Brasil são de 100 UI.ml⁻¹. Em relação ao esquema intensivo de tratamento é, no momento, a única maneira de se prevenir as complicações tardias do diabetes, que constituem as causas mais importantes de morbimortalidade na população diabética. Os principais inconvenientes desta forma de tratamento são a maior possibilidade de hipoglicemia e ganho de peso, especialmente em adolescentes. As preparações insulínicas, disponíveis para uso clínico, podem ter origem animal (bovina, suína ou mista) ou humana (semi-sintética por modificação da suína ou por manipulação de DNA recombinante). Esta última é menos antigênica. Resistência insulínica é a situação em que se faz necessário administrar mais de 100 UI.dia⁻¹, por alguns dias consecutivos, na ausência de condições clínicas que possam causar resistência periférica à ação da insulina, tais como: cetoacidose, tireotoxicose, acromegalia, hipercortisolismo, infecção e obesidade. O tratamento é a mudança para insulina humana, que de uma maneira geral não causa resistência.

Tabela III - Preparações Comerciais de Insulina. Início da Ação, Pico de Efeito e Duração: Via Subcutânea

Insulina	Início de Ação (h)	Pico de Efeito (h)	Duração (h)
Curta Ação			
Cristalina	0,5 - 1	2 - 4	6 - 8
Intermediária			
NPH	1 - 2	10 - 20	20 - 24
Lenta	1 - 2	14 - 18	20 - 24
Prolongada			
Protamina	6 - 8	16 - 24	24 - 36
Ultralenta	6 - 8	22 - 26	24 - 36

Outra possibilidade de tratamento é o transplante pancreático. Pode ser total, parcial, ou de células das ilhotas. É indicado, especialmente no DMID, com glicemia de difícil controle e com progressiva microangiopatia. As principais complicações cirúrgicas são trombose vascular (artéria esplênica) e anormal secreção exócrina do pâncreas¹⁶.

COMPLICAÇÕES

A principal complicação de evolução aguda no diabetes é a cetoacidose metabólica. As de evoluções crônicas são as neuropatias, ateroscleroses e microangiopatias. Outra complicação comum, é a presença de infecções de repetição.

Um quadro de acidose metabólica em diabéticos, na presença de hiperglicemia (maior que 300 mg.dl⁻¹), é suficiente para estabelecer o diagnóstico de cetoacidose¹. A causa principal é o estresse do trauma ou infecção, que por levarem à resistência insulínica induzem ao estado acidótico. Inibição de trabalho de parto por β_2 agonistas também pode causar cetoacidose na grávida diabética¹⁷. Na ausência de insulina, os ácidos graxos, no fígado, são convertidos em cetoácidos. Aproximadamente metade destes ácidos são excretados na urina ligados ao íon sódio, resultando hiponatremia e agravando o quadro. Cetoacidose produz um efeito inotrópico negativo sobre o miocárdio e queda da resistência vascular sistêmica. Na presença de acidose o íon potássio sai da célula (tendência a hipopotassemia). Perda de íons cloro e hiperventilação (Kussmaul) são respostas compensadoras. A hiperglicemia aumenta a osmolaridade plasmática, transferindo água das células para o extracelular e produzindo desidratação intracelular. Quando os níveis da glicemia ultrapassam o limite de 180 mg.dl⁻¹ ocorre glicosúria e diurese osmótica, que pioram a hiperosmolaridade e a desidratação intracelular. Neste momento pode ocorrer colapso circulatório. Em função da diurese osmótica ocorre perda de íons pelos rins, especialmente o potássio. O tratamento definitivo e eficaz da cetoacidose é insulina venosa. Na presença de hipotensão e cetoacidose administra-se de 20 a 50 UI de insulina regular, que pode ser mantida em infusão contínua (1 a 10 UI.h⁻¹)¹⁸. Com um efeito máximo de insulina, a glicemia cai de 100 a 200 mg.dl⁻¹.h⁻¹. Esta queda pode ser mais acentuada, se uma adequada rehidratação compensar o paciente. Solução salina isotônica e nos casos mais graves, plasma ou albumina, pode ser necessária para restabelecer o fluído extracelular. Bicarbonato de sódio é indicado quando o pH arterial cai abaixo de 7,1. Com a resolução do quadro, cai a glicemia e os íons potássio retornam para o intracelular, podendo ocorrer hipocalemia ($K^+ < 3,5$ mEq.l⁻¹)¹. A complementação deste íon pode ser necessária por via veno-

sa¹⁹. Quando fazê-la, monitorizar o paciente com ECG contínuo e não ultrapassar a velocidade máxima de injeção (40 mEq.h⁻¹). A potassemia plasmática deve ser monitorizada laboratorialmente.

Boa parte dos diabéticos evoluem com neuropatia. Trata-se de uma complicação tardia, que se manifesta depois de vários anos da doença. É induzida por uma desmielinização segmentar das fibras nervosas, cuja patogênese não está totalmente esclarecida. O excesso de sorbitol ou de glicose, ou ainda, uma quantidade inadequada de inositol nas membranas das células nervosas, parecem estar envolvidos^{1,3}. Microangiopatias dos vasos-nervorum também podem estar envolvidas. A neuropatia pode se manifestar por disfunção do sistema nervoso autônomo - SNA - ou do sistema nervoso somático²⁰, através do comprometimento de nervos periféricos. O comprometimento de fibras autonômicas dirigidas ao aparelho cardiovascular manifesta-se por hipotensão ortostática e taquicardia persistente. Esta hipotensão está associada à perda da capacidade de vasoconstrição, por disfunção simpática. Estes pacientes têm diminuídos os níveis plasmáticos de noradrenalina quando assumem a posição ortostática. A disfunção parassimpática parece ser mais prevalente que a simpática¹ e manifesta-se pela presença de um ritmo cardíaco que tende à taquicardia. Além disso, verifica-se que os pacientes diabéticos com neuropatia do SNA, quando comparados com os não diabéticos, apresentam uma menor resposta ao uso de propranolol e atropina²¹. Uma resposta diminuída ao uso de atropina sugere lesão vagal²². Outras alterações relacionadas com disfunção autonômica incluem: centro respiratório alterado e mais sensível a depressão por tranquilizantes (benzodiazepínicos), retardado esvaziamento gástrico (gastroparesia), peristaltismo intestinal alterado (diarréia) e disfunção da vesícula biliar. Infarto indolor do miocárdio e inexplicáveis paradas cardiorrespiratórias (algumas ocorrendo nos períodos per e pós-operatórios) foram relatadas em diabéticos com disfunções do SNA²³. Nestes pacientes, hipotensão súbita, sem causa aparente, pode ser atribuída a infarto agudo silencioso do miocárdio. Estima-se que 20 a 40% dos diabéticos apresentam alterações cardíacas decorrentes de alterações do SNA. O prognóstico desta disfunção é ruim, levando a óbito mais de 50% dos pacientes em um período de cinco anos²⁴. Desconforto sensorial noturno, que acomete as extremidades dos membros, sugere comprometimento de nervos periféricos. Estes pacientes têm uma alta incidência de síndrome do túnel do carpo. Trauma local e toxinas, como o álcool, podem agravar o quadro. Disfunção do SNA e dos nervos periféricos podem se desenvolver em paralelo nos diabéticos.

A aterosclerose é uma complicação que pode aparecer em jovens diabéticos e, quando em território coronariano, está associada com a morbimortalidade da doença. Aci-

dente vascular cerebral, infarto do miocárdio e doenças vasculares periféricas são duas vezes mais comuns em diabéticos que em não diabéticos¹.

Na microangiopatia diabética, cuja etiologia provavelmente relaciona-se com as alterações metabólicas do diabetes, observa-se alterações capilares, especialmente dos rins e dos olhos, caracterizadas por espessamento de suas paredes e extravasamento de líquidos para o interstício. Assim, alterações renais (espessamento das membranas basais), especialmente nos glomérulos, arteríolas aferentes, eferentes e artérias interlobulares, são comuns no diabetes. Laboratorialmente observa-se proteinúria e elevação sangüínea de escórias (creatinina) renais. Já em relação aos olhos, estes pacientes estão mais propensos à cegueira por retinopatia proliferativa. Catarata e glaucoma são freqüentes. Hiperglicemia, por alterações osmóticas que afetam o cristalino, pode promover redução da capacidade visual.

Os diabéticos são mais susceptíveis a infecções que a população não diabética. Isto se deve, principalmente, à depressão das funções leucocitárias observada nestes pacientes.

Acredita-se que um rigoroso controle da glicemia possa minorar ou até mesmo evitar as complicações no diabetes, motivo pelo qual não se interrompem as pesquisas no sentido de desenvolver métodos cada vez mais efetivos para o controle dos níveis glicêmicos.

CONSIDERAÇÕES PRÉ E PER-OPERATÓRIAS NO DIABETES

Dentre os pacientes cirúrgicos, a endocrinopatia mais comum é o diabetes mellitus²⁵. Os principais objetivos do preparo cirúrgico visam evitar as complicações per e pós-operatórias mais importantes do diabetes: a hipoglicemia e a cetoacidose. Na vigência de um destes eventos, que são prevenidas respectivamente pelo uso de glicose e insulina, procedimentos cirúrgicos eletivos devem ser suspensos. A avaliação e conduta pré-operatória vai depender se o diabético é tipo I, podendo desenvolver cetoacidose, ou tipo II, com baixo risco para esta complicação. Ambos os tipos, porém, com possibilidade de apresentarem hipoglicemia, em função do uso de insulina exógena e/ou agentes hipoglicemiantes orais. O jejum prolongado necessário para uma cirurgia eletiva, aumenta mais ainda o risco desta complicação. Por isto, cirurgia no paciente diabético eletivo deve ser realizada preferencialmente pela manhã¹. De fato, a morbidade destes pacientes é menor, quando operados no período matutino. É fundamental um bom controle glicêmico nos diabéticos. Este, reduz a gliconeogênese, promove síntese protéica e uma melhor cicatrização das feridas. No diabetes é necessário investigar clínica e laboratorialmente a presen-

ça de doença coronariana, hipertensão, doença vascular cerebral, disfunções renais, neuropatias periféricas e do SNA. Deve-se lembrar da necessidade de se fazer diagnóstico diferencial entre um quadro de abdome agudo (apendicite por exemplo) e cetoacidose, uma vez que esta pode simular uma urgência abdominal. Contudo, cetoacidose é uma complicação do diabético e está associada a náuseas e vômitos, que antecedem o início da dor abdominal.

A glicose, ao penetrar na célula pela ação da insulina, leva consigo o íon potássio e hipocalcemia pode advir no DMID. Considerar a necessidade de medir a potassemia pré-operatória destes doentes, bem como a suplementação deste íon, quando necessária.

Diversas são as condutas implementadas no sentido de levar o diabético para cirurgia o mais compensado possível do ponto de vista glicêmico. Assim, faz-se necessário relembrar sobre a resposta endócrino-metabólica ao estresse anestésico-cirúrgico. Nesta situação, os hormônios antagonísticos a insulina (glucagon, cortisol, hormônio do crescimento e catecolaminas) elevam-se na corrente sangüínea e a insulina diminui, o que faz elevar a glicemia. No diabetes esta resposta é mais intensa e a glicemia eleva-se ainda mais. De acordo com a proporção do estresse, estas alterações estarão presentes em maior ou menor intensidade. Desta forma, cirurgias de pequeno porte promovem pouco estresse e alterações, ao passo que cirurgias de grande porte, de longa duração e sob anestesia geral, associadas a infecção e dor pós-operatória, promovem intenso estresse, com marcada resposta endócrino-metabólica. Em outras palavras, o estresse anestésico-cirúrgico aumenta a necessidade de insulina, que comumente deve ser administrada no pré-operatório do diabético²⁶.

Habitualmente o paciente diabético é admitido para cirurgia em uso de insulina ou de hipoglicemiantes orais, ou controlado apenas com dieta. Naqueles controlados com insulina regular e dieta o manuseio da glicemia torna-se mais previsível e de fácil controle. A conduta pré e per-operatória no diabético cirúrgico é estabelecida em função do tipo de diabetes, do modo pelo qual ele é controlado e da extensão do trauma anestésico-cirúrgico (porte da cirurgia) a que o paciente será submetido. O diabético bem avaliado e controlado, e que se submeterá a uma cirurgia de pequeno porte, pode ser internado na véspera de sua operação. Para melhor avaliação e controle per-operatório, faz-se necessário internar o diabético cirúrgico 24-72 horas antes do procedimento, nas seguintes situações: a) pacientes com complicações ou antecedentes de cetoacidose, b) com glicemias difíceis de controlar, c) que se submeterão a cirurgias de grande porte, sob anestesia geral e d) que podem ter retardados o retorno as suas dietas. Desta forma, de maneira mais detalhada avalia-se o paciente e sua terapêutica, que em mui-

tos casos deve ser substituída para um melhor controle da glicemia. Assim, troca-se o agente oral ou insulina de longa ação por insulina regular. Contudo, esta troca não é sempre obrigatória. Existem casos em que o paciente pode continuar com seu esquema habitual, podendo inclusive tomar seu agente hipoglicemiante oral na manhã da cirurgia, especialmente se for de curta ação²⁷. Deve-se lembrar, no entanto, que alguns destes agentes podem produzir hipoglicemia por um período de 36 a 72 horas (clorpropamida).

Para se evitar distúrbios metabólicos graves, pacientes eletivos devem ser liberados para cirurgia com glicemia de 120 a 180 mg.dl⁻¹ (6,7 a 10 mmol.l⁻¹)^{28,29}. Vários bons esquemas têm sido propostos para conduzir e equilibrar o diabético cirúrgico, durante seu per e pós-operatório. A administração de doses suplementares de insulina na manhã da cirurgia tem sido questionada²⁵. De fato, pacientes que receberam doses parciais de insulina, antes da indução da anestesia, tiveram um pior controle da glicemia per-operatória, quando comparados com aqueles que receberam glicose ou insulina regular, de acordo com a determinação per-operatória da glicemia (Fig.1). Um protocolo muito utilizado e eficiente^{19,30,31} para o DMID é o proposto por Alberti e Ammon. Existem pequenas diferenças entre eles, mas o fundamento básico de ambos consiste na monitorização contínua da glicemia e administração per-operatória contínua de glicose, insulina e potássio (GIK)^{32,33} - Glicose = 5-10 g.h⁻¹, Insulina = 1-2 UI.h⁻¹ e Potássio = 2,5 - 5 mEq.h⁻¹. O uso do íon K⁺ é suprimido nas hiperpotassemias. A administração per-operatória de insulina em bolo é tão eficaz quanto a administrada continuamente^{34,35}. Por isto, uma aceitável e simples conduta pré e per-operatória, perfeitamente exequível, consiste em²⁵: a) não administrar insulina suplementar pré-operatoriamente, b) administrar glicose por via venosa e continuamente (profilaxia da hipoglicemia), c) medir a glicemia periodicamente no per-operatório e baseado nos valores obtidos, aumentar a velocidade de infusão de glicose ou administrar insulina (profilaxia da cetoacidose), para manter glicemia entre 100 e 250 mg.dl⁻¹ (Quadro I). Manter este esquema até a retomada da alimentação pelo paciente, após a cirurgia. Não se incluem neste regime pós-operatório pacientes que terão suas dietas suplementadas (enteral/parenteral) por vários dias. Podem se beneficiar desta proposta: 1) os DMID que devem estar sendo controlados, em regime pré-operatório, com insulina regular (substituir a NPH ou de longa ação)^{29,36}, 2) os DMNID em uso de agentes orais, que se submeterão a cirurgia de grande porte. Nestes casos o controle pré-operatório deve ser feito com insulina regular, que substituirá o agente oral³⁷, 3) os DMNID em uso de agente oral, que se submeterão a cirurgia de pequeno porte. O controle pré-operatório destes pacientes pode continuar sendo feito com agente oral²⁷, de acordo com a rotina terapêuti-

ca de cada paciente. Os pacientes DMNID compensados com atividade física e dieta devem ser conduzidos como se não fossem diabéticos. Contudo devem ter monitoradas suas glicemias per-operatórias³⁸. A administração de glicose inicia-se no momento da indução anestésica, se o procedimento for de manhã, ou logo no início da manhã, se for a tarde. Deve-se dosar e corrigir, quando necessário, a potassemia pós-operatória dos pacientes tratados com insulina e glicose. Se na hidratação per-operatória utiliza-se Ringer com lactato (o lactato se converte em glicose, por gliconeogênese), somar a formação de glicose resultante (2 g de glicose por litro de RL)³⁸ ao valor da glicose administrada.

A estimativa da glicemia per-operatória pela glicosúria deve ser abandonada, porque: a) a cateterização vesical, especialmente no diabético, é potencialmente uma porta de entrada para infecção, b) é freqüente observar no diabetes tipo I um baixo limiar renal de excreção de glicose, que aparecerá precocemente na urina. Nestes casos a *hiperglicemia*, se tratada, pode provocar hipoglicemia, c) por outro lado, no diabetes tipo II é freqüente um elevado limiar renal de excreção de glicose, que somente mais tarde aparecerá na urina. Assim pensa-se em um quadro de relativa compensação glicêmica. Contudo, pode se tratar de um quadro de hiperglicemia grave que, se não tratada, pode ocorrer cetoacidose e d) a medida da concentração sanguínea de glicose é atualmente realizada com extrema facilidade, precisão, rapidez e baixo custo.

A escolha de agentes anestésicos para a indução e manutenção da anestesia é de pouca importância, no que diz respeito ao controle glicêmico. Os efeitos dos anestésicos, na liberação de insulina e na concentração sanguínea de glicose, são variáveis e sem significância clínica. Todavia, cumpre-se lembrar que a precisa intervenção do anestesiológico é fundamental no combate ao estresse anestésico-cirúrgico. É possível diminuir respostas neurovegetativas (uma maior atividade do SNA simpático aumenta a necessidade de insulina)³⁹ e inibir o eixo hipotálamo-hipofisário (menor ação dos hormônios envolvidos) através de medicação pré-anestésica satisfatória, de indução e manutenção da anestesia com doses adequadas (que não permitam a superficialização) de agentes anestésicos, associadas ao controle da dor pós-operatória. Tais medidas implementadas amenizarão desarranjos metabólicos nos diabéticos. É importante ressaltar que, se depois de uma anestesia geral em diabéticos ocorrer um quadro de prolongado despertar da anestesia, faz-se necessário pensar em hipoglicemia. Tem-se imputado ao bloqueio anestésico peridural uma menor resposta endócrino-metabólica ao estresse anestésico-cirúrgico, inclusive em relação a tolerância a glicose e liberação de insulina. Contudo, nos diabéticos, estes benefícios não foram confirmados⁴⁰.

A administração de insulina regular é indicada no período per-operatório, quando a glicemia encontra-se acima de 250 mg.dl⁻¹ ou corpos cetônicos são encontrados no sangue. A via de administração deste hormônio é controversa. A subcutânea não é rápida o suficiente para abaixar altas glicemias (acima de 250 mg.dl⁻¹). Adicioná-lo a cristaloídes, cujos recipientes são de plásticos ou vidros, promove absorção e perda de pequena quantidade deste hormônio, que podem ser ignoradas na grande maioria das situações clínicas⁴¹. A adição de 1 ml de albumina humana para cada litro de fluido diminuirá esta absorção. Habitualmente, entretanto, não se faz necessária. Uma alternativa razoável é injetar de 5 a 10 unidades de insulina regular ao paciente diretamente pelo cateter venoso instalado e 30 a 45 minutos depois determinar a glicemia. O conhecimento profundo do diabetes mellitus pelo anestesiológico, e sua participação juntamente com o clínico e o cirurgião na escolha da melhor proposta para conduzir pré e peri-operatoriamente o diabético cirúrgico é fundamental para o sucesso do procedimento. O quadro II apresenta um algoritmo para o manuseio pré e per-operatório do paciente diabético.

Quadro I - Recomendações para o Manuseio Per-Operatório do Diabetes Mellitus²⁵

1. Não complementar arbitrariamente insulina no pré-operatório.
2. Iniciar infusão de glicose (5-7 g.h⁻¹) no pré-operatório.
3. Medir a glicemia antes da indução da anestesia e a cada 1-2 horas durante a cirurgia e no pós-operatório imediato.
4. Administrar 5-10 unidades de insulina por via venosa se a glicemia estiver maior que 250 mg.dl⁻¹.
5. Aumentar a velocidade de infusão de glicose se a glicemia estiver menor que 100 mg.dl⁻¹.

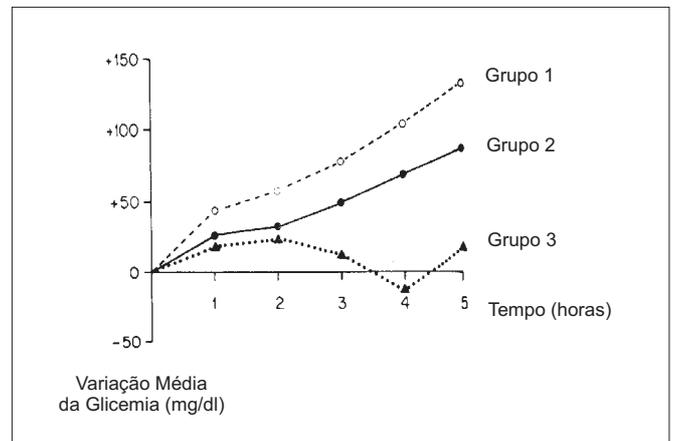
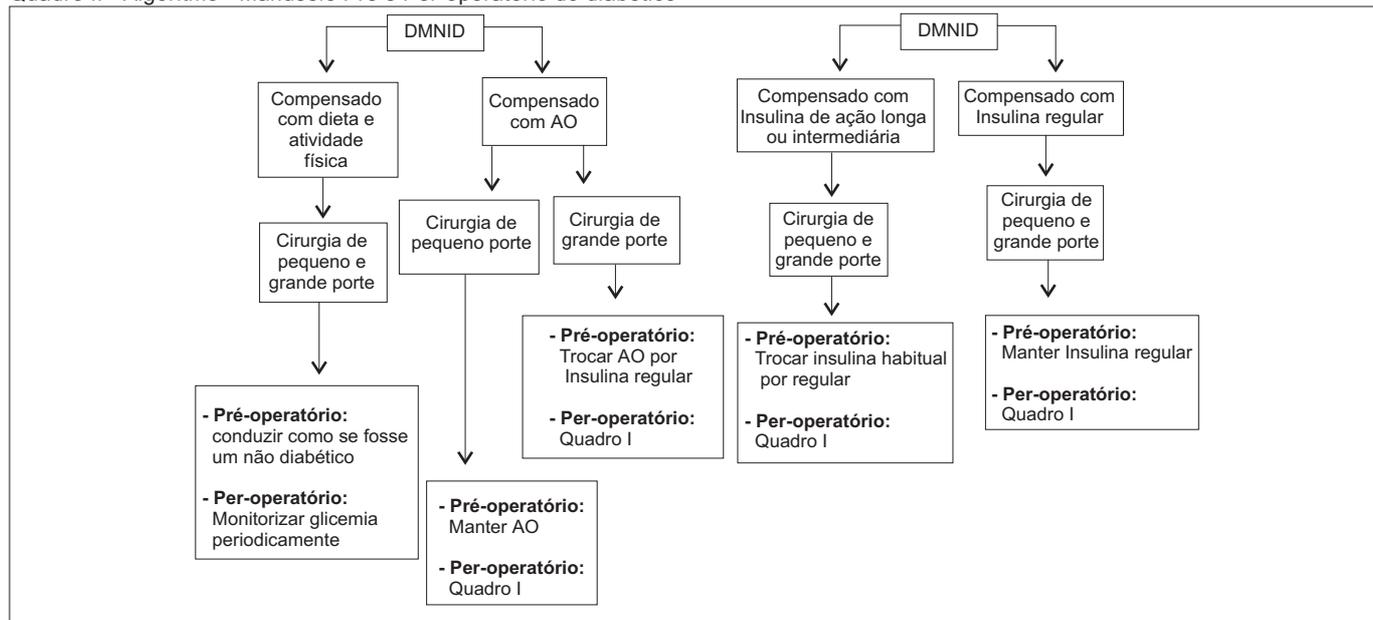


Figura 1 - Foram determinadas variações na glicemia de pacientes adultos insulino-dependentes, durante per-operatórios. Grupo 1 - pacientes, que nos pré-operatórios não receberam nem insulina, nem glicose. Grupo 2 - pacientes que receberam de ¼ a ½ de suas doses habituais de insulina, às 7:00 h, nas manhãs das cirurgias. Ao mesmo tempo, iniciou-se a infusão de solução de glicose (6,25 g de glicose.h⁻¹). Grupo 3 - pacientes que não receberam, pré-operatoriamente, nem insulina nem glicose, mas receberam insulina regular na indução da anestesia ou no per-operatório, quando a glicemia ultrapassava 200 mg.dl⁻¹²⁵.

Quadro II - Algoritmo - Manuseio Pré e Per-operatório do diabético



REFERÊNCIAS

01. Stoelting RK, Diedorf SF, McCammon RL - Anesthesia and Co-Existing Disease. 2nd Ed, New York, Churchill Livingstone, 1988;517-525.
02. Wyngaarden JB, Smith LHJ - Cecil Tratado de Medicina Interna. 16^a Ed, Rio de Janeiro, Interamericana, 1984;1067- 1086 .
03. Pupo AA - Diabetes mellitus, em: Marcondes M, Sustovich DR, Ramos OL - Clínica Médica: Propedêutica e Fisiopatologia. 3^a Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1984;543-549 .
04. Chacra AR - Diabetes Mellitus, em: Prado FC, Ramos JA, Valle JR - Atualização terapêutica. 18^a Ed, São Paulo, Artes Médicas, 1997; 511-521.
05. National Diabetes Data Group, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other Categories of Glucose Intolerance. Diabetes, 1979; 28:1039.
06. Eisenbarth GS - Type I diabetes mellitus- A chronic autoimmune disease. N Engl J Med, 1986; 314: 1360-1368.
07. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V - Patologia Estrutural e Funcional. 3^a Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1986; 943-944.
08. Archer JA, Garden P, Roth J - Defect in insulin binding receptors in obese man: Amelioration with caloric restriction. J Clin Invest, 1975;55: 166-174.
09. Guyton AC - Tratado de Fisiologia Médica. 6^a Ed, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1986; 730-747.
10. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A et al - Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. Diabetologia, 1997;40:749-757.
11. Willians RH - Textbook of Endocrinology. 6th Ed, Filadelfia, Igaku-Shoin, 1981;780-781.
12. Maser RE, Butler MA, DeCherney GS - Use of arterial blood with bedside glucose reflectance meters in an intensive care unit: are they accurate? Crit Care Med, 1984;22:595-599.
13. Jovanovic L, Peterson CM - The clinical utility of glycosylated hemoglobin. Am J Med, 1981; 70:331-338.
14. Shen SW, Bressler R - Clinical pharmacology of oral antidiabetic agents. N Engl J Med, 1977;296:789-793.
15. UGDP hypoglycemic agents. Diabetes, 1970;19:747-788.
16. Borland LM, Cook DR - Anesthesia for organ transplantation. Chicago, em: Stoelting RK, Barash PG, Galahger TJ - Advances in Anesthesia. Year Book Medical Publishers, 1986;1-6.
17. Mordes D, Kreutner K, Metzger W et al - Dangers of intravenous ritodrine in diabetic patients. JAMA, 1982;248:973-975.
18. Page MM, Alberti KGMM, Greenwood R et al - Treatment of diabetic coma with continuous low dose infusion of insulin. Br Med J, 1974;2: 687-690.
19. Husband DJ, Thai AC, Alberti KG - Management of diabetes during surgery with glucose-insulin-potassium infusion. Diabet Med, 1986;3: 69-74.
20. Ewing DJ - Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. Clin Sci Mol Med, 1978;55: 321-327.
21. Lloyd-Mostyn RH, Watkins PJ - Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy. Br Med J, 1975;3:15-17.
22. Ciccarelli LL, Ford CM, Tsueda K - Autonomic neuropathy in a diabetic patient with renal failure. Anesthesiology, 1986;64: 283-287.
23. Page MM, Watkins PJ - Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. Lancet, 1978;1:14-16.
24. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF - The natural history of diabetic autonomic neuropathy. Q J Med, 1980;49:95-108.
25. Walts LF, Miller J, Davidson MB et al - Perioperative management of diabetes mellitus. Anesthesiology, 1981;55:104-109.
26. Shuman CR - Surgery in the diabetic patient. Compr Ther, 1982;8:38-45.
27. Peters A, Kerner W - Perioperative management of the diabetic patient. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1995;103:213-218.
28. Gavin LA - Perioperative management of the diabetic patient. Endocrinol Metab Clin North Am, 1992;21:457-475.
29. Brussel T - Anesthesia and diabetes mellitus. Anaesthetist, 1994;43: 333-346.
30. Ghirlanda G, Citterio F - Perioperative treatment of the diabetic patient. Rays, 1997;22:591-594.
31. Thai AC, Husband DJ, Gill GV et al - Management of diabetes during surgery. A retrospective study of 112 cases. Diabete Metab, 1984;10:65-70.
32. Alberti KGMM, Phil D - Diabetes and surgery. Anesthesiology, 1991; 74:209-211.
33. Ammon JR - Perioperative management of the diabetic patient, em: ASA Refreshes Courses. Pittsburgh, 1992;20:1-15.
34. Raucoules-Aime M, Ichai C, Roussel LJ et al - Comparison of two methods of i.v. insulin administration in the diabetic patient during the perioperative period. Br J Anaesth, 1994;72:5-10.
35. Raucoules-Aime M, Labib Y, Levraut J et al - Use i.v. insulin in well-controlled non-insulin-dependent diabetics undergoing major surgery. Br J Anaesth, 1996;76:198-202.
36. Braz JRC, Castiglia YMM, Vane LA - Anestesia para disfunções endócrinas, em: Eugesse Cremonesi - Temas de Anestesiologia. 1^a Ed, São Paulo, Sarvier, 1987; 284-285.
37. Hugo JM, Ockert DB - Routine peri-operative management of the diabetic patient. S Afr J Surg, 1992;30:85-89.
38. Tonelli D, Canga JC, Toldo A - Diabetes mellitus, em: Atualização em Anestesiologia - SAESP. 3^a Ed, São Paulo, Editora Atheneu, 1996; 401-417.
39. Raucoules-Aime M, Roussel LJ, Rossi D et al - Effect of severity of surgery on metabolic control and insulin requirements in insulin - dependent diabetic patients. Br J Anaesth, 1995; 74: 231- 233.
40. Houghton A, Hickey JB, Ross AS et al - Glucose tolerance during anaesthesia and surgery: Comparison of general and extradural anaesthesia. Br J Anaesth, 1978;50:495-499.
41. Suess V, Froesch ER - The Therapy of diabetic coma: quantitative value of insulin loss on the infusion instruments. Schweiz Med Wochenschr, 1975;11:1315-1318.