

AVALIAÇÃO DO RISCO DE DOENÇA RENAL CRÔNICA EM UMA AMOSTRA POPULACIONAL DE DIABÉTICOS

Lawrence Raizama Gonçalves Costa¹⁶

Midyan Rebeca Novaes¹⁷

Sâmia Everuza Ferreira Fernandes¹⁷

Lucimary Cavalcante Gurgel Luna¹⁸

Cristianne da Silva Alexandre¹⁹

RESUMO

A doença renal crônica consiste em lesão, perda progressiva e irreversível da função dos rins. Os principais grupos de risco para o desenvolvimento desta patologia são diabetes mellitus, hipertensão arterial e história familiar. O diagnóstico da DRC baseia-se na identificação de grupos de risco, presença de alterações de sedimento urinário (microalbuminúria, proteinúria, hematuria e leucocitúria) e na redução da filtração glomerular avaliado pelo clearance de creatina. A presente pesquisa tem como objetivo avaliar o risco da doença renal crônica em uma amostra populacional de diabéticos. É um estudo de coorte transversal de caráter quantitativo e qualitativo, seguido de orientações aos pacientes, quanto ao risco de desenvolver a doença e avaliações de condições sistêmicas que podem potencializar o seu surgimento. Foram analisados 50 pacientes diabéticos no período de setembro de 2012 a maio de 2013, atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Centro Médico Nova Esperança, na cidade de Bayeux na Paraíba, os quais assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e preencheram uma ficha contendo um questionário investigativo fechado. A pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o protocolo nº 18/2011. Portanto, a detecção precoce da doença renal e utilização de condutas terapêuticas apropriadas para o retardo de sua progressão são medidas indispensáveis e urgentes, que só serão possíveis por um método de rastreamento e prevenção, visando à possibilidade de criar novos conceitos e transformar as condutas no atendimento para identificar de forma precoce, barata e eficaz a Doença Renal Crônica (DRC) em sua fase inicial nos pacientes diabéticos, podendo oferecer uma melhor qualidade de vida para estes pacientes e uma economia ao sistema de saúde.

Palavras-chave: Nefropatia. Taxa de filtração glomerular. Proteinúria. Diagnóstico precoce.

¹⁶ Acadêmico da Graduação em Medicina, da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE. End.: Av. Olinda, nº 407. João Pessoa-PB. CEP: 58039-120. Tel.: (83) 9920-2333. E-mail: lawrenceraizama@hotmail.com.

¹⁷ Acadêmicas da Graduação em Medicina, da Faculdade de Medicina Nova Esperança – FAMENE.

¹⁸ Médica Endocrinologista, professora da Faculdade de Medicina Nova Esperança – FAMENE. Colaboradora do projeto de extensão.

¹⁹ Médica Nefrologista. Professora da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE. Coordenadora do projeto “Avaliação do risco de doença renal crônica em uma amostra populacional”. E-mail: cristiannesa@gmail.com.

INTRODUÇÃO

O número de pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) vem aumentando progressivamente e, com isso, os custos relacionados ao diagnóstico tardio dessa patologia, pela necessidade da utilização de terapias de substituição, correspondem a até 15% do total de gastos nacionais com a saúde¹. Os métodos de rastreamento da população em risco de desenvolver a doença são simples². Até o momento, nenhum estudo nessa linha foi realizado em uma amostra populacional no estado da Paraíba, sendo de fundamental importância estimar o risco da doença em um município do Estado.

A DRC consiste em lesão renal com perda progressiva e irreversível da função renal. É uma doença multifatorial, progressiva e de alta morbimortalidade e passível de tratamento². Está relacionada a muitos custos pessoais, familiares, sociais e financeiros. A doença renal crônica constitui hoje um importante problema médico e de saúde pública¹. No Brasil, a prevalência de pacientes em programas crônicos de diálise dobrou nos últimos oito anos. O gasto com o programa de diálise e transplante renal no Brasil gira em torno de 1.4 bilhões de reais ao ano¹. Na Paraíba, segundo o Censo realizado nos centros de diálise do Brasil, no ano de 2005, pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, um total de 657 pacientes está fazendo uso de algum tipo de terapia de substituição renal^{2,1}.

Devido à redução da mortalidade dos pacientes em tratamento dialítico e ao crescente aumento na incidência de pacientes necessitando dessa terapêutica, a prevalência desse tipo de paciente está crescendo exponencialmente. Estima-se ainda que,

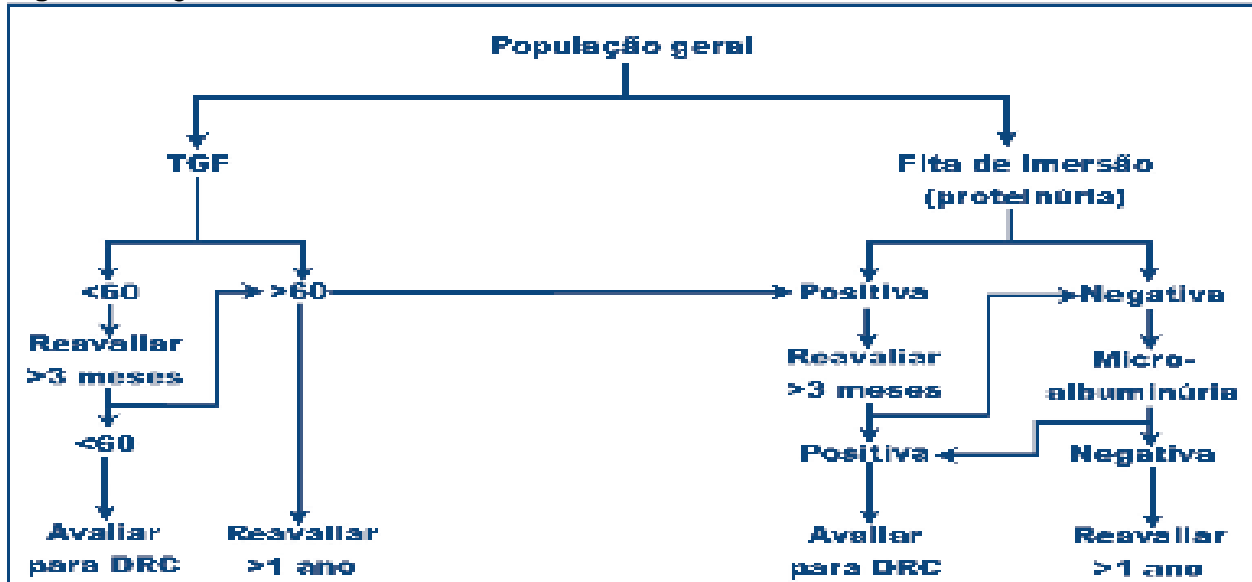
para cada paciente em diálise, existam seis portadores de algum grau de disfunção renal. A detecção precoce da doença renal e utilização de condutas terapêuticas apropriadas para o retardo de sua progressão são medidas indispensáveis e urgentes^{2,3,4}.

Como as duas principais causas de DRC são a hipertensão arterial e o diabetes mellitus, e essas são tratadas, principalmente, por médicos clínicos gerais que trabalham na área de atenção básica à saúde, a capacitação e a conscientização desses são essenciais para o diagnóstico e encaminhamento precoce ao nefrologista. Por outro lado, buscamos comprovar a importância de adicionar à instituição de diretrizes apropriadas condutas para retardar ou prevenir a progressão da DRC.

Alguns estudos estimam a prevalência da DRC na população geral através da dosagem de marcadores de lesão renal, como a concentração da creatinina sérica elevada, presença de microalbuminúria, taxa de filtrado glomerular (TFG), proteinúria, entre outros. Os marcadores citados acima são os principais e apresentam facilidade para sua realização e são de baixo custo, facilitando a comprovação do uso de métodos baratos, para o rastreamento da DRC em pacientes de risco. Segundo a diretriz de DRC da AMB e CFM, temos um algoritmo (Figura1) proposto para pesquisar proteinúria como marcador de lesão de parênquima renal⁹. Segundo o algoritmo, devemos usar a TFG e a fita de imersão para definir a pesquisa para avaliação de DRC, porém, o método da fita ou avaliação urinária de microalbuminúria de 24h deve ser utilizado para uma pesquisa de lesão inicial, possibilitando uma intervenção para retardar a evolução do

comprometimento renal e consequentemente prolongar a qualidade de vida⁹.

Figura 1 - Algoritmo



TGF= taxa de filtrado glomerular, DRC= Doença renal crônica.

Fonte: Diagnóstico. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Rio de Janeiro; 2011

O diagnóstico da maioria das DRC de caráter progressivo se baseia, principalmente, na identificação de hipertensão arterial e/ou DM, na presença de hematuria e/ou proteinúria e/ou leucocitúria, na determinação da TFG e elevada taxa de creatinina sérica. A pesquisa da hematuria e da proteinúria pode ser facilmente realizada empregando-se as fitas de imersão urinária. Quando a proteinúria for detectada, o próximo passo é quantificá-la, o que pode ser feito em urina de 24 horas ou em amostra isolada (neste caso, divide-se o valor da proteinúria em mg/dL pelo da creatinina, também em mg/dL, e o valor encontrado corresponde, em gramas, à proteinúria de 24 horas).

A TFG, idealmente, deveria ser

determinada pela depuração da inulina ou de materiais radioisotópicos, porém, é um método caro e pouco utilizado na prática⁵. O método mais adequado é a depuração da creatinina na avaliação da TFG. A depuração da creatinina pode ser realizada em urina coletada no período de 24 horas, porém, a coleta urinária inadequada, seja por incompreensão da técnica ou tipo de atividade do paciente, pode comprometer o resultado. De uma forma alternativa, a TFG pode ser estimada a partir da creatinina sérica. Os métodos mais empregados utilizam as fórmulas de Cockcroft-Gault⁶ e a do estudo MDRD para calcular a taxa de filtração (Figura 2). No presente trabalho, optamos pelo uso da fórmula de Cockcroft-Gault por ser um estudo de coorte transversal.

Figura 2 - Fórmula de Cockcroft-Gault.

Equação de Cockcroft-Gault	$C \text{ (ml/min)} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{72 \times S_{cr}} \times (0,85 \text{ se feminino})$
Equação resumida do estudo MDRD	$\text{RFG (ml/min}^{-1} \text{ por } 1,73\text{m}^2) = 186 \times (S_{cr})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203}$ $\times (0,742 \text{ se feminino}) \times (1,210 \text{ se negro})$

C_{cr}: clearance de creatinina; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; *S_{cr}*: creatinina sérica em mg/dl.
Idade em anos e peso em kg.

Fonte: Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41

Albuminúria

A taxa normal de excreção de albumina por dia é um valor menor que 20 mg. Valores persistentes entre 30 e 300 mg por dia são chamados de microalbuminúria. Usando a relação urinária de albumina/creatinina para estimar a concentração de albumina na urina, um valor acima de 30 mg/g, sugere que a excreção de albumina é maior que 30mg/dia e, portanto, que a microalbuminúria está presente. Albuminúria é definida como excreção persistente de albumina na urina em valores maiores que 300 mg/dia. Albuminúria aumentada, particularmente, microalbuminúria, é um achado precoce de nefropatia diabética⁷ e a proteinúria é um marcador já estabelecido da DRC em pacientes diabéticos e está presente na quarta fase do KDOQI-1, com < TFG⁸.

Creatinina

A creatinina é um produto da degradação da fosfocreatina (creatina fosforilada) no músculo e é, geralmente, produzida em uma taxa praticamente

constante pelo corpo, taxa diretamente proporcional à massa muscular da pessoa: quanto maior a massa muscular, maior a taxa.

Valores normais: Mulheres: 0,6-1,2mg/dl

Homens: 0,7-1,4mg/dl

Através da medida da creatinina do sangue, do volume urinário das 24 horas e da creatinina urinária, é possível calcular a taxa de filtração glomerular, usando o clearance de creatinina, que também serve para avaliar a função renal⁹.

Taxa de filtração glomerular

Taxa de filtração glomerular (TFG) é o volume de água filtrada fora do plasma pelas paredes dos capilares glomerulares nas cápsulas de Bowman, por unidade de tempo. As faixas normais para a TFG, ajustadas para a área de superfície corporal, são: Homens: 90 a 120 mL/min e Mulheres: 80 a 110 mL/min

Atualmente, a definição da doença renal crônica se baseia em três

componentes: (1) um componente anatômico ou estrutural (marcadores de dano renal); (2) um componente funcional (baseado na TFG) e (3) um componente temporal. Com base nessa definição, seria portador de DRC qualquer indivíduo que, independente da causa, apresentasse TFG < 60

mL/min/1,73m² ou a TFG > 60 mL/min/1,73m² associada a, pelo menos, um marcador de dano renal parenquimatoso (por exemplo, proteinúria), presente há pelo menos 3 meses¹⁰. Esta definição vem seguida da avaliação da tabela a seguir:

Tabela 1 - Estadiamento da Doença Renal Crônica.

Estágios da DRC	Taxa de filtração glomerular*	Proteinúria
1 Lesão renal com TFG normal ou aumentada	≥ 90 mL/min/1,73m ² .	Presente
2 Lesão renal com TFG levemente diminuída	60-89 mL/min/1,73m ² .	Presente
3A Lesão renal com TFG moderadamente diminuída	45-59 mL/min/1,73m ² .	Presente ou ausente
3B Lesão renal com TFG moderadamente diminuída	30-44 mL/min/1,73m ² .	
4 Lesão renal com TFG severamente diminuída	15-29 mL/min/1,73m ² .	Presente ou ausente
5 IRC estando ou não em TRS*	<15 mL/min/1,73m ² .	Presente ou ausente

* TRS=Terapia renal substitutiva (diálise ou transplante renal). TFG= taxa de filtração glomerular

Fonte: Estadiamento da doença renal crônica proposto pelo KDOQI1 e atualizado pelo National Collaborating Centre for Chronic Condition¹⁰³ ¹¹

Objetivo Geral

- Avaliar o risco da doença renal crônica em uma amostra populacional.

Objetivos Específicos

- Detectar precocemente pacientes com disfunção renal antes do encaminhamento ao nefrologista;
- Avaliar outros acometimentos sistêmicos dos pacientes;
- Orientar os pacientes quando ao risco de doença renal.

METODOLOGIA

É um estudo de coorte

transversal de caráter quantitativo e qualitativo, seguido de orientações aos pacientes, quanto ao risco de desenvolver a doença e avaliações de condições sistêmicas que podem potencializar o seu surgimento. Foram avaliados 50 pacientes diabéticos, atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Centro Médico Nova Esperança, no município de Bayeux-PB. Os pacientes autorizaram sua participação na pesquisa mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE. A pesquisa foi iniciada somente após a autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da

Faculdade de Medicina Nova Esperança, sob protocolo nº 18/2011.

As análises dos dados foram realizadas, estatisticamente, com o auxílio do programa computacional Graphpad Prism 6.0. Foram usados os parâmetros da estatística descritiva, com adoção das medidas usuais de tendência central e dispersão, além dos cálculos de frequência relativa. Para testar a normalidade dos dados, foi usado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para verificar correlação entre as variáveis, foi usada a análise de correlação de Spearman para variáveis não-paramétricas. Nos casos de comparação entre as variáveis independentes a paramétricas (como idade), foi usado o teste *t* de Student¹². O nível de significância adotado foi de 5%. Os resultados estão apresentados na forma de gráficos e tabelas para melhor compreensão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Consideramos os dois principais fatores de risco para DRC, Diabetes e Hipertensão, que houve uma forte relação entre eles e a doença renal. O estudo foi direcionado a uma população diabética, devido ao risco da nefropatia diabética, doença progressiva e crônica que, se não identificada em sua fase

inicial, leva o paciente a ser dependente de diálises, o que representa uma queda na qualidade de vida e maior custo ao sistema de saúde.

Dos 50 pacientes analisados no estudo, apenas 20% demonstraram ter TFG > 90 mL/min/1,73 m², o que não descarta a lesão renal; e 28% apresentaram TFG < 60 mL/min/1,73 m². Entre os 28% com TFG < 60 mL/min/1,73 m², 14% estão com microalbuminúria, o que já estabelece a DRC; e 36% não realizaram o exame de microalbuminúria de 24h, que segundo KDOQI, sua permanência >3 meses é DRC.

O estudo de rastreamento foi realizado com 50 pacientes diabéticos, entre os quais identificamos que 36% deles possuem alguma alteração na fita de imersão urinária: hematúria (8%), leucocitúria (8%), proteinúria (20%). Entre eles, temos a associação proteinúria e hematúria (4%) e proteinúria e leucocitúria (2%). Apenas 8% dos pacientes foram identificados com glicosúria, um sinal de não controle da glicemia.

A idade média dos pacientes é de 63 anos, com a menor idade de 38 anos e maior idade de 88 anos (Tabela 1). Não houve diferença estatística entre as idades dos pacientes masculinos e femininos (*t*= -0,28; *gl*= 48; *p*= 0,78).

Tabela 2 - Medidas descritivas das idades dos pacientes, estratificados por sexo, para os pacientes investigados entre setembro de 2012 a maio de 2013, no Centro Médico Nova Esperança em Bayeux - João Pessoa-PB.

Medidas descritivas (Idade em anos)	Idade dos pacientes		
	Total	Masculino	Feminino
Tamanho da amostra	50	21	29
Mínimo	38	40	38
Máximo	88	81	88
Amplitude Total	50	41	50

Média Aritmética	63	62.5	63.4
Desvio Padrão	12	11.8	12.3
Erro Padrão	1.7	2.6	2.3
Coeficiente de Variação	19.0%	18.9%	19.4%

Fonte: Pesquisa de campo, 2013

A idade dos pacientes tem influência relativa, o que devemos considerar é o tempo da doença. Desta forma, nos pacientes com DM1, realiza-se o rastreamento a partir de cinco anos do diagnóstico do DM, ou antes, em pacientes persistentemente descompensados, ou na adolescência. Em pacientes com DM2, a excreção urinária de albumina deve ser pesquisada logo após o diagnóstico do diabetes, assim que obtido o melhor controle possível da hiperglicemia e da hipertensão^{13,14,15}.

Correlacionando a idade com as outras variáveis encontradas nos pacientes do estudo, verificamos que ela não parece estar relacionada, diretamente, com nenhum fator de risco importante, com exceção da filtração glomerular, apresentando uma correlação negativa altamente significativa ($rs = -0,53$; $p < 0,0001$), sugerindo que a ação dos glomérulos possa ser muito influenciadas pela idade, principalmente em pacientes DM.

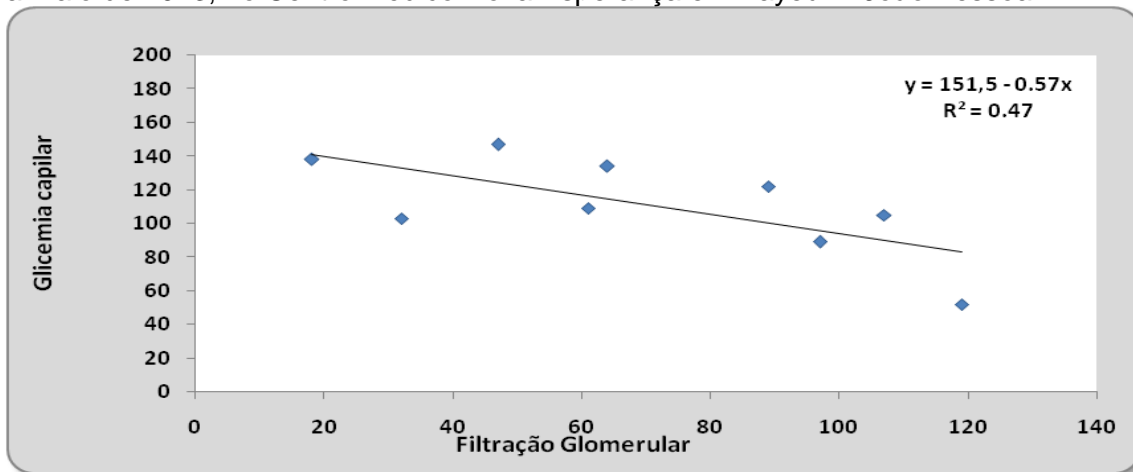
Com relação à glicemia dos pacientes, medida pelo teste de glicemia capilar, esta se mostrou fortemente correlacionada de modo inverso com a circunferência abdominal (r Pearson = $-0,30$; $p = 0,03$), ou seja, os pacientes com glicemias mais altas apresentaram uma circunferência abdominal menor. De forma semelhante, o IMC está relacionado com a circunferência abdominal, porém, positivamente ($rs = 0,74$; $p < 0,0001$), e ainda está relacionado negativamente com o pulso

dos pacientes investigados ($rs = -0,31$; $p = 0,03$). O pulso dos pacientes presentes na amostra mostrou-se também estar relacionado, negativamente, com o resultado do exame para microalbuminúria ($rs = -0,35$; $p = 0,01$). Embora, dentre os pacientes diagnosticados com microalbuminúria, esta correlação não se verifica e não encontramos correlação significativa com nenhum outro fator dentre as variáveis estudadas.

Ao investigar exclusivamente os pacientes com microalbuminúria, verificamos que a glicemia parece estar influenciando, negativamente, a taxa de filtração glomerular ($rs = -0,69$; $p = 0,04$), bem como, aumentando a creatinina sérica ($rs = -0,70$; $p = 0,03$). Isto indica que a glicemia possa ser o principal fator de risco a ser controlado para evitar o aparecimento de lesão glomerular, com surgimento de proteinúria e, conseqüentemente, de DRC (Figura 1). Muito embora ela não esteja relacionada diretamente à microalbuminúria ($rs = -0,04$; $p = 0,78$).

Como esperado, a filtração glomerular mostrou forte correlação negativa com a creatinina sérica ($rs = -0,78$; $p = 0,01$). Os 20% dos pacientes que apresentaram proteinúria estão numa faixa considerada não fisiológica. A excreção aumentada de proteína na urina é um marcador sensível para DRC secundária a diabetes, glomerulopatias primárias e secundárias e hipertensão arterial.

Figura 3 - Correlação entre a filtração glomerular e a glicemia capilar. O valor de r^2 indica que existe forte correlação negativa entre as duas variáveis. Coleta realizada em setembro de 2012 a maio de 2013, no Centro Médico Nova Esperança em Bayeux - João Pessoa-PB.



Fonte: Pesquisa de campo, 2013.

Quando correlacionadas as variáveis dentre os pacientes com diagnóstico de proteinúria, nem a glicemia e nem a taxa de microalbuminúria se relacionam, significativamente, com nenhuma outra variável, não parecendo ser fator de risco importante, pelo menos no grupo de estudado. Como a glicemia demonstrou ser um fator de risco importante para os pacientes com microalbuminúria, parece que o seu controle nessa fase inicial pré-DRC se faz essencial para prolongar a qualidade de vida dos pacientes com DM e evitar aparecimento de lesões renais permanentes. Novamente como esperado, a filtração glomerular se relaciona, negativamente, com a creatinina sérica ($r_s = -0,69$; $p = 0,03$). E parece existir uma relação positiva entre glicemia e pulso ($r_s = 0,73$; $p = 0,02$).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através do presente estudo, foi comprovada a necessidade do rastreamento fácil e barato da lesão renal em sua fase inicial, feito através de exames como creatinina sérica e microalbuminúria, o que nos possibilita iniciar o tratamento precoce, prevenindo ou retardando a progressão da DRC. Consideramos a possibilidade de surgir novos conceitos, transformando as condutas para paciente em risco de DRC, proporcionando uma melhor capacitação dos profissionais que lidam com estes pacientes, além de confirmarmos a eficácia de testes baratos na detecção precoce.

RISK ASSESSMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN A POPULATION SAMPLE OF DIABETIC

ABSTRACT

Chronic kidney disease is to injury, progressive and irreversible loss of kidney function. The main groups at risk for developing this disease are diabetes mellitus, hypertension and family history. The diagnosis of CKD is based on the identification of risk groups, the presence of alterations in urinary sediment (microalbuminuria, proteinuria, hematuria and pyuria) and reduced glomerular filtration rate assessed by creatine clearance. This project aims to assess the risk of chronic kidney disease in a population sample of diabetic. It is a cross-sectional cohort study of quantitative and qualitative, followed by guidance to patients regarding the risk of developing the disease and evaluation of systemic conditions that can enhance your appearance. 50 diabetic patients were analyzed from September 2012 to May 2013, in the outpatient clinic of Endocrinology, New Hope Medical Center in the town of Bayeux in Paraíba, which signed a consent form and filled out a form containing an closed investigative questionnaire. The study was approved by the Ethics in Research Protocol nº 18/2011. Therefore, early detection of kidney disease and use of appropriate therapeutic approaches to delay its progression are indispensable and urgent measures, which will be possible only by a method of screening and prevention, aiming at the possibility of creating new concepts and transform behaviors in care to identify early , inexpensive and effective way to Chronic Kidney Disease (CKD) in its initial phase of diabetic patients , and may offer a better quality of life for these patients and savings to the health system .

Key- words: Nephropathy. Glomerular filtration rate. Proteinuria. Early diagnosis.

REFERÊNCIAS

1. Filho NS, Brito DJA. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio, J Bras Nefrol. 2009;28(3):1-5.
2. Romão Júnior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. J Bras Nefrol. 2004;26:1-3.
3. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic Kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med, 2003;139(2):137-47.
4. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Bevilacqua JL, Romão Jr JE, Lugon J. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise. J Bras Nefrol 2008;30(4):233-8.
5. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Estimating the glomerular filtration rate: dos and don'ts for assessing kidney function. Postgrad Med 2001;110:55-62.
6. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.
7. Estudo do rastreamento precoce da doença renal na população de Palmas-TO: uma aplicação do Scored aos métodos convencionais/Itálgores Hoffman II Lopes

Sousa Coutinho –São Paulo; 2011.

8. Vallada EP. Manual de Exames de Urina. 4.ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1981.

9. Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Diagnóstico. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Rio de Janeiro; 2011

10. Santos LG, Carvalho JS, Reis MA. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. J. Bras. Nefrol. São Paulo Jan./Mar. 2011;33(1):93-108.

11. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006;354:2473-83.

12. Callegari-Jacques, Sidia M. Bioestatística: Princípios e Aplicações. Porto Alegre: Artmed, 2003.

13. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. Diabetes Care. 2005;28:164-76.

14. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy (position statement). Diabetes Care. 2004;27 (Suppl 1):S79-83.

15. Murussi M, Coester A, Gross JL, Silveiro SP. Nefropatia diabética no diabetes melito tipo 2: fatores de risco e prevenção. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2003;47:207-19.

Recebido em: 01.12.13 Aceito em: 09.04.14
--