



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

JOANA TERESA BOTELHO VASCONCELOS RAPOSO

LESÕES CUTÂNEAS NA DIABETES MELLITUS

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA MARTINS GONÇALO**

FEVEREIRO 2016

AGRADECIMENTOS

Gostaria de deixar aqui o meu agradecimento a todos aqueles que tornaram este trabalho possível.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à Professora Doutora Margarida Gonçalo pelo apoio, disponibilidade e pela rigorosa orientação no desenvolvimento do presente Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina. Agradeço igualmente todo o conhecimento e motivação transmitida.

Em segundo lugar gostaria de agradecer à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra por me ter dado esta oportunidade em realizar o Mestrado Integrado em Medicina, que se tornará, espero eu, algo de importante para o meu futuro profissional.

Por fim, e com muito carinho, agradeço à minha família e amigos que sempre me apoiaram ao longo da minha vida.

ÍNDICE

RESUMO	5
ABSTRACT	7
ABREVIATURAS	9
INTRODUÇÃO	10
OBJECTIVOS E MÉTODOS	14
MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS VASCULARES E NEUROPÁTICAS DA DIABETES MELLITUS	15
A. MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS SECUNDÁRIAS A LESÃO VASCULAR	15
B. MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS NEUROPÁTICAS	19
PÉ DIABÉTICO	24
INFEÇÕES CUTÂNEAS NA DIABETES MELLITUS	33
A. INFEÇÕES BACTERIANAS	33
B. INFEÇÕES FÚNGICAS	36
MARCADORES CUTÂNEOS DA DIABETES MELLITUS	38
A. NECROBIOSE LIPOÍDICA DIABETICORUM	38
B. GRANULOMA ANULAR GENERALIZADO	42
C. ACANTOSE NIGRICANTE	45
D. BOLHA DO DIABÉTICO	49
E. DERMOPATIA DIABÉTICA	52
F. ESCLEREDEMA DIABETICORUM	55
G. DERMATOSE PERFURANTE ADQUIRIDA	57

OUTROS MARCADORES CUTÂNEOS NÃO ESPECÍFICOS ASSOCIADOS À

DIABETES MELLITUS **59**

CONCLUSÃO **62**

BIBLIOGRAFIA **64**

RESUMO

A Diabetes Mellitus é uma endocrinopatia crônica de etiologia múltipla, que tem vindo a registar um aumento da sua prevalência a nível mundial, e que se caracteriza por alterações metabólicas que envolvem defeitos da secreção e/ou ação da insulina. A pele é um dos órgãos frequentemente atingidos por esta doença, sendo importante causa de morbidade e mortalidade.

Pretende-se com o presente estudo realizar uma revisão das dermatoses mais frequentemente encontradas na Diabetes Mellitus, sua fisiopatologia, métodos de diagnóstico e tratamento.

As alterações micro e macrovasculares da diabetes encontram-se associadas à diminuição do suprimento sanguíneo e conseqüente aporte nutricional para a pele, que adquire um aspeto atrófico, seco e sem pêlos, a par de uma diminuição da capacidade de cicatrização de lesões e aumento da frequência e recorrência de infeções cutâneas.

A neuropatia periférica é a complicação mais comum da diabetes à qual se associam sinais de disfunção motora, sensitiva e autonómica e, tal como as manifestações vasculares, constituem um importante fator de risco para o desenvolvimento de úlceras cutâneas, sobretudo em locais de pressão. Relativamente ao pé diabético a história clínica e o exame físico são essenciais na pesquisa de lesões pré-ulcerativas, permitem estratificar o risco lesional e determinar qual o tipo de intervenção terapêutica a pôr em prática.

A hiperglicemia e a deficiência de insulina alteram a imunidade celular, originando uma aumento da suscetibilidade a infeções fúngicas e bacterianas, sendo o tratamento dependente da identificação do microrganismo, da parte do corpo afetada, da severidade da infeção e do sistema imune do doente. Os marcadores cutâneos da diabetes apresentam

padrões clínicos muito diversificados, sendo o diagnóstico e tratamento realizados de acordo com a alteração cutânea apresentada pelo doente.

As inúmeras manifestações cutâneas da diabetes variam em termos de prevalência, severidade e resposta ao controlo da diabetes e algumas correspondem ao primeiro sinal de um distúrbio metabólico causado por uma diabetes ainda não diagnosticada. Como tal, o reconhecimento dos marcadores cutâneos desta endocrinopatia permite um diagnóstico e tratamento mais precoces, um atraso na progressão desta patologia e consequentemente uma melhoria do respetivo prognóstico e da qualidade de vida dos doentes.

Palavras – Chaves:

Diabetes Mellitus; Manifestações Cutâneas; Vasculopatia; Neuropatia Periférica; Pé Diabético; Infecções Cutâneas; Lesões Específicas.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a chronic endocrine disease with multiple etiologies whose prevalence has been increasing in the world. It is characterized by defects in secretion and/or action of insulin. The skin is often affected by diabetes being a significant cause of morbidity and mortality.

The aim of this study is to conduct a review of the clinical skin patterns more often found in Diabetes Mellitus, its pathophysiology, diagnostic methods and treatment.

Macro and microvascular manifestations of diabetes are associated with decreased blood supply and subsequent deficient nutritional support for the skin, which acquires an atrophic and dry aspect, together with a decrease in wound healing and increase in frequency and recurrence of skin infections. Peripheral neuropathy, the most common complication of diabetes, is associated with signs of motor, sensory and autonomic dysfunction and, in association with vascular manifestations, are an important risk factor for the development of ulcers. Relatively to diabetic foot, the clinical history and physical examination are essential in the detection of pre-ulcerative lesions, to stratify the lesional risk and determine what type of therapeutic intervention is most adequate.

Hyperglycemia and insulin deficiency alters cellular immunity, yielding an increased susceptibility to fungal and bacterial infections. Their treatment depends on the identification of the microorganism, affected body part, severity of the infection and the patient's immune system.

Other skin markers of diabetes are very diverse and the diagnosis and treatment are performed according to the skin disorder presented by the patient.

The variety of cutaneous manifestations of diabetes differ in terms of prevalence, severity and response to diabetic control, and some of them correspond to the first sign of this

metabolic disorder. As such, the recognition of these skin markers allows earlier diagnosis and treatment, delay in diabetes progression and, consequently, an improved prognosis.

Key Words:

Diabetes Mellitus; Cutaneous Manifestations; Vasculopathy; Peripheral Neuropathy; Diabetic Foot; Skin Infections; Specific Lesions.

ABREVIATURAS

ABI – Ankle – Brachial Index (Índice de Pressão Tornozelo-Braço Bilateral)

AGEs – Advanced Glycation End Products (Produtos Finais da Glicosilação Avançada)

AN – Acantose Nigricante

DD – Dermopatia Diabética

DM – Diabetes Mellitus

DPA – Dermatose Perfurante Adquirida

DSA – Digital Subtraction Angiography (Angiografia de Subtração Digital)

DVP – Doença Vascular Periférica

ED – Escleroedema Diabeticorum

GA – Granuloma Anular

KOH – Hidróxido de Potássio

NL – Necrobiose Lipoídica

NLD – Necrobiose Lipoídica Diabeticorum

NO – Óxido Nítrico

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

PUVA – Psoraleno com Ultravioleta A

RM – Ressonância Magnética

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TC – Tomografia Computorizada

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma endocrinopatia crónica e sistémica que se caracteriza por alterações metabólicas que envolvem defeitos parciais ou totais da secreção e/ou ação da insulina, condicionando alterações significativas no metabolismo da glicose, lípidos e proteínas^[3, 7, 8].

Estima-se que a prevalência mundial da DM seja de, aproximadamente, 350 milhões e prevê-se um aumento para o dobro em 2050^[6, 9]. Apesar de se tratar de uma doença frequente em todo o mundo é mais comumente encontrada nos países desenvolvidos^[7]. É expectável que homens e mulheres diagnosticados com DM por volta dos 40 anos de idade tenham uma esperança média de vida inferior em cerca de 12 a 14 anos, respetivamente^[3].

Em Portugal, em 2009 a prevalência da diabetes reportada pelos próprios doentes com idade média de 50 anos, foi de 8.6% em mulheres e 9.4% em homens, e em geral a proporção de indivíduos com hiperglicemia tem vindo a registar um aumento nas últimas duas décadas em ambos os sexos, especialmente no sexo masculino, e a aumentar com a idade. Este aumento na prevalência da diabetes e hiperglicemia em Portugal requer a implementação de medidas estratégicas na redução do peso corporal, cuidados alimentares e promoção da prática de exercício físico regular com o intuito de atrasar a progressão da DM tipo II^[10].

A DM classifica-se essencialmente em duas formas, a DM tipo I e tipo II, no entanto é também de considerar a diabetes gestacional, a diabetes associada a fármacos, a doenças genéticas, a outras endocrinopatias ou doenças pancreáticas exócrinas^[7].

Na DM tipo I, a hiperglicemia ocorre como resultado de uma gradual destruição das células β pancreáticas dos ilhéus de Langerhans por mecanismos auto-imunes, sendo a insulina exógena essencial para sobrevivência destes doentes^[3, 7, 8].

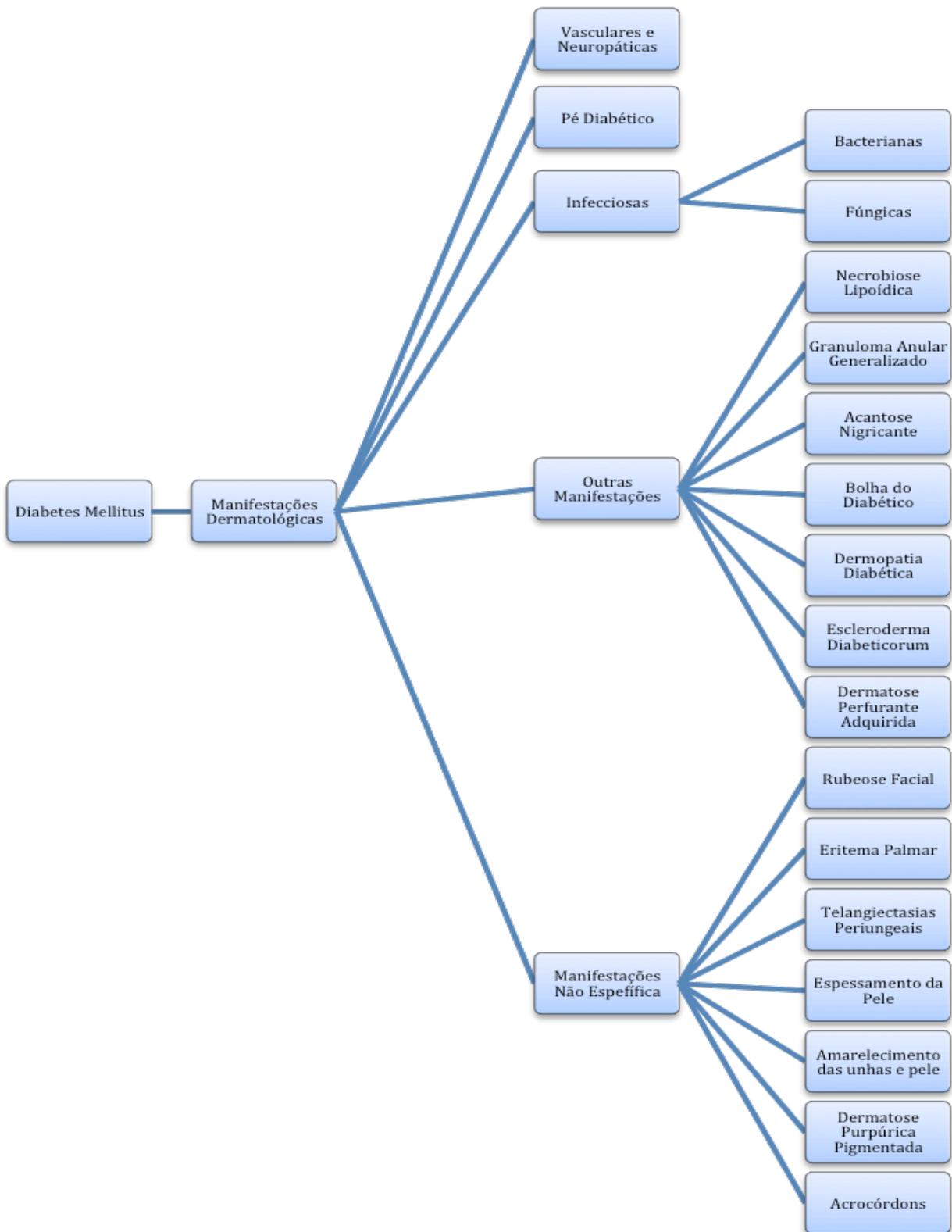
A DM tipo II, a forma mais frequente correspondendo a 85% dos casos, caracteriza-se por um aumento da resistência periférica à insulina a par de uma hipersecreção compensatória de insulina pelos ilhéus pancreáticos que precede o declínio progressivo da função secretória dos mesmos ilhéus^[3, 7]. No entanto, considera-se que a diminuição da secreção de insulina é o evento mais tardio responsável pela hiperglicemia^[7]. Na DM tipo II existe uma importante predisposição genética a par de uma forte associação à obesidade^[3, 8].

Na DM muitos mecanismos imunomoduladores encontram-se alterados, a hiperglicemia e cetoacidose diminuem a quimiotaxia, fagocitose e ação bactericida dos glóbulos brancos, o que se traduz numa redução dos mecanismos de defesa face às infeções^[3, 8].

O diagnóstico de DM é confirmado por um dos quatro critérios seguintes: sintomas (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso) e um valor de glicose superior a 200mg/dL; um valor de HbA_{1c} superior a 6.5%; um valor de glicemia em jejum superior a 126mg/dL determinada em duas diferentes ocasiões ou ainda por um valor de glicose superior a 200mg/dL duas horas após a ingestão de 75g de glicose via oral^[11, 12].

As complicações da diabetes resultam de fatores metabólicos, hormonais, ambientais e genéticos que se manifestam a nível de vários sistemas. De acordo com alguns estudos, aproximadamente um terço dos diabéticos experienciam pelo menos uma complicação dermatológica^[5]. Algumas dermatoses resultam diretamente de alterações metabólicas como a hiperglicemia e hiperlipidemia, outras do dano progressivo do sistema vascular, neurológico e imune^[3]. As inúmeras manifestações cutâneas da diabetes variam entre si em termos de prevalência, resposta ao tratamento e severidade, desde lesões inócuas até lesões que podem pôr em causa a sobrevivência do doente^[6]. As complicações da DM que afetam diretamente a pele envolvem a microvasculatura, a matriz dérmica extravascular, a junção dermoepidérmica, a epiderme, os folículos pilosos, as glândulas sudoríparas e a hipoderme^[8].

Com o advento de uma epidemia de obesidade e diabetes, torna-se essencial uma abordagem multidisciplinar no cuidado dessa população com intervenção de inúmeras especialidades médicas, incluindo dermatologistas e endocrinologistas^[2, 5].



Esquema 1 - Principais manifestações dermatológicas da Diabetes Mellitus

OBJECTIVOS

Revisão da literatura científica sobre lesões cutâneas em doentes diabéticos, com destaque para a abordagem da epidemiologia, fisiopatologia, clínica e terapêutica das principais manifestações dermatológicas vasculares e neuropáticas da diabetes, do pé diabético, das infeções cutâneas bacterianas e/ou fúngicas às quais os doentes estão mais predispostos, bem como de outros marcadores cutâneos que se encontram muitas vezes associados a esta patologia.

MÉTODOS

Materiais e procedimentos

Artigos científicos referenciados na PubMed, MEDLINE, ClinicalKey e/ou existentes na Biblioteca Central do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (C.H.U.C.), com preferência sobre artigos publicados nos últimos 10 anos. A seleção baseou-se, fundamentalmente, numa primeira fase na leitura dos “abstract” dos vários artigos científicos originais e/ou de revisão, de forma a avaliar se os mesmos abordavam a temática em estudo e posteriormente na leitura integral dos artigos anteriormente selecionados.

Pesquisa bibliográfica em livros de texto da Biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Recolha de imagens no serviço de Dermatologia dos C.H.U.C.

Análise da Informação

A análise da informação levantada foi feita de acordo com os objetivos para cada uma das manifestações dermatológicas estudadas.

MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS VASCULARES E NEUROPÁTICAS DA DIABETES MELLITUS

a. Manifestações Dermatológicas Secundárias a lesão vascular

A diabetes é causa de patologia nos vasos de grande e médio calibre, podendo estar na origem do desenvolvimento de aterosclerose e doença vascular periférica (DVP) ^[6, 13]. As alterações dos microvasos podem alterar a perfusão dos grandes vasos e dos órgãos particularmente dependentes do seu abastecimento, nomeadamente a retina, rins, sistema nervoso periférico e ainda outros órgãos como a pele ^[5, 8, 13].

A doença vascular periférica apresenta uma prevalência mundial estimada de 10% na população geral, sendo a isquémia dos membros a sua manifestação mais severa. A prevalência da DVP na diabetes é difícil de determinar, visto que os sintomas e achados objetivos não são típicos de cada uma das doenças isoladamente, sendo que alguns doentes podem ser assintomáticos e outros podem referir dor com um padrão atípico devido à neuropatia que por vezes se sobrepõe ^[11]. Há dados, contudo, que apontam que o risco de desenvolvimento da DVP é o dobro na diabetes, estimando-se que o aumento de 1% da HbA_{1c} se associe a um aumento de 26% do risco de DVP ^[9, 11, 14]. Doentes com DVP e DM são mais propensos a progredir para estadios mais severos de forma mais rápida e estão sujeitos a maior mortalidade a longo prazo. Nomeadamente, os diabéticos têm 5 a 10 vezes maior probabilidade de progredir para uma situação que necessita de amputação comparativamente aos não diabéticos.

Na DM tipo II, tanto a angiogénese como a microangiopatia estão aumentadas e podem contribuir para uma progressão mais rápida da aterosclerose e desenvolvimento de uma placa vulnerável ^[13]. Na realidade, estas duas alterações podem estar interligadas, na

medida em que a doença microvascular promove a aterosclerose causando hipóxia e alterações nos *vasa vasorum*^[13].

Relativamente à fisiopatologia, a DVP caracteriza-se pela presença de uma lesão inflamatória na parede do vaso, devido a uma disfunção das células endoteliais resultando em estenose e oclusão do vaso^[9, 11, 13]. Na DM a hiperglicemia bloqueia a sintetase do óxido nítrico (NO) e aumenta as espécies reativas de oxigênio, lesivas para a parede do vaso^[8, 11]. Devido à redução da biodisponibilidade de NO há menor vasodilatação, a inflamação é mal controlada, dá-se migração e proliferação das células musculares lisas dos vasos e ativação das plaquetas com progressão da lesão da parede arterial para estenose e oclusão^[11]. A resistência à insulina também origina um aumento dos níveis de ácidos gordos livres, podendo causar lesões oxidativas e ativação de vias pró-inflamatórias^[11, 13]. O aumento da PCR na diabetes está associado a um aumento da apoptose das células endoteliais, assim como das lesões vasculares através da estimulação da produção de fator tecidual, com consequente ativação da tromboplastina e da coagulação, de substâncias quimiotáticas e de adesão leucocitária e, ainda, por inibição da NO sintetase^[11, 13]. Na diabetes, a modificação estrutural microvascular mais consistente é o espessamento da membrana basal capilar, responsável por uma alteração da função dos vasos, que está na origem de outros problemas clínicos como a hipertensão, a reduzida capacidade de cicatrização e hipóxia dos tecidos^[8, 13, 15].

Os doentes apenas com DVP apresentam uma clínica típica de claudicação intermitente, localizada distalmente à área de estenose ou oclusão arterial^[11, 15]. A estenose das artérias ilíacas, femorais e tíbio-peroneais causam uma dor mais localizada à nádega, coxa, gêmeos e pé, respetivamente^[11]. Contrariamente a estes, os doentes com DM e DVP apresentam um quadro clínico mais atípico, a patologia vascular é mais severa e difusa, envolvendo mais frequentemente a artéria tibial e peronial e apresentam elevada prevalência de longas oclusões^[11, 15]. Esta situação, à partida, leva-nos a pensar que os níveis de dor são

superiores nestes doentes, no entanto devido à neuropatia periférica, que por vezes se sobrepõe, estes doentes podem ser assintomáticos. A formação de vasos colaterais também se encontra reduzida na diabetes tornando estes doentes mais suscetíveis a situações de isquémia aguda severa^[11]. No exame físico é essencial a determinação dos sinais vitais, verificar a eventual existência de uma pressão sanguínea assimétrica nos membros superiores e palpar os pulsos periféricos, no entanto é importante ter em atenção que em doentes com doença severa os pulsos não são muitas vezes palpáveis pelo que deverá ser realizada uma avaliação do fluxo por Doppler^[11, 15]. Outras alterações ao exame físico ocorrem a nível da pele e unhas^[11]. A diminuição do suprimento sanguíneo está associado a uma diminuição do aporte nutricional para a pele, que pode tornar-se atrofica, seca, brilhante e sem pêlos. As unhas tornam-se mais rígidas e quebradiças^[6, 11, 16]. Na isquémia arterial crónica outro achado a nível dos membros inferiores é a palidez com a elevação do membro e o rubor quando fica pendente, que ocorre devido a uma diminuição do reflexo arteriovenoso^[6, 11]. A temperatura da pele também deverá ser avaliada e comparada com a do membro oposto, sendo mais baixa nos casos em que a perfusão se encontra diminuída^[6, 11].

A doença dos grandes vasos no diabético contribui para uma diminuição da cicatrização de lesões, aumento da frequência e recorrência das infeções cutâneas e aumento do risco de formação e progressão de úlceras^[6, 8, 11]. As úlceras secundárias à isquémia são frequentemente localizadas às pontas dos dedos e espaços interdigitais, enquanto que as úlceras resultantes da neuropatia periférica são encontradas sobretudo a nível do calcanhar ou cabeça dos metatarsos^[11].

Relativamente ao diagnóstico, o primeiro exame a ser realizado é o índice de pressão tornozelo-braço bilateral (ABI), útil na avaliação da severidade da insuficiência arterial, no entanto na avaliação vascular em diabéticos é menos fiável e apesar de não ser muito fiável na medição da perfusão das extremidades inferiores, um ABI superior a 1.3 está associado a um

risco aumentado de evento cardiovascular^[11, 15]. O doppler é um meio de diagnóstico rápido, não invasivo, com bom custo-efetividade, que permite uma boa avaliação da circulação sanguínea e é útil no *follow-up* e vigilância após intervenções de revascularização^[11, 17]. De notar que as artérias tibiais são mais difíceis de aceder comparativamente aos vasos proximais, e é a este nível que a DVP predomina nos diabéticos^[11]. A tomografia computadorizada (TC) permite uma avaliação das paredes dos vasos (nomeadamente da presença de lesões arterioscleróticas, calcificações e trombos), sendo um meio auxiliar de diagnóstico com boa sensibilidade e especificidade. A ressonância magnética (RM) apresenta uma sensibilidade e especificidade superior a 94% na deteção de lesões hemodinâmicas a nível das artérias periféricas. A angiografia de subtração digital (DSA) permanece o *gold-standard* oferecendo a oportunidade de intervir^[11, 15].

As opções de tratamento incluem terapêutica médica, amputação, *bypass* cirúrgico e intervenção endovascular^[11]. A terapêutica médica deve ser sempre a primeira opção aplicada em doentes com claudicação e deve incluir um regime higieno-dietético, com exercício físico regular até o doente atingir o nível de claudicação (no mínimo 30 minutos por dia ou 4 vezes por semana) e cessação tabágica, a par de um controlo rigoroso da glicemia com o objetivo de manter a HbA_{1c} abaixo de 7.0%, a pressão sanguínea abaixo de 130/80mmHg e o colesterol-LDL com um valor inferior a 70mg/dL, e prescrição de agentes antiplaquetários, nomeadamente aspirina e clopidogrel^[11]. A terapêutica intensiva tem alguns efeitos benéficos nas complicações microvasculares após um longo período de *follow-up*, no entanto o risco de episódios de hipoglicemia também aumenta^[13, 18].

As indicações para uma intervenção cirúrgica e endovascular incluem uma claudicação que limite as atividades de vida diária do doente, dor em repouso e úlceras que não cicatrizem^[11]. A intervenção *gold-standard* é um *bypass* arterial com enxerto autólogo da veia safena ou, por vezes, enxerto de politetrafluoretileno que apresenta, contudo, uma

durabilidade inferior^[11, 15]. Os diabéticos apresentam mais tendência a registarem uma doença infra-poplíteia, sendo que nestes casos o *bypass* femoropoplíteo tem um papel essencial no restabelecimento de altas pressões dentro do vaso, apesar de por vezes a revascularização distal poder ser necessária^[11]. As indicações para a realização de uma terapêutica endovascular são essencialmente as mesmas do *bypass* cirúrgico, sendo a técnica escolhida em doentes com elevado risco cirúrgico, baixa esperança de vida, doentes com enxertos venosos autólogos inadequados, vasos com baixo fluxo ou com baixa probabilidade de conseguir boas anastomoses cirúrgicas^[11, 15]. O balão de angioplastia é a técnica mais simples e a mais frequentemente utilizada em primeira linha^[11].

b. Manifestações Dermatológicas Neuropáticas

A polineuropatia periférica é a complicação mais comum quer da DM tipo I, quer da tipo II, sendo que aproximadamente 25% dos diabéticos tipo I desenvolvem sintomas de neuropatia após um período de 7 anos. A diabetes é considerada a causa mais comum de neuropatia periférica em todo o mundo^[17, 19-22].

A polineuropatia é uma alteração dependente do comprimento das fibras nervosas periféricas, caracterizada por uma perda de sensibilidade dos axónios dos nervos periféricos das regiões mais distais para as mais proximais e por sua vez da função neural^[20]. A polineuropatia produz um largo espectro de condições envolvendo diferentes tipos de nervos e mecanismos patológicos, nomeadamente metabólico, isquémico, imunológico e compressivo. As formas de neuropatia podem ser classificadas conforme a sua distribuição anatómica, em proximal, distal, simétrico, assimétrico, focal, multifocal ou difuso, conforme o curso clínico em agudo, subagudo ou crónico, ou ainda em doloroso ou não doloroso, sensorial, motor ou autonómico^[21].

A forma mais frequente de neuropatia periférica é a polineuropatia sensitiva distal e simétrica (PSDS) que corresponde a 75% das polineuropatias diabéticas^[19, 21].

A PSDS desenvolve-se em resultado de uma hiperglicemia de longa duração, mas cerca de 20% dos diabéticos recém-diagnosticados apresentam evidência de neuropatia diabética^[21, 22]. A perda sensitiva em diabéticos com neuropatia periférica está geralmente restrita a uma “distribuição em meia”, não dolorosa^[21]. O envolvimento das fibras nervosas resulta em parestesias e perceção de que o pé se encontra dormente no conjunto de uma diminuição da perceção vibratória das extremidades distais, posição das articulações, sensação toque-pressão e reflexos dos tornozelos anormais^[21, 23]. Pelo contrário, podemos verificar sensações de picada, facada ou queimadura no caso de envolvimento das pequenas fibras nervosas que, em cerca de 20% dos diabéticos, causa dor neuropática persistente^[17, 21, 24].

Apesar de não completamente esclarecida acredita-se que a patogénese da neuropatia diabética é de origem multifatorial, envolvendo um complexo de interações entre o mau controlo glicémico com conseqüente aumento da produção de radicais livres de oxigénio, a duração da doença, o desgaste neuronal associado à idade e outros fatores como a pressão sanguínea, perfil lipídico e peso. Estas alterações promovem modificações estruturais como a desmielinização segmentar e a microangiopatia^[21].

Os doentes com neuropatia periférica manifestam sinais de disfunção motora, sensitiva e autonómica. Como a microcirculação é regulada pelo sistema nervoso autónomo, os doentes com alterações a este nível vão ter uma resposta de vasodilatação diminuída e conseqüentemente uma diminuição do fluxo sanguíneo tornando o membro vulnerável à isquémia local e com difícil cicatrização de feridas. A par destas alterações estes doentes têm um decréscimo na libertação de neuropéptidos, mediadores essenciais da angiogénese, da resposta imune celular e ainda, da resposta inflamatória normal^[25].

Nos estadios iniciais, o pé está frequentemente quente com boa circulação periférica. A sensação de adormecimento e dor pode estar presente previamente à perda de sensibilidade. A neuropatia pode resultar em bolhas e úlceras que se irão desenvolver sobre as áreas de pressão, geralmente na sequência de um trauma indolor^[16].

As manifestações neuropáticas da diabetes podem causar alterações cutâneas, nomeadamente hipohidrose ou anidrose que podem ocorrer como resultado da neuropatia autonómica^[6, 16]. Estas alterações cutâneas afetam normalmente as extremidades inferiores e podem desencadear uma xerose severa, assim como fissuras cutâneas que, por sua vez, podem constituir uma porta de entrada a alguns agentes patogénicos^[6, 16, 26]. Nestes doentes pode verificar-se a presença de calosidades, resultantes de um aumento da pressão na região plantar, o que reforça a importância de uma remoção de tecido hiperqueratósico com queratolíticos, em fases iniciais^[16].

A vasodilatação também pode ocorrer como resultado de uma neuropatia autonómica, que se manifesta através de um aumento da temperatura da pele e eritema. A perda de sensibilidade normalmente inicia-se pelas extremidades distais, especialmente pelos pés e dedos dos pés. Estes défices normalmente predis põem a lesões, que são especialmente perigosas em diabéticos com compromisso vascular e dificuldades de cicatrização. As úlceras crónicas do pé diabético normalmente resultam da combinação de várias das complicações da diabetes^[6].

Alguns doentes têm sintomas moderados localizados a um ou dois dedos, outros podem apresentar sintomas que envolvem ambas as pernas e se estendem para a parte superior dos membros^[19]. As extremidades nervosas mais suscetíveis à compressão ou ao trauma cumulativo, como os nervos mediano, ulnar, radial, fibular, plantar e femoral lateral superficial, estão frequentemente lesadas nos diabéticos^[21]. Em estadios mais avançados

podem verificar-se perturbações no sono, redução na capacidade de realizar atividades de vida diária e, conseqüentemente, baixa qualidade de vida.

Relativamente ao diagnóstico, a qualidade e severidade da dor devem ser determinadas usando uma escala adequada, para que a resposta ao tratamento possa ser avaliada. A RM mostra-se eficaz nos casos em que se verifica o envolvimento da espinhal medula em estadios iniciais da doença^[19]. O diagnóstico da neuropatia periférica sensorimotora crónica pode ser realizado com recurso ao NeuropenTM, que testa a sensibilidade ao toque/pressão, bem como a sensibilidade à dor^[24]. Na neuropatia diabética as grandes fibras são lesadas mais tardiamente do que as pequenas, o que significa que este teste só apresenta um resultado anormal em estadios tardios da doença^[23, 24]. O risco de úlceras nos pés em doentes diabéticos encontra-se relacionado com a lesão das grandes fibras nervosas. Na neuropatia periférica da diabetes o diagnóstico baseia-se na história clínica e exame físico do doente devido ao envolvimento que se regista a nível das pequenas fibras nervosas^[24]. A neuropatia das pequenas fibras pode não ser detetada através dos testes electrofisiológicos *standard*, sendo que o doente irá exibir força e reflexos sem alterações e uma electrofisiologia normal^[23]. O diagnóstico do envolvimento preferencial das pequenas fibras nervosas inclui uma biópsia do nervo, biópsia cutânea com medição intraepidérmica da densidade das fibras nervosas, microscopia confocal da camada córnea e resposta axonal nervosa reflexa^[21, 23].

O diagnóstico diferencial com síndrome das pernas inquietas deverá ser estabelecido, tendo em atenção que neste caso, os sintomas ocorrem particularmente em repouso antes de adormecer e associam-se a impulsos nervosos involuntários dos membros inferiores. Os sintomas podem ser aliviados por movimentos voluntários^[24].

As duas principais complicações da PSDS são as úlceras dos pés, que podem ter como consequência a amputação, e a neuropatia dolorosa, que se encontram associadas a elevadas taxas de morbilidade e mortalidade^[19-22]. A diabetes complicada encontra-se associada a um

aumento das infeções cirúrgicas após cirurgia do pé, tornozelo, coluna, artroplastia total e traumatologia ortopédica. No entanto, os diabéticos sem complicações não apresentam um risco cirúrgico muito mais elevado relativamente aos não diabéticos. A presença de neuropatia aumenta por si só o risco de infeções cirúrgicas, mesmo em indivíduos sem diabetes. Este aspeto pode ser explicado porque os doentes com neuropatia não aderem ao tratamento no pós-operatório, visto que a sua sensibilidade se encontra diminuída^[25].

Uma elevada proporção de diabéticos sofre de neuropatia periférica e infelizmente os tratamentos medicamentosos disponíveis são em grande parte sintomáticos e frequentemente ineficazes^[17, 19]. Os objetivos terapêuticos mais importantes são o controlo rigoroso da diabetes, sobretudo na DM tipo I, o alívio dos pontos de pressão e evitar ou reduzir a formação de calosidades^[16, 21, 22]. No que diz respeito à terapêutica farmacológica, os antidepressivos tricíclicos são usados como primeira linha, mas alguns doentes não obtêm resposta e/ou os efeitos secundários são frequentes^[19]. Os anticonvulsivantes como a gabapentina e a pregabalina são mais bem tolerados, sendo que este último se encontra aprovado para a dor neuropática periférica e central^[19, 24]. Outros fármacos que podem ser prescritos incluem a carbamazepina, anticonvulsivante ao qual está associado toxicidade hematológica e reações de hipersensibilidade, a duloxetina, opióides como o tramadol e a oxicodona, estabilizadores de membrana como a mexiletina e a lidocaína intravenosa^[19, 22].

As doses destes fármacos devem aumentar de forma progressiva e para neuropatias com dor de baixa intensidade deve iniciar-se o tratamento com analgésicos apesar da sua baixa eficácia. Nos casos em que a dor é mais intensa a terapêutica de primeira linha inclui a amitriptilina, ou em alternativa a clomipramina, a duloxetina, a gabapentina e a pregabalina^[24]. Todos estes fármacos apresentam uma eficácia semelhante, mas as dosagens devem ser aumentadas progressivamente de acordo com os efeitos colaterais e alívio da dor^[22, 24]. O fármaco escolhido é eficaz quando consegue um alívio de 30% da dor, sendo

substituído por outro quando tal não se verifica^[24]. Quando a dor é aliviada mas ainda apresenta uma intensidade significativa deve combinar-se com um fármaco de outra classe^[24]. Aos fármacos anteriormente referidos podem adicionar-se suplementos vitamínicos, como a vitamina B, ácido fólico e a tiamina. A descompressão cirúrgica também poderá ser uma opção terapêutica^[17].

Os efeitos colaterais levam os doentes a experimentar outros tratamentos alternativos como a acupuntura, psicoterapia, fototerapia de infravermelhos, terapia laser de baixa intensidade, terapias de campos eletromagnéticos e estimulação nervosa elétrica transcutânea e finalmente como último recurso, a implantação de um estimulador elétrico da espinhal medula^[19, 24].

PÉ DIABÉTICO

Apesar de 90% das úlceras serem de origem neuropática, 60% das úlceras do diabético apresentam também um componente vascular. As úlceras puramente isquémicas ocorrem em apenas 10% dos diabéticos. A incidência anual de úlceras do pé nestes doentes é de 2 a 5%, aproximadamente 15 a 25% irão desenvolver uma úlcera do pé em algum momento e 5 a 8% irão necessitar de uma amputação^[3, 14, 17].

No síndrome do pé diabético a micro ou macroangiopatia e a neuropatia desempenham um papel essencial, sendo a sua principal causa uma combinação entre a alteração da sensibilidade e a vasculopatia^[5]. As causas mais frequentes para o desenvolvimento de úlceras encontram-se relacionadas com a ausência de cuidados especiais com os pés pelos próprios doentes, estrutura anormal dos pés, uso de calçado não ajustado, ulcerações ou amputações prévias, onicomicoses, diminuição da acuidade visual, como por exemplo, retinopatia diabética, uma duração da diabetes superior a 10 anos, hospitalizações frequentes ou ainda outras comorbilidades, como doenças cardiovasculares e complicações

renais^[3, 5, 15, 17, 27]. As úlceras geralmente ocorrem em áreas onde a pressão plantar se encontra aumentada, nomeadamente abaixo da cabeça dos metatarsos ou na região posterior do calcâneo. Como consequência deste aumento de pressão verifica-se a formação de bolhas e a separação entre a epiderme e a derme, contrariamente ao que acontece nos indivíduos saudáveis em que esta força é dissipada^[5, 17]. Em adição, os diabéticos sofrem de uma diminuição da cicatrização, visto que a hiperglicemia é responsável por uma redução dos mediadores responsáveis por este processo. Com frequência as úlceras do diabético progredem através de um processo com várias fases de cicatrização resultando muitas vezes em úlceras crónicas^[5].

A causa das úlceras é multifatorial^[14]. A neuropatia periférica, a insuficiência arterial, a diminuição da resistência às infeções, a pressão e consequente deformidade do pé e o trauma apresentam um papel importante no desenvolvimento das úlceras do diabético^[3, 27]. O baixo controlo da glicemia da DM tipo I e II leva ao desenvolvimento de neuropatia e aterosclerose. A par destes fenómenos, a diminuição da função autonómica nas extremidades é responsável por uma redução do fluxo sanguíneo e regulação térmica^[14]. Tal como referido anteriormente, a neuropatia leva a uma diminuição da sensibilidade e a par da excessiva pressão plantar a que o pé é sujeito ocorrem consequentemente deformações (Artropatia de Charcot)^[1, 3, 14]. Esta deformação por sua vez altera o mecanismo de carga do pé e tornozelo, a mobilidade articular e desenvolvem-se anormalidades da marcha. Todos estes fatores contribuem para a formação de calosidades. Lesões na pele podem originar feridas abertas, potenciando a infeção. Assim, qualquer lesão mecânica ou térmica, aguda ou crónica pode dar origem a uma úlcera crónica^[14]. Uma úlcera crónica é definida como uma ferida que não diminui de tamanho em 50% no espaço de um mês^[17].

No que diz respeito à clínica são frequentes os sintomas neuropáticos, como parestesias, sensação de queimadura, dormência ou diminuição da sensibilidade e sintomas isquêmicos como a claudicação intermitente^[27].

Relativamente ao exame físico, o exame do pé é o primeiro passo na prevenção e deve ser realizado anualmente, embora deva ser executado com maior frequência em doentes de alto risco. Devem ser notadas a presença de eventuais proeminências ósseas, calosidades, áreas de pressão anormal, presença de deformidades articulares, verificar a integridade da pele, presença de edema, eritema e a temperatura da pele deve também ser avaliada. Da mesma forma, o grau de ulceração deve ser determinado durante a realização do exame físico segundo a (Tabela 1). Para além disso, deve proceder-se à realização do teste de sensibilidade com monofilamento para despiste de neuropatia periférica e, apesar da sua subjetividade, à palpação dos pulsos periféricos que se encontram por vezes diminuídos e, ainda, na suspeita de alterações vasculares deve ser determinado o ABI^[1, 14, 27]. A nível cutâneo observa-se uma atrofia e ligeiro escurecimento cutâneo, diminuição da pilosidade e a pele torna-se mais brilhante^[27].

Classificação de Wagner para Úlceras do Pé	
Grau 0	Pele em risco
Grau 1	Úlcera superficial
Grau 2	Exposição de tendões e estruturas profundas
Grau 3	Úlceras profundas associadas a abscessos ou osteomielite
Grau 4	Gangrena parcial
Grau 5	Gangrena extensa

Tabela 1 - Classificação de Wagner para Úlceras do Pé. Adaptado de: ^[1]



Figura 1 - Úlcera relativamente superficial em paciente diabético com deformidade do pé. (Serviço de Dermatologia dos CHUC)

A epiderme apresenta-se muitas vezes seca, o que a torna mais susceptível à fissuração, o tecido celular subcutâneo atrofia afetando, deste modo, negativamente a absorção do choque durante a marcha. Assim a hiperqueratose é muitas vezes o precursor da ulceração. A pele reforça as áreas de pressão através de camadas densas do estrato córneo, sendo a hiperqueratose contraproducente na medida em que estas áreas vão por sua vez ficar sujeitas a maiores pressões (Fig. 1). Por vezes, é necessária uma curetagem para remover este tecido e descobrir úlceras ocultas em camadas mais profundas^[17]. As úlceras são tipicamente circulares rodeadas por um halo de calosidades, cuja formação precede a necrose e o colapso dos tecidos moles que se encontram sobre as proeminências ósseas (Fig. 2)^[3, 16]. Ocorre concomitante diminuição da temperatura do membro, assim como dor e ausência dos reflexos do tornozelo^[16]. Células senescentes são encontradas na base e perímetro da ferida, impedindo a cicatrização. Tecido necrótico e fibrinoso não viável no leito da ferida atrasa a sua cicatrização. As úlceras com



Figura 2 - Úlcera profunda com exposição do tendão e cápsula. Retirado de:^[1]

potencial de cicatrização normalmente apresentam tecido de granulação. Tipicamente, todas as úlceras drenam um líquido seroso, exceto se houver uma infecção sobreposta. A maceração dos tecidos circundantes indica exsudação abundante que causa friabilidade dos tecidos em redor e impede a cicatrização. Os tendões e ligamentos tornam-se rígidos, ou pelo contrário, perdem a sua elasticidade, causando deformidades como a deformação equina, causada pela contractura do tendão de Aquiles, aumentando a pressão da planta do pé^[17].

O diagnóstico é essencialmente clínico. Analiticamente, o valor da glicemia e HbA_{1c} são úteis na deteção de uma diabetes subdiagnosticada. A presença de uma leucocitose, febre e PCR elevada indicam lesão inflamatória tecidular ou infecção cutânea e/ou sistémica. Em caso de suspeita de sépsis é importante pedir uma hemocultura ou cultura do exsudato do leito da ferida, que revela mais frequentemente cocos gram-positivos, especialmente *Staphylococcus aureus*. A radiografia poderá ser útil no diagnóstico de complicações como a osteomielite, osteólise ou fraturas em situações de trauma. A RM é outro meio complementar de diagnóstico usado em doentes com suspeita de osteomielite sendo preferível à TC, no entanto só a biópsia óssea permite a sua confirmação. A PET tem um papel importante na diferenciação da neuroartropatia de Charcot da osteomielite e finalmente a arteriografia tem um papel essencial na avaliação de uma possível revascularização^[27].

As principais complicações são a infecção dos tecidos moles e a osteomielite^[3].

As úlceras do pé do diabético são feridas complexas que requerem um longo período de cicatrização. Apenas 24% dos indivíduos com uma úlcera neuropática cicatrizam em 3 meses^[14]. O risco de recorrência é elevado, sendo de 70% nos primeiros 5 anos^[3, 14]. Os principais objetivos do tratamento são a prevenção da ulceração da pele e de outras sequelas da doença neurovascular da DM, prevenir a amputação e manter a qualidade de vida dos doentes^[27]. A terapêutica das úlceras requer uma modificação dos fatores^[27].

a sua formação, nomeadamente, eventual dermatite de estase, edema do membro inferior e infecção cutânea^[3].

O tratamento inicial inclui a eliminação da pressão plantar através de calçado adequado, cuidados especiais com os pés e desbridamento^[5, 14, 16, 17]. Outras atitudes terapêuticas incluem o controlo da infeção, controlo da glicemia, correção de eventuais insuficiências arteriais, educação do doente e intervenções cirúrgicas se indicado^[14, 17]. O desbridamento permite a remoção de calosidades, rebordos de tecido anormal, tecido necrótico e redução do biofilme bacteriano e excesso de metaloproteinasas^[28]. Assim o desbridamento pode ser classificado em enzimático (através do uso de colagenases), cirúrgico, autolítico (tratamento oclusivo), mecânico (pensos húmidos) ou biológico (através do uso de larvas), sendo o cirúrgico o método preferível^[15, 28]. O desbridamento autolítico baseia-se na utilização de pensos humedecidos com uma solução salina estéril ou solução salina estéril fracionada (0.5%) que são os mais frequentemente utilizados, ou ainda desbridamento com hidrocolóides, hidrogeis, alginato ou espuma^[14, 27, 28]. Este tipo de tratamento está indicado na prevenção de trauma, redução do risco de infeções e promoção da cicatrização e tem como principais complicações a falência da cicatrização, progressão da infeção, reação alérgica e lesão da pele normal^[27, 28]. Outras modalidades terapêuticas incluem a implantação de fibroblastos cultivados “*in vitro*” que melhoram a cicatrização das úlceras plantares não isquémicas em 12 semanas mas que se pode associar a falência do enxerto, infeções e cicatrização anormal. O tratamento tópico com fatores de crescimento derivados das plaquetas diminui o tempo de cicatrização. A terapêutica de feridas com pressão negativa, indicada em doentes com úlceras de grandes dimensões, cria um ambiente de cicatrização através de uma pressão negativa aplicada continuamente ou intermitentemente através de um aparelho de vácuo e tem como principais complicações a hemorragia e a maceração dos tecidos. A terapêutica com oxigénio hiperbárico, que pretende obter um aumento da tensão

parcial de oxigénio no tecido lesado de modo a promover a cicatrização, está indicada em feridas profundas e complicadas (Grau Wagner igual ou superior a 3 que foram sujeitos a desbridamento cirúrgico ou que não registaram melhoria após 30 dias de tratamento, não havendo evidência que justifique a terapêutica adjuvante com oxigénio hiperbárico em doentes com um Grau Wagner inferior), no entanto há que ter em atenção que pode afetar o controlo glicémico ou associar-se a complicações como o barotrauma e toxicidade do oxigénio^[3, 14, 27-29]. Recentemente a matriz dérmica acelular humana tem sido usada no tratamento de feridas complexas com exposição do osso ou tendão ou então das lesões que necessitam de uma cobertura extensa. Esta terapêutica atua como uma estrutura de suporte do crescimento celular e da formação de tecido de granulação através da incorporação de células do doente e dos vasos sanguíneos para dentro dos canais de acordo com a matriz. Através desta técnica, ocorre uma progressiva redução do tamanho da ferida não devendo ser usada em lesões isquémicas ou severamente infetadas, sendo que nesses casos deve ser apenas usada após o desbridamento e controlo da infeção^[29]. Pode ainda ser altamente benéfico o uso de dispositivos de alívio de pressão plantar, removíveis ou não, sendo os últimos mais eficientes^[1, 27, 28]. Outras modalidades terapêuticas incluem tratamentos através da transmissão de energia elétrica, terapêutica electromagnética, ultrassonografia e terapia a laser^[14, 28]. A terapêutica através da estimulação elétrica melhora a perfusão, estimula a migração de várias células influentes na cicatrização como queratinócitos, fibroblastos, macrófagos e neutrófilos^[28]. Muitas vezes são utilizados estimulantes das membranas dos tecidos de granulação, peróxido de benzoílo ou pensos absorventes^[16]. As intervenções cirúrgicas baseiam-se na incisão e drenagem em caso de abscesso ou um desbridamento mais agressivo nos casos em que é necessário remover tecido necrótico, infetado e hipertrófico e em úlceras crónicas^[1, 27]. Estas técnicas cirúrgicas apresentam como desvantagem o risco de falência da cicatrização, alastramento da infeção e hemorragia^[27]. A revascularização é vital na

prevenção da amputação e promoção da cicatrização e em caso de infecção concomitante só é realizada após resolução do processo infeccioso^[15, 27].



Figura 3 - Gangrena e Onicomicose. Retirado de: [5]

A amputação está indicada nos doentes que não conseguem obter bons resultados com o tratamento conservador^[27]. Os diabéticos apresentam um risco 20 a 30 vezes superior de virem a ser amputados comparativamente aos não diabéticos, sendo a probabilidade ainda mais elevada após desenvolverem uma úlcera^[3, 17]. Estima-se que 49 a

85% das amputações poderiam ser evitadas através da instituição de estratégias adequadas de tratamento^[27]. Uma amputação pode resultar de uma ulceração que progride em profundidade, causando uma infecção óssea que não responde à antibioterapia e requer ressecção óssea ou de um processo isquémico na presença de tecido necrótico (Fig. 3) e impossibilidade de revascularização^[17]. Outras possíveis indicações incluem osteomielites, infeções que põem em risco a vida do doente, gangrena e deformidades ósseas que impedem a marcha. A escolha do local da amputação baseia-se na capacidade de cicatrização e na preservação da função^[27]. As amputações são geralmente realizadas a nível das articulações no pé ou a nível da diáfise dos metatarsos. Como principais complicações é de referir a hemorragia secundária e infecção da ferida. É importante calçar apropriadamente os dedos dos pés ou pés que foram submetidos a uma amputação para prevenir a formação de novas úlceras e para além disso, é fundamental reconhecer se existe uma alteração na marcha após amputação, mesmo para os doentes que usam prótese^[17].

O diagnóstico de uma úlcera infetada é por vezes difícil^[14]. Os sinais clínicos incluem pelo menos 2 sintomas ou sinais clássicos de inflamação (eritema, calor, sensibilidade, dor ou induração) ou presença de secreções purulentas^[14, 17]. No entanto, um doente diabético pode

não ser capaz de apresentar uma boa resposta imune, não se observando, deste modo, a presença de sinais inflamatórios, particularmente em casos em que a doença renal terminal se sobrepõe à diabetes^[17].

Na suspeita de uma infecção clínica, deve ser obtida uma biópsia de tecido profundo ou uma curetagem para cultura. A escolha do antibiótico é empírica até os resultados da cultura estarem disponíveis^[1, 14]. A combinação de vancomicina, ciprofloxacina e metronidazol é o tratamento de primeira linha para infecções moderadas a severas. A vancomicina é usada em infecções moderadas a severas causadas por cocos gram positivos, incluindo meticilino-resistentes^[15]. Nas infecções leves a moderadas pode ser prescrita uma fluorquinolona como a ciprofloxacina, moxifloxacina ou levofloxacina^[27]. Contrariamente à infecções superficiais geralmente causadas por *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*, as infecções moderadas são geralmente polimicrobianas. Pelo contrário, as infecções ósseas são geralmente causadas por um único agente patogénico^[17]. Em doentes imunocompetentes, uma antibioterapia para gram-positivos aeróbios é suficiente e deverá durar de 1 a 2 semanas, no caso de infecções mais severas, os antibióticos de largo espectro dependentes das culturas são mais adequados, devendo ser administrados durante 2 a 3 semanas^[14, 15, 17]. Estes doentes requerem admissão hospitalar e devem ser tratados por antibioterapia endovenosa^[17]. Na presença de uma infecção ou necrose óssea, a duração do tratamento deverá ser superior^[14].

O biofilme está presente em 60% das úlceras crónicas e apenas em 6% das úlceras agudas e consiste em colónias bacterianas que se formam à superfície das úlceras crónicas e afetam negativamente a cicatrização da mesma. No seu tratamento é necessário proceder à curetagem cirúrgica da ferida para causar uma disrupção do biofilme com início imediato da antibioterapia para prevenir novamente a sua formação^[17].

A prevenção das úlceras passa pela otimização do controlo glicémico, de modo a prevenir um dos principais fatores de risco do desenvolvimento de úlceras, a neuropatia

periférica e despiste regular da doença arterial periférica^[3]. Outras medidas incluem a cessação tabágica, importante fator de risco na doença arterial periférica, a prática de exercício físico com regularidade, dieta adequada, uso de calçado adaptado, bem como educação dos doentes e respectivas famílias^[3, 27].

Relativamente ao prognóstico mais de 80% das feridas moderada a severamente infectadas podem ser tratadas e dois terços das úlceras não cicatrizam completamente ao fim de 20 semanas de tratamento apropriado. A revascularização permite uma taxa de salvamento do membro de 85 a 90% nos primeiros 3 anos e 14 a 24% dos doentes com úlceras apresentam uma taxa de mortalidade de 20 a 50% nos primeiros 3 anos.

Dentro de 18 meses após a amputação de um membro, 50% dos doentes desenvolvem úlceras no membro contralateral, 58% irão necessitar de uma amputação contralateral dentro 3 a 5 anos após a primeira amputação^[27].

INFEÇÕES CUTÂNEAS NA DIABETES MELLITUS

As infeções cutâneas são frequentes na DM, especialmente na DM tipo II, verificando-se que a sua incidência é superior nos diabéticos comparativamente à população geral e correlaciona-se com os níveis de glicose no sangue^[6, 30]. As infeções da pele e tecidos moles apresentam uma importância particular em doentes diabéticos e com DVP uma vez que as lesões na pele podem surgir como porta de entrada para bactérias^[31].

a. Infeções Bacterianas

As infeções bacterianas são menos comuns que as infeções fúngicas e as mais comuns no diabético são originadas pelo *Staphylococcus aureus* e pelo *Streptococcus β-hemolítico* causando impetigo, erisipelas, foliculites, furúnculos, antrazes, abscessos e ectimas^[2, 5, 6, 26]. Estas infeções, além de progredirem mais rapidamente em doentes com diabetes, podem

evoluir para gangrena e, eventualmente, para fascíte necrosante, sendo esta última considerada uma emergência dermatológica e cirúrgica^[6, 32]. O tratamento é realizado de acordo com a severidade da infecção, mas consideram-se cuidados básicos a antibioterapia oral ou intravenosa a par de um bom controlo glicémico^[6].

A fascíte necrosante é uma infecção bacteriana com vasculopatia e necrose dos tecidos moles subcutâneos, envolvimento da fáscia muscular e frequentemente citólise muscular^[16]. É mais frequente em indivíduos idosos, o sexo masculino é o género mais afetado numa razão de 3:1 e a diabetes constitui o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de uma fascíte necrosante. Clinicamente caracteriza-se pela presença da tríade clássica de sintomas: dor, edema e eritema, embora pacientes imunocomprometidos ou com neuropatia diabética possam apresentar sintomatologia atípica, com redução da perceção da dor^[33]. As lesões caracterizam-se pela presença de um eritema proeminente com áreas violáceas de hipovascularização, induração, necrose, diminuição da sensibilidade, associado a um enfraquecimento do tecido circundante e necrose da fáscia, que pode evoluir rapidamente para choque séptico^[16, 33]. O envolvimento cutâneo apresenta limites mal definidos e pode evoluir para a formação de bolhas, que em fases iniciais contêm um conteúdo seroso que com o tempo se torna hemorrágico^[33].

A fascíte necrosante pode classificar-se em 3 tipos diferentes de acordo com as estirpes bacterianas presentes na lesão, sendo o tipo 1, caracterizado por uma infecção polimicrobiana, o mais frequente em doentes diabéticos sobretudo os mal controlados. O diagnóstico assenta na apresentação clínica, no entanto em casos dúbios podem realizar-se exames laboratoriais, TC, RM ou ultrassonografia, sendo possível, nestes últimos, a identificação da extensão do tecido envolvido e da presença de gás nas camadas da pele. O exame histológico confirma o diagnóstico^[33]. O desbridamento de tecidos necrosados é habitualmente necessário, além da antibioterapia endovenosa^[6, 26]. Inicialmente deve ser

administrada antibioterapia de largo espectro, sendo que na fascíte necrosante tipo 1 deve ser prescrita ampicilina-sulbactam para as bactérias Gram-positivas e metronidazol, clindamicina ou carbapenems na cobertura de anaeróbios. A terapia de pressão negativa é um método inovador que pode auxiliar na resolução mais rápida da ferida cirúrgica, após o tratamento das condições agudas desta lesão, uma vez que exerce uma limpeza eficaz e remove o exsudado, auxiliando, deste modo, a produção de tecido de granulação. A taxa de mortalidade é de 22% com tratamento e de 100% na sua ausência, sendo fatores de agravamento do prognóstico o desenvolvimento do síndrome do choque tóxico, a idade avançada, insuficiência renal crónica e o uso de anti-inflamatórios não esteroides pelo atraso no diagnóstico muitas vezes provocado^[33].

O eritasma é uma infeção cutânea superficial crónica causada pelo *Corynebacterium minutissimum* comum em diabéticos, cuja prevalência tem vindo a registar um aumento sobretudo em obesos^[6, 26]. A lesão apresenta-se como uma mancha vermelho-acastanhada bem demarcada, por vezes com algum grau de maceração, tipicamente localizada na região interna das coxas, escroto, região crural e quarto espaço interdigital dos dedos dos pés^[2, 6, 26]. Apesar de geralmente serem assintomáticas, poderão ser causa de algum prurido. O diagnóstico diferencial com intertrigo por *Staphylococcus* é estabelecido quando a lesão é colocada sob uma luz UV-A, sendo que no eritasma a lesão adquire uma tonalidade coral fluorescente devido à produção de porfirina pela bactéria^[6].

As infeções causadas por *Pseudomonas aeruginosa* são também frequentes e surgem sobretudo nos espaços interdigitais dos pés e na região ungueal, aqui com uma descoloração esverdeada visível por baixo da unha, que se torna verde fluorescente quando se faz incidir uma luz UV-A. A terapêutica recomendada para este tipo de infeção baseia-se na administração de antibióticos tópicos ou ciprofloxacina oral em casos mais avançados^[6].

O tratamento das infecções cutâneas bacterianas deve ser agressivo de modo a prevenir o envolvimento sistêmico, sendo muitas vezes necessária a administração de antibióticos via oral ou intravenosa em adição à antibioterapia tópica^[2].

b. Infecções Fúngicas

A diabetes é um fator de risco major para o desenvolvimento de infecções fúngicas, as quais são, por vezes, de difícil diagnóstico e terapêutica e causa de morbidade ou mortalidade^[30]. Com as alterações da imunidade celular há um aumento na suscetibilidade à colonização fúngica, de infecção cutânea por candidas e dermatófitos e onicomicoses, e a hiperglicemia é um fator promotor da multiplicação da candida^[5, 6, 34]. As infecções fúngicas observadas em dois terços dos diabéticos durante o curso da doença podem constituir uma porta de entrada de outros agentes patogénicos^[30].

As infecções por candida afetam 15 a 28% dos doentes diabéticos, e envolvem quer a superfície cutânea quer as mucosas. As candidíases vulvovaginais de repetição podem ser um indicador de uma eventual diabetes não diagnosticada^[2, 5, 6, 30]. As infecções cutâneas causadas por candida, sobretudo por *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*, podem ser encontradas na paroníquia, e intertrigo das pregas, nomeadamente da prega infra-mamária. Considerando-se infecções cutâneas específicas do sexo feminino o prurido vulvar frequentemente acompanhado de vulvovaginite e, ainda que menos comuns, a balinite e balanopostite no sexo masculino^[6].

O tratamento depende da identificação do microrganismo por cultura, da parte do corpo afetada, da severidade da infeção e do sistema imune do doente e traduz-se por um controlo glicémico rigoroso e uso de antifúngicos tópicos, como a nistatina ou derivados do imidazol (clotrimazol, econazol, miconazol, sertaconazol, etc.) ou antifúngicos orais como o fluconazol em casos mais severos ou refratários^[6, 30]. As recentes estratégias terapêuticas

incluem o itraconazol e o fluconazol, sendo o cetoconazol apenas usado topicamente devido ao seu efeito hepatotóxico. O tratamento sistêmico com antifúngicos orais está relacionado com alguns efeitos secundários como náuseas, dor abdominal, vômitos, diarreia, tonturas, rash e prurido^[30].

A onicomicose representa uma infecção fúngica localizada na unha que afeta aproximadamente 50% dos diabéticos, na maioria dos casos causada por dermatófitos, como o *Tricophyton rubrum*^[6]. É considerada mais frequente nos diabéticos do que na população geral, no entanto na diabetes o diagnóstico de onicomicoses pode ser sobrestimado, visto que estes indivíduos normalmente apresentam distrofia ungueal associado à idade e à doença vascular e neuropática periférica que se podem confundir com onicomicose^[35]. O risco de infecção aumenta com a idade e nos indivíduos do sexo masculino e, segundo alguns estudos, nos indivíduos que apresentam níveis educacionais mais baixos^[34]. A onicomicose, se associada a tinha interdigital, pode ser uma porta de entrada para outras infecções secundárias nestes doentes (erisipela, celulite e fascíte necrosante)^[2, 6]. A descoloração amarelada da unha, a hiperqueratose subungueal, a onicólise distal, a distrofia ungueal e a perda total da integridade da lâmina ungueal são sinais característicos da onicomicose^[2, 6, 30, 34]. Por vezes estes sinais encontram-se associados a um quadro de dor e dificuldade em caminhar e as unhas distróficas podem causar pequenas erosões ou úlceras na pele diabética fragilizada^[30]. Os doentes devem ser alertados para a importância dos cuidados preventivos a ter com os pés e unhas^[6]. Em casos de suspeita clínica, o diagnóstico é confirmado através da cultura de amostras colhidas do prato ungueal ou de restos celulares subungueais, exame direto em microscopia ótica após preparação com hidróxido de potássio (KOH) e exame histopatológico^[30, 34]. As infecções fúngicas da unha podem ser completamente tratadas se a terapêutica for iniciada precocemente, visto que à medida que as unhas se vão hipertrofiando a eliminação do fungo torna-se mais difícil^[2]. O tratamento baseia-se na administração

combinada de antifúngicos orais e tópicos a par de um desbridamento apropriado da unha, sendo por vezes necessária a sua remoção^[2, 30]. Os antifúngicos orais mais eficazes e bem tolerados para o tratamento das onicomicoses causadas por dermatófitos são o itraconazol e a terbinafina, ou o itraconazol e o fluconazol em infeções causadas por estes e outros tipos de fungos. No caso da administração de antifúngicos orais estar contra-indicada a terapêutica tópica com ciclopirox 8% diariamente durante 6 meses é bem tolerada e eficaz, pois apresenta uma boa penetração na matriz ungueal, podendo observar-se algum eritema como reação adversa à sua aplicação.

É ainda de notar que as infeções podem precipitar algumas complicações metabólicas como a cetoacidose diabética e a hipo ou hiperglicemia. As infeções e os antibióticos usados no seu tratamento, podem por sua vez complicar o controlo da glicemia. É ainda necessário ter em atenção que os diabéticos podem responder menos à antibioterapia, devido à redução da sua concentração no local da infeção como consequência da vasculopatia diabética e que a antibioterapia prolongada para infeções ligeiras dos tecidos moles não é benéfica, dada a possível seleção de microrganismos resistentes^[32].

MARCADORES CUTÂNEOS DA DIABETES MELLITUS

a. Necrobiose Lipoídica Diabeticorum

Definida como uma doença crónica, granulomatosa e necrotisante da pele, a Necrobiose Lipoídica (NL) encontra-se associada a um decréscimo da qualidade de vida dos doentes. Surge primariamente em indivíduos com DM, mais frequentemente em doentes com DM tipo I, embora também seja possível verificar-se este género de lesão na DM tipo II e ainda em indivíduos não diabéticos. É uma das mais desfigurantes e incapacitantes complicações cutâneas desta endocrinopatia e frequentemente refratária à terapêutica^[6, 36].

A sua prevalência é superior no sexo feminino, numa razão de 3:1, e surge geralmente na terceira década de vida em doentes com DM tipo I e 10 anos mais tarde em indivíduos com DM tipo II ou não diabéticos^[2, 3, 6, 8, 16, 36]. No que diz respeito à sua incidência, apesar de somente 0.3 a 1.6% dos doentes diabéticos desenvolverem NL, a maioria dos doentes que manifestam esta dermatose desenvolvem critérios de diabetes em alguma fase da vida^[2, 6, 36]. De notar ainda que, regra geral, a diabetes precede o surgimento deste tipo de lesão em cerca de 10 anos, apesar de haver a possibilidade de surgir em simultâneo ou posteriormente^[6, 36].

Relativamente às manifestações clínicas (Fig. 4-6), a NL caracteriza-se, numa fase inicial, pela presença de pequenas lesões firmes, nomeadamente pápulas ou nódulos de bordos eritematosos ativos e bem delimitados, com cerca de 1 a 3 mm, que vão gradualmente coalescendo em placas^[2, 3, 6, 16, 36, 37]. A lesão típica, é então, uma placa anular endurecida de bordos irregulares, que contém uma região central atrófica, inicialmente vermelho-acastanhada que progressivamente vai



Figura 4 - Necrobiose localizada na região pré-tibial. Retirado de: [6]



Figura 5 - Lesão cutânea de necrobiose. (Serviço de Dermatologia dos CHUC)

adquirindo uma tonalidade amarelo-acastanhada^[6, 16, 36]. O desenvolvimento de telangiectasias é também característico, podendo em alguns casos coexistir o fenómeno de Koebner^[36, 37]. A sintomatologia clínica da NL varia de acordo com o estadio e a localização da lesão, de modo que estas poderão ser assintomáticas, pruriginosas ou dolorosas. A ausência de sintomas deve-se a uma redução da inervação das áreas afetadas, causada pela inflamação local com agressão neurológica e perda de sensibilidade^[6]. Por outro lado, as manifestações dolorosas,

presentes especialmente em lesões ulceradas, ocorrem em cerca de 35% dos casos, de forma espontânea ou secundárias a pequenos traumas, tendo como complicações frequentes a sobreinfecção e, mais raramente, o desenvolvimento de um carcinoma de células escamosas, sobretudo em lesões mais antigas^[2, 3, 6, 36, 38]. Quanto à sua distribuição, as lesões podem ser únicas ou múltiplas, unilaterais ou bilaterais^[6]. Encontram-se frequentemente localizadas nos membros inferiores, particularmente nas áreas pré-tibiais e regiões maleolares^[6, 36, 37]. Mais raramente poderão manifestar-se na face, couro cabeludo, tronco e membros superiores^[6, 36].



Figura 6 - Lesão cutânea de necrobiose lipóidica.
(Serviço de Dermatologia dos CHUC)

A sua etiopatogenia é ainda relativamente desconhecida, mas pensa-se que a vasculopatia, mecanismos inflamatórios, alterações do colagénio e deposição de imunocomplexos possam estar implicados no seu desenvolvimento^[6, 39]. Nas áreas lesionais existem histiócitos, agregados de células inflamatórias e infiltrados de células linfóides que assumem um padrão granulomatoso^[8]. Nos vasos verifica-se uma proliferação endotelial, espessamento quer da membrana basal, quer da parede dos vasos e oclusão do lúmen das arteríolas e vénulas. São visíveis também depósitos lipídicos extra-celulares^[16].

Histologicamente, o padrão que se verifica com maior frequência em doentes diabéticos, é caracterizado pela presença de granulomas em paliçada envolvendo toda a derme e parte da hipoderme, sendo o padrão tuberculoide o mais frequente em indivíduos não diabéticos^[16, 37].

O diagnóstico da NL é feito através do exame físico com ou sem o auxílio da dermatoscopia, que permite uma avaliação mais cuidadosa e pormenorizada das lesões^[36, 38, 40]. No entanto, apenas uma biópsia cutânea confirma o diagnóstico^[36, 38]. Quando confirmado este diagnóstico, todos os doentes deverão ser submetidos a um teste de rastreio para DM^[38].

No que diz respeito ao diagnóstico diferencial, apesar da observação das lesões permitir o diagnóstico na maior parte dos casos, existem situações nas quais há alguma dificuldade em distinguir esta patologia de outras lesões cutâneas granulomatosas, como por exemplo, do Granuloma Anular ou da Sarcoidose, sendo que nesta última, apesar de a lesão ser tipicamente uma placa granulomatosa, a presença de ulceração e atrofia são extremamente raras^[3, 37, 38]. É também essencial a exclusão de outras patologias, nomeadamente da Dermopatia Diabética, da Lepra Tuberculoide e do Eritema Nodoso, o qual apresenta uma distribuição bilateral, com preservação da sensibilidade, nódulos eritematosos sem alterações significativas da epiderme, atrofia ou ulceração e ainda, do Xantogranuloma Necrobiótico, que apesar de apresentar lesões muito semelhantes à da NL, se localiza preferencialmente na região periorbitária e está associado a paraproteinemia^[38, 40].

Embora não exista uma correlação entre a progressão das lesões e a severidade da hiperglicemia, é largamente recomendada a monitorização a longo prazo dos níveis de glicose, não só nos diabéticos, como também, nos normoglicémicos ou indivíduos com baixa tolerância à glicose^[6, 8].

A NL é uma dermatose de difícil tratamento, sendo que as opções atuais encontram-se associadas a resultados pouco eficazes e algo inconsistentes. Deve iniciar-se pela modificação do estilo de vida de modo a minimizar as complicações associadas à NL, evitando situações traumáticas para a pele^[36]. O tratamento farmacológico mais indicado passa pela aplicação de corticoides tópicos ou intralesionais nos bordos ativos da lesão, com o intuito de reduzir a inflamação, devendo evitar-se as áreas centrais atróficas dado o potencial agravamento da

atrofia pelos corticoides^[2, 36, 38]. São também usados na terapêutica os inibidores da calcineurina, terapêutica de compressão e Psoraleno + Ultravioleta A, este último particularmente eficaz quando a área afetada é muito difusa^[6, 38]. O infliximab (intralesional ou intravenoso), o etanercept, a ciclosporina, o micofenolato de mofetil e a colchicina sistêmica mostraram eficácia em casos refratários severos de NL ulcerada, apesar da recorrência das lesões com o infliximab ser bastante frequente^[6, 36]. A tretinoína tópica associa-se a uma melhoria da natureza atrófica das lesões através da promoção de formação de colagénio e angiogénese. A Clofazimina é eficaz em grande parte dos doentes com Granuloma Anular ou NL, contudo a sua administração não deve exceder os 3 meses devido aos efeitos secundários inerentes a este mesmo fármaco como, por exemplo, a descoloração da pele, a ictiose, náuseas, vômitos, enteropatia intestinal e íleos^[36].

De notar que nenhum fármaco aplicado isoladamente mostra eficácia suficiente e que as lesões tendem a reaparecer após o término da terapêutica^[6]. No entanto, nos casos não tratados a resolução espontânea das lesões é observada em menos de 20% das situações^[3, 6, 8]. Finalmente, a cirurgia é a opção menos favorável, dado o risco de fenómeno de Koebner e resultados desfigurantes, sendo apenas realizada em casos de lesões ulceradas refratárias^[36, 38].

b. Granuloma Anular Generalizado

O Granuloma Anular é uma dermatose cutânea inflamatória rara, na qual, apenas a forma generalizada, se mostra consistentemente correlacionada com a DM, sobretudo com a DM tipo II^[6, 39]. Tal como na NL, a prevalência de GA nos doentes diabéticos é de apenas 0.3%, sendo a associação da DM com o GA mais fraca do que com a NL, no entanto, 21 a 77 % dos doentes com GA generalizado apresentam diabetes^[6].

A sua etiologia permanece ainda desconhecida, mas com base em achados histológicos acredita-se que possa decorrer de uma reação de hipersensibilidade retardada^[6, 41, 42].

As manifestações clínicas do GA são bastante polimórficas constituindo as diferentes variantes da doença, que incluem o GA localizado, o GA subcutâneo, o GA perfurante e o GA generalizado, este último com diferentes subtipos, como é o caso do GA generalizado anular, GA disseminado papular e GA generalizado atípico^[41].

Deste modo, o GA generalizado anular é definido pela presença simultânea de pelo menos 10 lesões cutâneas, ou então, pela presença de placas anulares distribuídas difusamente^[41]. Estas lesões apresentam-se inicialmente como múltiplas pequenas pápulas firmes, cor de pele ou ligeiramente avermelhadas de distribuição simétrica, que posteriormente se expandem individualmente formando placas anulares de bordos elevados e levemente nacarados^[6]. O GA disseminado caracteriza-se pela presença de pápulas dispersas, cor de pele ou ligeiramente avermelhadas e o GA generalizado atípico consiste em lesões granulomatosas difusamente distribuídas que não se enquadram nas definições de GA generalizado anteriormente referidas. Tal como na NL, as lesões no GA poderão apresentar-se sem sintomatologia associada, situação mais frequente, ou acompanhar-se de manifestações dolorosas ou pruriginosas^[41].

O GA generalizado apresenta uma incidência três vezes superior no sexo feminino e quando associado à DM surge geralmente após os 40 anos de idade^[6, 42]. Para além da DM, existe associação entre esta patologia e inúmeras outras doenças sistémicas, como o caso das infeções por HIV, Hepatite B e C, das doenças da tiróide e dislipidémia^[5, 39, 41]. As lesões apresentam uma distribuição simétrica, preferencialmente nas áreas expostas do tronco e extremidades distais dos membros^[3, 6, 41, 42].

O diagnóstico é efetuado com base no contexto clínico sendo recomendada a realização de uma biópsia cutânea para a sua confirmação e diagnóstico diferencial com a NL, Sarcoidose, Dermatite Granulomatosa Intersticial, Micoose Fungoide Granulomatosa, Psoríase e Xantomatose Eruptiva^[8, 41]. Simultaneamente deve ser efetuada uma revisão completa dos diversos sistemas, incluindo a palpação de gânglios linfáticos, e exames laboratoriais nomeadamente HbA_{1c}, hormonas tiroideias, perfil lipídico, pesquisa de infeção HIV, Hepatite B e C e/ou exames de imagem como a radiografia torácica ou a TC, úteis no diagnóstico de condições subjacentes tais como a DM, neoplasias, doenças da tiroide e dislipidémias^[41].

Histologicamente, o GA caracteriza-se pela presença de granulomas dispostos em paliçada na derme, com degenerescência do colagénio central, infiltrados linfocitocitários, sendo que a ausência de atrofia epidérmica e de células plasmáticas, bem como a presença de mucina constituem achados histológicos fundamentais na distinção entre o GA e outras doenças granulomatosas da pele, nomeadamente a NL^[6, 41]. Os histiócitos podem apresentar-se em quatro padrões distintos, como o padrão intersticial, nódulos semelhantes a Sarcoidose, histiócitos dispostos em torno dos granulomas em paliçada e finalmente o padrão misto^[41].

O tratamento tópico do GA generalizado baseia-se na aplicação de corticoides ou de tacrolimus 1% e pimecrolimus 1%, duas vezes ao dia. No entanto a terapêutica sistémica é essencial para uma redução mais eficaz das lesões sobretudo nas formas generalizadas^[41]. Estão indicados a isotretinoína, os corticoides sistémicos, PUVA, dapsona e ésteres de ácido fumárico, estes últimos de maior eficácia, apesar dos efeitos colaterais gastrointestinais e flushing, exigindo uma estreita monitorização do hemograma durante a terapêutica^[6, 41, 42]. Outras opções a ter em consideração são o infliximab, o adalimumab, o etanercept, hidroxocloroquina, ciclosporina, e a doxiciclina^[6, 41]. A terapêutica fotodinâmica e a crioterapia, também mostraram alguns benefícios no tratamento de alguns casos de GA^[6, 42]. Como terapêutica de combinação existem alguns benefícios na associação entre o PUVA e a

prednisolona, a isotretinoína e o pimecrolimus 1% e, finalmente, entre a fotoquimioterapia e os esteres de ácido fumárico.

A resolução espontânea das lesões é rara^[41]. O curso do GA generalizado é muitas vezes prolongado e recidivante, em particular nos doentes diabéticos que respondem pouco à terapêutica a longo prazo^[2, 6].

c. Acantose Nigricante

A Acantose Nigricante (AN) é uma doença crónica reversível e provavelmente a manifestação cutânea mais facilmente reconhecível na DM^[3, 6, 43]. Caracteriza-se por um espessamento difuso das áreas intertriginosas e flexurais do corpo, hiperpigmentação que varia desde o castanho claro ao preto e uma textura aveludada ou verrucosa, por vezes, com acrocórdons nas áreas envolvidas^[3, 6, 8, 44].



Figura 7 - Acantose Nigricante localizada no pescoço. Retirado de:[3]



Figuras 8 - Lesão de Acantose Nigricante. (Serviço de Dermatologia dos CHUC)

Epidemiologicamente, a incidência de AN e hiperinsulinémia é superior no sexo feminino, obesos, diabéticos e indivíduos com história familiar de DM tipo II afetando, aproximadamente, 36% dos doentes diabéticos^[45, 46]. A sua incidência é também superior em Americanos Nativos, Hispânicos e, essencialmente, Afro-Americanos, os mesmos grupos

étnicos identificados como sendo os que apresentam maior risco para o desenvolvimento de DM^[6, 45]. Para além disso, crianças com AN, apresentam uma probabilidade superior de vir a desenvolver hiperinsulinémia, relativamente às sem esta dermatose^[46].

A DM, a obesidade e o síndrome metabólico com insulino-resistência constituem as principais causas de AN^[43, 44]. No entanto, é de referir que as neoplasias malignas do trato gastrointestinal e a AN de causa genética, que inclui o Síndrome de Crouzon e o Síndrome de Berardinelli Seip, de transmissão autossómica dominante e recessiva, respetivamente, são também possíveis causas^[46].

Existem quatro variantes desta dermatose, a benigna e maligna, que apresentam manifestações clínicas e histológicas sobreponíveis e ainda a sindrómica e a pseudo-acantose, sendo que nesta situação em particular, as lesões afetam os indivíduos obesos e são atribuídas à transpiração, excesso de fricção local e resistência à insulina^[44]. De realçar, que apenas a variante benigna se encontra associada à DM, especialmente à DM tipo II, podendo também haver associação entre esta forma e outras endocrinopatias que envolvam um aumento da resistência à insulina, como é o caso do Síndrome dos Ovários Poliquísticos, Lipodistrofia, Acromegalia, Síndrome de Cushing, Doença de Addison, patologia tiroideia e Leprechaunismo^[6, 39, 44]. Fármacos como o ácido nicotínico, antirretrovirais, como por exemplo o amprenavir, corticoides sistémicos e estrogénios estão também associados à variante benigna de AN^[3, 46]. É de salientar a existência de casos raros de AN benigna localizada, sobretudo nas coxas, abdómen e face posterior dos braços, que surgem na sequência da administração repetida de insulina na mesma área corporal, sendo a causa da sua manifestação a hiperinsulinémia que se regista no local da injeção^[6, 43, 47]. Assim, uma forma de prevenir ou reverter não só esta situação, como também o desenvolvimento de lipoatrofia e a lipohipertrofia, é através da administração de insulina de forma rotativa em diferentes áreas do corpo^[6, 43].

As lesões de AN são assintomáticas ainda que em raras situações se manifestem por dor, odor fétido e maceração da pele^[6]. De distribuição preferencialmente simétrica, localizam-se sobretudo nas áreas intertriginosas e de flexuras, como a região axilar, inguinal, pregas inframamárias, abdominais e face posterior do pescoço (Fig. 7 e Fig. 8)^[2, 6, 8, 43, 46]. No entanto, podem registrar-se em qualquer região do corpo, incluindo pálpebras, falanges, mamilos, plantas e palmas, que quando envolvidas conferem um aspeto enrugado da face palmar, fenómeno conhecido por “tripe palms”^[8, 44]. Em casos extremamente raros pode afetar a mucosa bucal, respiratória e genital ou desenvolver-se em lesões cutâneas pré-existentes, como por exemplo na hiperqueratose do mamilo e aréola^[46].

As lesões de AN encontram-se associadas aos três tipos de resistência à insulina, nomeadamente o tipo A, que se deve a um defeito do recetor resultando num decréscimo da sua ligação à insulina, o tipo B que decorre da presença de anticorpos antirecetor em circulação e finalmente, o tipo C, no qual o defeito inclui anomalias na transdução do sinal, como por exemplo, na autofosforilação do recetor e na ativação da tirosina quinase originando uma inibição da ação da insulina^[44]. De referir ainda, que os níveis de glicose em jejum se encontram correlacionados com a presença e severidade destas manifestações cutâneas^[3].

Quanto à patofisiologia, as elevadas concentrações de insulina registadas em indivíduos diabéticos irão ligar-se ao recetor do fator de crescimento *insulina-like* (recetor IGF-1) presente nos queratinócitos e fibroblastos, resultando na proliferação destas células epidérmicas, que se traduz pelas manifestações clínicas atrás descritas e achados histológicos de hiperqueratose e papilomatose responsáveis pela hiperpigmentação observada^[2, 39, 44, 46].

O diagnóstico é geralmente clínico, sendo essencial um rastreio para a DM e resistência à insulina^[6, 46]. Pode considerar-se a realização de exames laboratoriais e ainda uma biópsia das lesões para confirmação do diagnóstico, e exclusão de patologias como a Psoríase, apesar de nesta última, as placas serem tipicamente eritematosas^[45, 46]. Em

indivíduos com AN sem causa aparente deverá ser considerada a pesquisa de uma possível neoplasia oculta^[46].

Histologicamente, a AN apresenta uma marcada hiperqueratose, papilomatose epidérmica e mínima acantose, revelando ainda um aumento da matriz extracelular e uma hiperplasia e hipertrofia da epiderme e derme papilar^[3, 6, 43, 46]. A hiperpigmentação observada resulta não só de um espessamento da camada basal, como também da hiperqueratose registada, não sendo esta coloração acastanhada atribuída a alterações no número ou conteúdos dos melanócitos (Fig. 7 e Fig. 8)^[6].

O tratamento dirigido à causa é o mais eficaz^[2, 46]. Assim, nos doentes diabéticos a terapêutica não farmacológica é por sinal a mais eficaz na redução das lesões de AN^[6]. Assenta na diminuição e/ou controlo do peso, adoção de hábitos alimentares saudáveis e aumento da atividade física^[6, 44]. A par da modificação do estilo de vida, alguns agentes farmacológicos, nomeadamente os antidiabéticos orais, melhoram a sensibilidade à insulina e reduzem a hiperinsulinémia^[6]. Para além destes, poderão ser utilizados a isotretinoína administrada via oral e queratolíticos tópicos, como o ácido acetilsalicílico, ácido retinóico e o lactato de amónio, com efeito no aumento da diferenciação e redução da proliferação dos queratinócitos, assim como na redução da espessura das placas em áreas maceradas, o que diminui o desconforto e odor característico das lesões de AN^[2, 6, 39, 46]. Agentes exfoliantes e/ou despigmentantes também poderão ser benéficos sobretudo em doentes com preocupações cosméticas^[2]. A fotodermólise ou em alternativa, a dermoabrasão também poderão ser consideradas para tratamento das lesões e em último caso a terapêutica cirúrgica, raramente utilizada, apenas em casos de falha da terapêutica conservadora^[46].

Ao longo do tratamento, as características clínicas da AN vão gradualmente mostrando uma melhoria, através da redução das dimensões da lesão, e por consequência da

área afetada, verificando-se ainda uma marcada diminuição da hiperpigmentação^[43]. A regressão das lesões poderá ser parcial ou completa^[46].

A ocorrência de AN associada à insulino-resistência constitui um indicador prognóstico para complicações micro e macrovasculares^[8]. Assim torna-se essencial estabelecer um diagnóstico e tratamento precoces com o intuito de evitar complicações futuras^[44].

d. Bolha do Diabético

A bolha do doente diabético é uma dermatose rara, não inflamatória, caracterizada pela formação espontânea e súbita de bolhas tensas e indolores sobre uma área de pele aparentemente normal^[6, 16, 48].

Epidemiologicamente, a bolha do diabético é mais frequente no sexo masculino, numa razão de 2:1, surgindo predominantemente entre os 50 e os 70 anos de idade^[6, 48, 49]. Todos os doentes com este tipo de lesão tem DM, mas apenas 0,5% dos diabéticos apresentam estas lesões, embora se acredite que na realidade este valor seja superior^[5, 6, 26, 39]. Apesar de ocorrer em ambos os tipos de DM, a bolha diabética é mais comum em diabéticos insulino-dependentes de longa duração com complicações tardias, como a neuropatia, nefropatia e retinopatia diabéticas^[6, 49].

Localizam-se, tipicamente, na região distal das extremidades inferiores, envolvendo com menor frequência a mão e o antebraço^[5, 6, 49]. Estas lesões podem ser únicas ou múltiplas, frequentemente bilaterais, assimétricas na sua forma, e variar entre alguns milímetros a centímetros de diâmetro^[6, 26].

Episódios agudos ocorrem inúmeras vezes durante o sono e sem história de trauma prévio, o que sugere um aumento da fragilidade da pele^[3, 5, 6]. O seu desenvolvimento é rápido, por vezes em menos de uma hora, podendo tornar-se mais flácidas e por vezes mais

desconfortáveis à medida que aumentam de dimensão^[6, 26, 48]. No seu interior apresentam um conteúdo líquido de aspeto claro, seroso e estéril (Fig. 9), exceto nos casos de sobreinfecção ou hemorragia secundária^[6, 16, 48, 49].

Deste modo, de uma forma geral, a bolha do doente diabético cursa com uma evolução benigna e sem envolvimento de grandes áreas corporais^[3].



Figura 9 - Bolha do Diabético localizada na região medial da coxa. Retirado de:[6]

A patogenia desta dermatose ainda não se encontra completamente estabelecida, mas acredita-se que alguns dos mecanismos a seguir descritos possam estar envolvidos na sua formação^[6]. Assim, a bolha diabética poderá ser induzida por traumatismos mecânicos minor,

episódios de hipoglicemia, grandes flutuações nos níveis de glicose sanguínea, microangiopatia, neuropatia, alterações no metabolismo do cálcio ou magnésio, exposição à radiação ultravioleta, fenómenos auto-ímmunes, ou mesmo, insuficiência vascular^[6, 16, 49]. Assume-se que a microangiopatia diabética, em conjunto com a formação de produtos de glicosilação avançada (PGAs) promovem um aumento da fragilidade da pele que resulta na formação de bolhas^[3, 5]. A polineuropatia diabética pode, por sua vez, explicar a localização característica das lesões nas extremidades dos membros inferiores^[5, 39].

O diagnóstico é baseado nas características clínicas da lesão e exclusão de outras patologias bolhosas, como as induzidas por fármacos, por picadas de insetos, por doenças como as do grupo do Pênfigo ou Penfigóide, a Porfíria Cutânea Tarda, o Eritema Multiforme, a Epidermólise Bolhosa Adquirida, ou ainda bolhas resultantes de traumatismos mecânicos^[6, 48, 49]. O índice de suspeição deverá ser elevado na sequência da requisição de um teste de imunofluorescência direto que apresente um resultado negativo (para IgM, IgG, IgA ou C3) e

na ausência de uroporfirinas urinárias^[3, 6, 8, 49]. Em certos casos poderá ser necessária a realização de um exame histológico para clarificação do diagnóstico^[6]. A microscopia eletrônica permite a visualização da separação da membrana celular ceratinocitária e da lâmina basal precedida pela perda de filamentos de ancoragem e/ou hemidesmosomas^[48, 49].

A importância do diagnóstico diferencial reside no facto das doenças imunobolhosas se encontrarem associadas a uma maior morbidade e requererem tratamentos sistémicos potencialmente tóxicos^[3]. De notar ainda, que por vezes, o diagnóstico é feito retrospectivamente. Deste modo, o diagnóstico desta dermatose em indivíduos não diabéticos deve solicitar o rastreio da diabetes^[49].

Os achados histológicos revelam dois grandes grupos com diferentes níveis de clivagem, sugerindo diferentes estadios de desenvolvimento ou mesmo mecanismos patogénicos separados. Vulgarmente verifica-se uma clivagem intraepidérmica ou subepidérmica, a nível da lâmina lúcida, sem acantólise^[3, 6]. As lesões, regra geral, têm resolução espontânea e reepitelização precoce, não deixando cicatriz^[5, 6, 39]. Pelo contrário, o outro grupo de lesões caracteriza-se por apresentar um plano de clivagem abaixo da junção dermoepidérmica com destruição das fibrilas de ancoragem, sendo que a sua resolução cursa com a formação de cicatriz e atrofia^[6, 26].

Embora a maioria das lesões apresente uma resolução espontânea em duas a seis semanas, visto que a perfusão periférica é adequada em diabéticos sem complicações tardias, podem por vezes, surgir complicações, como o caso da infeção secundária ou ulceração, particularmente associadas a bolhas localizadas nos pés e, que por sua vez, poderão evoluir para osteomielites, largas áreas de necrose e cicatrizes, condições que levam eventualmente à amputação dos dedos dos pés^[3, 6, 49]. Nas bolhas complicadas, a resolução das lesões poderá ser de cerca de 2 anos^[6].

O tratamento tem como principal objetivo a proteção da pele e prevenção da infecção secundária, sendo recomendada a regulação imediata dos níveis de glicose sanguínea, visto que episódios de hipoglicemia podem preceder o desenvolvimento das lesões^[5, 6, 16]. As bolhas que não apresentam complicações deverão ser mantidas intactas, eventualmente com aplicação de compressas oclusivas, no entanto a aspiração do seu conteúdo seroso e estéril poderá ser benéfico na prevenção da rotura, procedendo-se à cobertura da ferida usando a pele da própria bolha^[48].

Em caso de infecção secundária, é aconselhável iniciar antibioterapia de acordo com os resultados da cultura^[3]. As bolhas ulceradas deverão ser tratadas através de um regime próprio mais agressivo. E em caso de necrose do tecido pode ser necessário proceder ao desbridamento da lesão e enxerto de tecido^[48, 49].

A prevenção da bolha no doente diabético poderá ser conseguida através da aplicação tópica de emolientes que reduzam o impacto mecânico da xerose^[8].

Mesmo após a resolução completa, é frequente haver recorrência deste tipo de lesão^[6, 39, 48].

e. Dermopatia Diabética

A Dermopatia Diabética (DD), é por sua vez, a manifestação cutânea mais comum da DM, afetando 9 a 55% dos doentes diabéticos, sobretudo aqueles que apresentam uma hiperglicemia de longa duração^[2, 50, 51]. É uma dermatose encontrada em ambos os tipos de diabetes, embora seja ligeiramente mais frequente na DM tipo II, surge também mais frequentemente no sexo masculino, numa razão de aproximadamente 2:1 e, em geral, em indivíduos mais idosos, especialmente com idades superiores a 50 anos^[3, 6, 16, 51].

Em fases iniciais, a DD consiste no aparecimento de várias máculas com uma tonalidade rosada ou placas descamativas, arredondadas ou com uma forma mais alongada com menos de 1 cm de diâmetro, atingindo os 2.5 cm de maior diâmetro ^[51]. Em duas semanas estas lesões podem regredir lentamente ou transformar-se em pequenas depressões bem delimitadas e com uma aparência atrófica e hiperpigmentada, em que o grau de pigmentação tem vindo a ser correlacionado positivamente com o grau de atrofia da pele (Fig.10)^[6, 51].



Figura 10 - Dermopatia Diabética localizada na região pré-tibial.

Novas lesões podem emergir, enquanto as mais antigas vão desaparecendo espontaneamente, deixando apenas uma ligeira depressão hiperpigmentada. Trata-se assim de um processo dinâmico, no qual se verifica a presença de várias lesões em diferentes estadios simultaneamente, e que por vezes sofrem complicações, dando origem a úlceras^[6].

As lesões são assintomáticas e apresentam uma localização tipicamente bilateral na face anterior da região pré-tibial e distribuição assimétrica^[50, 51]. Apesar de pouco frequente, por vezes, são encontradas lesões nos membros superiores, coxas, maléolos laterais, tronco e quadrantes inferiores do abdómen^[6, 51].

Apesar da origem desta dermatose ainda permanecer amplamente desconhecida, a destruição dos nervos subcutâneos, a par da destruição das membranas basais e das células endoteliais da circulação microvascular têm sido propostos na patogénese da DD^[23, 51]. Utilizando a tecnologia Doppler, verificou-se que o fluxo sanguíneo na lesão é superior aos locais adjacentes da pele aparentemente normal, o que explica a baixa probabilidade de resultar de uma isquémia local^[51, 52]. No entanto, a perfusão cutânea dos pacientes com DM poderá ser insuficiente para que a resolução das lesões ocorra sem que haja o desenvolvimento de uma cicatriz atrófica^[52]. Outras possíveis explicações sugerem que a DD

resulta de traumatismos minor em locais da pele onde a cicatrização se encontra comprometida, ou em locais com diminuída sensibilidade em doentes com neuropatia periférica^[51]. Contudo, a evidência mais forte reside na associação entre a DD e as complicações microangiopáticas da diabetes, que se associam a um incremento da incidência da DD em 52 a 81%^[50, 51]. Assim, a associação desta dermatose com a neuropatia, nefropatia, retinopatia e a doença arterial coronária indicam que a DD poderá ser um marcador da severidade das complicações da diabetes^[16, 51].

O diagnóstico é essencialmente clínico, sendo que a biópsia não é realizada por rotina, mas deve ser ponderada na presença de características ou localizações atípicas das lesões^[6, 51]. Todos os doentes com estas lesões sem DM diagnosticada deverão ser submetidos a um teste de rastreio para DM^[51].

A especificidade da DD relativamente à DM é ainda controversa, contudo é geralmente aceite que na presença de quatro ou mais lesões características nas regiões pré-tibiais exista uma forte probabilidade de uma diabetes associada^[6].

Os achados histológicos não são específicos. Na epiderme ocorre atrofia das cristas epiteliais, hiperqueratose moderada e a pigmentação das células basais é variável^[51]. A derme papilar apresenta telangiectasias e proliferação fibroblástica, bem como microangiopatia hialina, extravasão eritrocitária e depósitos de hemossiderina^[50, 51]. Por vezes é também visível um infiltrado perivascular composto por linfócitos, histiócitos e células plasmáticas^[50, 51].

Relativamente ao diagnóstico diferencial, inicialmente as lesões de DD poderão ser confundidas com infeções fúngicas e as cicatrizes atróficas pigmentadas requerem uma distinção particularmente com a Dermatite de Estase^[6, 51]. As lesões mais antigas deverão fazer diagnóstico diferencial com Escoriações Neuróticas e Tuberculides Papulonecróticas^[51].

Ainda, doentes que tomam minociclina e/ou alguns antimaláricos durante longos períodos de tempo poderão desenvolver lesões pigmentadas nos membros inferiores confundíveis com a DD^[50].

O tratamento das manifestações cutâneas da DD não é efetivo, nem recomendado, uma vez que as lesões são assintomáticas e não se encontram diretamente associadas a um aumento da morbidade. No entanto, esta dermatose requer uma atenção especial, dirigida à deteção e prevenção de complicações associadas, podendo neste contexto, correlacionar-se com um aumento da morbidade e mortalidade destes doentes^[2, 8, 51]. Tal como na NL, embora não exista uma correlação entre a progressão das lesões e a severidade da hiperglicemia, é largamente recomendado a todos os doentes, a monitorização da glicémia^[51].

A progressão da DD é variável e não aparenta à partida ser afetada pelo controlo da glicémia^[6, 51]. As lesões individuais podem persistir, em média, entre 18 a 24 meses, no entanto poderão permanecer indefinidamente^[2, 51]. Ao longo do tempo a pigmentação das lesões poderá diminuir sem resolver completamente, havendo uma melhoria da atrofia nos casos em que a resolução não é total^[51].

f. Escleredema Diabeticorum

O Escleredema Diabeticorum (ED) é uma doença crónica do tecido conjuntivo, rara, associada primariamente à DM tipo II^[3, 6, 53]. A prevalência desta dermatose varia entre os 2.5 a 14% de todos os doentes diabéticos, afetando principalmente indivíduos do sexo masculino, numa razão de 10:1, sobretudo obesos^[2, 3, 6]. Surge essencialmente em doentes de meia-idade, com diabetes de longa duração e baixo controlo glicémico^[3, 6, 53, 54]. A maioria dos doentes com ED tornam-se insulino-dependentes e apresentam múltiplas complicações da diabetes^[3, 8, 53].

O ED caracteriza-se por um marcado espessamento da derme reticular, a pele envolvida encontra-se endurecida e espessada, por vezes, eritematosa, podendo mostrar uma aparência semelhante a casca de laranja^[6]. Não existe um limite claro entre a região afetada e a pele normal^[53]. Estas alterações localizam-se preferencialmente nos ombros, nas regiões posterior do pescoço e superior do dorso com extensão ocasional para a face, braços, tronco ou abdómen. É de salientar que a pele das regiões acrais nunca é afetada^[6, 53].

É habitualmente assintomática, no entanto, em casos mais severos, origina dor, um decréscimo da mobilidade, sobretudo na região cervical e membros superiores e, eventualmente, uma redução da sensibilidade à dor e ao toque nas áreas afetadas^[3, 6].

Apesar da patogenia não estar ainda esclarecida, o ED poderá estar associado a uma produção desregulada de componentes da matriz extracelular pelos fibroblastos, com um espessamento das bandas de colagénio, aumento da deposição de glicosaminoglicanos, em que a resposta imunológica pode estar envolvida, visto que alguns doentes melhoram com terapêuticas imunossupressoras^[3, 53].

O diagnóstico é essencialmente clínico, mas deve ser apoiado por uma biópsia profunda^[6, 53]. Os achados histológicos revelam, sob a epiderme intacta um marcado espessamento da derme reticular e das bandas de colagénio com deposição de mucina na profundidade da derme e um aumento do número de mastócitos, sem edema ou esclerose^[5, 6, 39].

Não existe um tratamento eficaz para o ED, no entanto a fotoquimioterapia com PUVA e a fototerapia com UVA-1 são consideradas as mais eficazes e recomendadas. Outras hipóteses terapêuticas incluem esteroides tópicos e intralesionais, insulina intralesional, administração de penicilamina, baixas doses de metotrexato, ciclosporina, prostaglandina E1 e pentoxifilina^[2, 3, 6, 53]. A combinação de PUVA e fisioterapia poderão trazer benefícios aos

doentes com ED severa^[6]. O mecanismo de atuação da fotoquimioterapia com PUVA baseia-se no aumento da síntese de collagenase pelos fibroblastos (tal como na fototerapia com UVA-1) e da inibição da síntese de novo de colagénio tipo I^[53, 54]. A fototerapia, apesar de bem tolerada pelos doentes, pode provocar em fases iniciais ligeiras sensações de queimadura e hiperpigmentação que desaparece ao fim de seis meses após o término do tratamento^[54].

Apesar de não mostrar um benefício terapêutico consistente no ED, é recomendado o controlo rigoroso da glicemia, nomeadamente com bombas de insulina, mas sobretudo como medida preventiva^[2, 6].

g. Dermatose Perfurante Adquirida

A Dermatose Perfurante Adquirida (DPA) compreende um grupo de alterações crónicas da pele, caracterizadas pela eliminação transepidérmica dos constituintes alterados da derme^[3, 6]. Este grupo pode ser classificado, de acordo com o tipo de lesão epidérmica e com as características do material eliminado, em Doença de Kyrle, Colagenose Reativa Perfurante, Foliculite Perfurante e Elastose Perfurante Serpiginosa^[3, 4]. São dermatoses frequentes em ambos os tipos de diabetes e com início após os 18 anos de idade^[16, 55].

Clinicamente, a DPA caracteriza-se pela presença de nódulos ou pápulas hiperqueratósicas, foliculares, muito pruriginosas, com uma região central umbilicada rica em queratina e com 2 a 10 mm de dimensões (Fig. 11)^[5, 6, 16, 55]. As pápulas podem agrupar-se e coalescer formando placas verrucosas^[3].



Figura 11 - Lesões papulares umbilicadas e eritematosas, com uma crosta queratótica central aderente localizada nos MI. Retirado de: [4]

Primariamente as lesões apresentam uma localização preferencial na face extensora dos membros, dorso das mãos, tronco e, sobretudo, em zonas sujeitas a trauma devido ao fenómeno de Koebner, que justifica também o agravamento da DPA pela escoriação^[2, 5, 6].

Este tipo de dermatose encontra-se associada não só à DM, mas ainda à insuficiência renal crónica e/ou hemodiálise, por vezes relacionada com nefropatia diabética, ou a outras doenças como a hepatopatia, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), tuberculose, dermatite atópica, escabiose e algumas neoplasias malignas^[4, 6].

A patogénese não se encontra bem esclarecida, podendo a DPA ser o resultado de microtraumas, manifestações de microangiopatia ou desarranjos metabólicos que causam alterações na pele, ou de deposição de substâncias não removidas pela diálise e reconhecidas como estranhas pelo sistema imunitário^[2, 6, 16].

Histologicamente, a DPA é definida por perfuração transepidérmica e eliminação de tecido conjuntivo da derme^[6]. É também característica a presença de bandas de colagénio basófilas, vasos de parede espessada na porção superior da derme, e ainda de queratina e neutrófilos formando ulcerações epidérmicas por vezes cobertas por crostas hipequeratósicas^[5, 55].

O diagnóstico diferencial inclui essencialmente o Prurigo Nodular, as mordeduras de artrópodes, o Queratoacantoma Múltiplo, a Psoríase e o Líquen Plano^[6].

A DPA associada à diabetes apresenta uma fraca resposta à terapêutica, sendo esta essencialmente dirigida ao alívio do prurido^[2, 6]. Para tal, a aplicação de corticoides tópicos é considerada a terapêutica de primeira linha, podendo também recorrer-se a corticoides intralésionais, queratolíticos, retinóides tópicos e sistémicos, alopurinol, PUVA, fototerapia com UVB, antibióticos como por exemplo, a doxiciclina, anti-histaminicos orais e

crioterapia^[2, 5, 6, 39]. A transplantação renal poderá estar indicada em doentes selecionados com insuficiência renal crónica, visto que a diálise não melhora o curso da doença. Por outro lado, ao evitar traumatizar as regiões afetadas, as lesões poderão evoluir para uma resolução espontânea^[6].

Finalmente, deverá ser tido em conta que o prognóstico desta dermatose poderá melhorar significativamente se a intervenção incidir na prevenção das lesões e tratamento de eventuais doenças associadas^[4, 8].

OUTROS MARCADORES CUTÂNEOS NÃO ESPECÍFICOS ASSOCIADOS À DIABETES MELLITUS

A **Rubeose Facial** caracteriza-se por um eritema crónico da face e pescoço que resulta de alterações microangiopáticas e da dilatação de veias faciais superficiais^[2, 6]. Trata-se de uma condição benigna que pode surgir como pista para processos internos mais ameaçadores de microangiopatia secundária a um controlo subóptimo da glicemia^[6]. Assim sendo, o tratamento passa por um controle rigoroso da diabetes e evicção de álcool, cafeína e outros vasodilatadores^[2, 6].

O **Eritema Palmar** é uma possível complicação de ambos os tipos de diabetes e caracteriza-se pela presença de um eritema simétrico, assintomático e frequentemente limitado às eminências tenar e hipotenar^[6]. O eritema plantar apresenta-se numa minoria dos doentes com DM e poderá surgir como manifestação da microangiopatia ou da neuropatia autonómica. Apesar de não existir tratamento específico para esta lesão, acredita-se que um controlo rigoroso da glicemia poderá revertê-las^[26].

As **Telangiectasias Periungeais** traduzem-se por um eritema na região proximal da unha que é atribuído a uma dilatação do plexo vascular superficial, representando uma

microangiopatia diabética subjacente. Apesar de assintomático, este eritema pode cursar com alterações nas cutículas das unhas e da sensibilidade da extremidade dos dedos^[6].

O **espessamento da pele** que surge na DM pode ser descrito como um empastamento que limita o movimento das articulações, particularmente nas mãos, ou como um espessamento assintomático localizado^[3, 39]. É um achado frequente em diabéticos de longa duração, que ocorre na sequência de uma ativação de fibroblastos e aumento da polimerização do colagénio^[39].

O **amarelecimento das unhas e pele** são achados benignos e assintomáticos, mais frequentes na população diabética comparativamente à população geral, sendo a melhor explicação para este achado causado por certos produtos finais associados a glicosilação não enzimática do colagénio da derme^[2, 5, 6]. Este amarelecimento é particularmente notável a nível das palmas e plantas (Fig.12), poupando a esclera contrariamente ao que acontece na icterícia^[2].



As unhas tendem a apresentar um crescimento mais lento e um aspecto mais encurvado que o normal^[39].

O aumento da frequência do amarelecimento das unhas em diabéticos pode em parte ser atribuído a um aumento da prevalência de onicomicoses nestes

doentes e deve ser considerado como diagnóstico diferencial^[5, 6, 26].

Retirado de: [2]

A **Dermatose Purpúrica Pigmentada** coexiste com a Dermopatia diabética em 50% dos casos, é mais frequente em diabéticos idosos e caracteriza-se por um grupo heterogéneo e idiopático de lesões purpúricas com cerca de 0.3 a 1cm de diâmetro e que não desaparecem à digitopressão com evolução progressiva para hiperpigmentação. Localizam-se

preferencialmente nos membros inferiores, sobretudo nas áreas pré-tibiais e são causadas por uma extravasão de eritrócitos através do plexo venoso superficial. A subsequente deposição da hemossiderina libertada pelos eritrócitos é responsável pela cor característica entre o laranja e o castanho^[6].

Os **Acrocórdons** ou **Skin Tags** são fibromas moles particularmente comuns em diabéticos do sexo feminino aumentando a sua frequência com a idade^[6]. Tratam-se de lesões benignas, assintomáticas, de crescimento exofítico (Fig 13), localizadas nas pálpebras, pescoço, axilas e outras pregas^[2, 5, 6]. Geralmente, apresentam um tonalidade clara e raramente são hiperpigmentadas. As suas dimensões variam de pequenas pápulas a pólipos pediculados com 1 a



Figura 13 - Acrocórdons. (Serviço de Dermatologia dos CHUC)

6 mm de diâmetro e de superfície irregular^[6]. A sua associação com a diabetes encontra-se relacionada com o efeito proliferativo da hiperinsulinemia sobre os fibroblastos e queratinócitos, à semelhança do que acontece na patogénese da AN^[2, 6]. O tratamento é realizado apenas por motivos cosméticos recorrendo-se à crioterapia, excisão a laser, electrodissecação e biópsia excisional^[5, 6].

CONCLUSÃO

A Diabetes Mellitus é uma doença sistémica com manifestações clínicas que afetam vários sistemas e praticamente todos os diabéticos, ao longa da sua vida, apresentam lesões cutâneas associadas a esta doença^[2, 5]. Existe uma grande variedade de condições dermatológicas relacionadas com a alteração do metabolismo da glicose, sendo que algumas apresentam um impacto significativo sobre a pele^[6, 8]. Embora a maioria das manifestações cutâneas descritas não sejam fatais, servem como marcadores externos de complicações internas, visto que muitos dos mecanismos propostos subjacentes ao desenvolvimento destas lesões estão relacionados com a microangiopatia diabética e baixo controlo glicémico^[2, 5]. Assim, é essencial obter informações sobre doenças cutâneas em pacientes diabéticos e executar mais exames complementares de diagnóstico para deteção de outras complicações sistémicas em doentes com manifestações cutâneas^[2].

As lesões cutâneas podem ser o primeiro sinal de uma perturbação metabólica causada por uma diabetes não diagnosticada, da gestão subótima da doença, ou mesmo de um estado pré-diabético^[2, 6, 8]. Estas manifestações podem fornecer pistas acerca do anterior ou atual estado metabólico do doente e o seu reconhecimento pode permitir um diagnóstico e tratamento mais precoces, os quais poderão retardar a progressão e eventualmente melhorar o prognóstico da doença^[6]. No entanto, é de notar que a maioria das dermatoses associadas à diabetes não são específicas^[8].

O controlo glicémico é essencial na medida em que diminui as complicações associadas à DM, como a retinopatia, nefropatia, neuropatia e possivelmente doença arterial coronária, as que mais contribuem para a morbilidade e mortalidade associada a esta patologia^[3].

Com o advento de uma epidemia de obesidade e diabetes, torna-se essencial uma abordagem multidisciplinar nos cuidados dessa população com intervenção de inúmeras especialidades médicas, incluindo dermatologistas e endocrinologistas^[2, 5].

BIBLIOGRAFIA

1. Canale, S.T. and J.H. Beaty, *Diabetic Foot*, in *Campbell's Operative Orthopaedics*, Elsevier, Editor. 2012.
2. Levy, L. and J.A. Zeichner, *Dermatologic manifestation of diabetes*. J Diabetes, 2012. **4**(1): p. 68-76.
3. Fitzpatrick, T.B. and K. Wolff, *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. 2008, New York: McGraw-Hill Medical.
4. Ataseven, A. and S. Kayacetin, *Acquired reactive perforating collagenosis*. Eurasian J Med, 2012. **44**(1): p. 51-3.
5. Behm, B., et al., *Skin signs in diabetes mellitus*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**(10): p. 1203-11.
6. Murphy-Chutorian, B., G. Han, and S.R. Cohen, *Dermatologic manifestations of diabetes mellitus: a review*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2013. **42**(4): p. 869-98.
7. Forbes, J.M. and M.E. Cooper, *Mechanisms of diabetic complications*. Physiol Rev, 2013. **93**(1): p. 137-88.
8. Pierard, G.E., et al., *The skin landscape in diabetes mellitus. Focus on dermocosmetic management*. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2013. **6**: p. 127-35.
9. Shah, B., et al., *Diabetes and vascular disease in different arterial territories*. Diabetes Care, 2014. **37**(6): p. 1636-42.
10. Pereira, M., et al., *Trends in prevalence of diabetes mellitus and mean fasting glucose in Portugal (1987-2009): a systematic review*. Public Health, 2014. **128**(3): p. 214-21.
11. Chin, J.A. and B.E. Sumpio, *Diabetes mellitus and peripheral vascular disease: diagnosis and management*. Clin Podiatr Med Surg, 2014. **31**(1): p. 11-26.
12. Olokoba, A.B., O.A. Obateru, and L.B. Olokoba, *Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends*. Oman Med J, 2012. **27**(4): p. 269-73.
13. Orasanu, G. and J. Plutzky, *The pathologic continuum of diabetic vascular disease*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(5 Suppl): p. S35-42.
14. Thomas, D.R., *Clinical management of diabetic ulcers*. Clin Geriatr Med, 2013. **29**(2): p. 433-41.
15. Kalish, J. and F.B. Pomposelli, Jr., *Diabetic Foot and Vascular Complications*, in *Endocrinology: Adult and Pediatric*, Elsevier, Editor. 2015.
16. Sehgal, V.N., S.N. Bhattacharya, and P. Verma, *Juvenile, insulin-dependent diabetes mellitus, type 1-related dermatoses*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011. **25**(6): p. 625-36.
17. Kim, P.J. and J.S. Steinberg, *Complications of the diabetic foot*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2013. **42**(4): p. 833-47.
18. Tandon, N., M.K. Ali, and K.M. Narayan, *Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes*. Am J Cardiovasc Drugs, 2012. **12**(1): p. 7-22.

19. Tesfaye, S. and P. Kempler, *Painful diabetic neuropathy*. Diabetologia, 2005. **48**(5): p. 805-7.
20. Callaghan, B.C., J. Hur, and E.L. Feldman, *Diabetic neuropathy: one disease or two?* Curr Opin Neurol, 2012. **25**(5): p. 536-41.
21. Albers, J.W. and R. Pop-Busui, *Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014. **14**(8): p. 473.
22. Singleton, J.R. and A.G. Smith, *The diabetic neuropathies: practical and rational therapy*. Semin Neurol, 2012. **32**(3): p. 196-203.
23. Yaman, M., et al., *The cutaneous silent period in diabetes mellitus*. Neurosci Lett, 2007. **419**(3): p. 258-62.
24. Hartemann, A., et al., *Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management*. Diabetes Metab, 2011. **37**(5): p. 377-88.
25. Wukich, D.K., et al., *Neuropathy and poorly controlled diabetes increase the rate of surgical site infection after foot and ankle surgery*. J Bone Joint Surg Am, 2014. **96**(10): p. 832-9.
26. Bristow, I., *Non-ulcerative skin pathologies of the diabetic foot*. Diabetes Metab Res Rev, 2008 May-Jun. **24** Suppl 1: p. S84-9.
27. Botek, G., Gerres, J. , Saver, D. F. , Levinson, P., Opal, S., Giurini, J. and Koutkia-Mylonakis, P. *First Consult: Diabetic foot ulcers*. March 7, 2012 [Setembro 2015]; Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/medical_topic/21-s2.0-5072701.
28. Braun, L.R., et al., *Diabetic foot ulcer: an evidence-based treatment update*. Am J Clin Dermatol, 2014. **15**(3): p. 267-81.
29. Williams, M.L.a.H., J.E. , *Use of a human acellular dermal wound matrix in patients with complex wounds and comorbidities*. Journal of Wound Care, June 2015. **24**(6): p. 261-267.
30. Poradzka, A., et al., *Clinical aspects of fungal infections in diabetes*. Acta Pol Pharm, 2013. **70**(4): p. 587-96.
31. Dryden, M., et al., *Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections*. Clin Microbiol Infect, 2015. **21** Suppl 2: p. S27-32.
32. Cooke, F.J., *Infections in people with diabetes*. 2014. **43**(1).
33. Iacopi, E., et al., *Necrotizing Fasciitis and The Diabetic Foot*. Int J Low Extrem Wounds, 2015. **14**(4): p. 316-27.
34. Gulcan, A., et al., *Prevalence of toenail onychomycosis in patients with type 2 diabetes mellitus and evaluation of risk factors*. J Am Podiatr Med Assoc, 2011. **101**(1): p. 49-54.
35. Manzano-Gayosso, P., et al., *Onychomycosis incidence in type 2 diabetes mellitus patients*. Mycopathologia, 2008. **166**(1): p. 41-5.
36. Reid, S.D., et al., *Update on necrobiosis lipoidica: a review of etiology, diagnosis, and treatment options*. J Am Acad Dermatol, 2013. **69**(5): p. 783-91.

37. Pellicano, R., et al., *Dermoscopy of necrobiosis lipoidica and granuloma annulare*. *Dermatology*, 2013. **226**(4): p. 319-23.
38. Grillo, E., et al., *Necrobiosis lipoidica*. *Aust Fam Physician*, 2014. **43**(3): p. 129-30.
39. Han, G., *A new appraisal of dermatologic manifestations of diabetes mellitus*. *Cutis*, 2014. **94**(1): p. E21-6.
40. Conde-Montero, E., et al., *Dermoscopy of necrobiosis lipoidica*. *Actas Dermosifiliogr*, 2013. **104**(6): p. 534-7.
41. Thornsberry, L.A. and J.C. English, 3rd, *Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update*. *Am J Clin Dermatol*, 2013. **14**(4): p. 279-90.
42. Yun, J.H., et al., *Clinical and pathological features of generalized granuloma annulare with their correlation: a retrospective multicenter study in Korea*. *Ann Dermatol*, 2009. **21**(2): p. 113-9.
43. Buzasi, K., Z. Sapi, and G. Jermendy, *Acanthosis nigricans as a local cutaneous side effect of repeated human insulin injections*. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011. **94**(2): p. e34-6.
44. Barbato, M.T., et al., *Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance*. *An Bras Dermatol*, 2012. **87**(1): p. 97-104.
45. Jones, L.H. and M. Ficca, *Is Acanthosis Nigricans a reliable indicator for risk of type 2 diabetes?* *J Sch Nurs*, 2007. **23**(5): p. 247-51.
46. Kapoor, S., *Diagnosis and treatment of Acanthosis nigricans*. *Skinmed*, 2010. **8**(3): p. 161-4; quiz 165.
47. Mailler-Savage, E.A. and B.B. Adams, *Exogenous insulin-derived Acanthosis nigricans*. *Arch Dermatol*, 2008. **144**(1): p. 126-7.
48. Larsen, K., et al., *Incidence of bullosis diabeticorum--a controversial cause of chronic foot ulceration*. *Int Wound J*, 2008. **5**(4): p. 591-6.
49. Gupta, V., et al., *Bullosis diabeticorum: rare presentation in a common disease*. *Case Rep Endocrinol*, 2014. **2014**: p. 862912.
50. McCash, S. and P.O. Emanuel, *Defining diabetic dermopathy*. *J Dermatol*, 2011. **38**(10): p. 988-92.
51. Morgan, A.J. and R.A. Schwartz, *Diabetic dermopathy: A subtle sign with grave implications*. *J Am Acad Dermatol*, 2008. **58**(3): p. 447-51.
52. Brugler, A., et al., *Skin blood flow abnormalities in diabetic dermopathy*. *J Am Acad Dermatol*, 2011. **65**(3): p. 559-63.
53. Martin, C., et al., *Scleredema diabeticorum in a patient with type 2 diabetes mellitus*. *Case Rep Endocrinol*, 2011. **2011**: p. 560273.
54. Thumpimukvatana, N., C. Wongpraparut, and H.W. Lim, *Scleredema diabeticorum successfully treated with ultraviolet A1 phototherapy*. *J Dermatol*, 2010. **37**(12): p. 1036-9.
55. Kawakami, T. and R. Saito, *Acquired reactive perforating collagenosis associated with diabetes mellitus: eight cases that meet Faver's criteria*. *Br J Dermatol*, 1999. **140**(3): p. 521-4.

