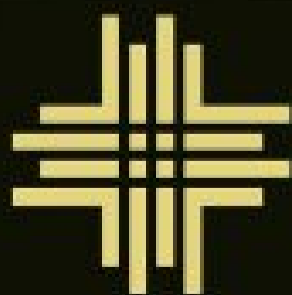


# WZ



MEDGRUPO - Ciclo 1:

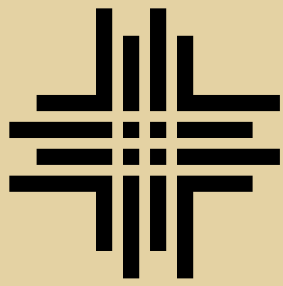
**MEDCURSO**

**2019**

**VOLUME 3**

**DIABETES MELLITUS  
OBESIDADE**

PARTE CLÍNICA E CIRÚRGICA



MEDGRUPO CICLO 1:

# MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 3

## ENDOCRINOLOGIA

2019

### Cap. 1 – *Diabetes Mellitus* – Parte 1

#### Patogênese, Diagnóstico e Tratamento

Introdução

- 1- Definição
- 2- Metabolismo Intermediário Normal – Fisiologia
- 3- Metabolismo Intermediário no *Diabetes Mellitus*

Classificação e Etiopatogenia

Quadro Clínico e Diagnóstico

- 1- Quadro Clínico do DM Tipo 1
- 2- Quadro Clínico do DM Tipo 2
- 3- Confirmação Diagnóstica
- 4- Estados Pré-Diabéticos
- 5- Rastreamento Populacional
- 6- Diferenciação entre DM Tipo 1 e Tipo 2

Tratamento do DM Tipo 1

- 1- Objetivos do Tratamento
- 2- Controle de Tratamento – Alvos Glicêmicos
- 3- Dieta, Álcool e Exercício Físico
- 4- Insulinoterapia
- 5- Hipoglicemia
- 6- Outros Problemas com a Insulinoterapia
- 7- Fatores que Interferem com a Necessidade de Insulina

Tratamento do DM Tipo 2

- 1- Objetivos do Tratamento e Alvo Glicêmico
- 2- Dieta e Exercício Físico
- 3- Tratamento da Obesidade
- 4- Terapia Farmacológica (Antidiabéticos)
- 5- Insulinoterapia (DM Tipo 2)
- 6- Algoritmo para o Tratamento do DM Tipo 2

Tratamento Anti-Hipertensivos, Antilipêmicos e Uso do AAS

- 1- Tratamento da Hipertensão Arterial
- 2- Uso das Estatinas e Tratamento da Dislipidemia no Diabético
- 3- Uso do AAS no *Diabetes Mellitus*
- 4- DM tipo 2 e a Síndrome Metabólica (SM)

Tratamento do Diabetes em Pacientes Hospitalizados

- 1- Pré, Per e Pós-Operatório

- 2- Infarto Agudo do Miocárdio
- 3- Acidente Vascular Encefálico
- 4- Paciente na UTI
- 5- Outros Pacientes Hospitalizados

### Cap. 2 – *Diabetes Mellitus* – Parte 2

#### Complicações Crônicas

Complicações Microvasculares

- 1- Retinopatia Diabética
- 2- Nefropatia Diabética
- 3- Neuropatia Diabética
- 4- Pé Diabético

Complicações Macrovasculares e Mortalidade

- 1- Doença Coronariana e Cardíaca
- 2- Doença Cerebrovascular
- 3- Arteriopatia Periférica

### Cap. 3 – *Diabetes Mellitus* – Parte 3

#### Complicações Agudas

Introdução

Hipoglicemia

Cetoacidose Diabética (CAD)

Estado Hiperglicêmico Hiperosmolar Não Cetótico

Cetoacidose Alcoólica

### Cap. 4 – *Obesidade*

Introdução

Complicações da Obesidade


Tratamento

- 1- Dieta para o Obeso
- 2- Exercício Físico Regular
- 3- Terapia Medicamentosa
- 4- Cirurgia Bariátrica

### Área de Treinamento Medcurso

Questões de Concursos

Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica 



# Cap. 1

**DIABETES MELLITUS – PARTE 1**  
PATOGÊNESE, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

# DIABETES MELLITUS – PARTE 1

PATOGÊNESE, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

## INTRODUÇÃO

### 1- Definição

*Diabetes mellitus* é uma doença do metabolismo intermediário, caracterizada fundamentalmente pela ocorrência de HIPERGLICEMIA CRÔNICA, que em longo prazo promove lesões em órgãos-alvo, podendo cursar também com descompensações metabólicas agudas... De acordo com a etiopatogenia, os fatores que contribuem para a hiperglicemia são: **deficit de insulina (absoluto ou relativo) e/ou resistência à insulina**. De qualquer forma, o resultado final é sempre a **diminuição da utilização periférica e aumento da produção (hepática) de glicose**.

### 2- Metabolismo Intermediário Normal – Fisiologia

Para entender a fisiopatologia do *diabetes mellitus*, é preciso antes uma rápida revisão sobre fisiologia. Então vamos lá...

Chamamos de **metabolismo intermediário** o conjunto de reações bioquímicas orgânicas de síntese e degradação de macromoléculas. Estas últimas podem ser classificadas em três grupos básicos: *proteínas*, *carboidratos* e *lipídios*. As proteínas são componentes estruturais dos tecidos, e também exercem diversas funções homeostáticas na forma de enzimas, hormônios, imunoglobulinas etc. Apenas em situações especiais acabam sendo utilizadas como “combustível energético”... Já os carboidratos e lipídios são, essencialmente, moléculas de reserva energética, ainda que participem também da estrutura física dos tecidos e da intermediação de processos metabólicos (ex.: como cofatores enzimáticos).

**Anabolismo** é o conjunto de reações de síntese das macromoléculas. No corpo humano, o anabolismo promove a formação de *polímeros*: aminoácidos formam proteínas; glicose forma glicogênio; e ácidos graxos (juntamente com o glicerol) dão origem aos triglicerídeos. O **catabolismo** consiste no processo inverso, com reações de decomposição desses polímeros em suas respectivas unidades moleculares.

O metabolismo intermediário é controlado por hormônios. A *insulina*, sintetizada e secretada pelas células beta das ilhotas pancreáticas, é o grande “maestro” do anabolismo! Por outro lado, os hormônios conhecidos como “contrarreguladores da insulina” (*glucagon*, *adrenalina*, *cortisol* e, em menor grau, *GH*) exercem

efeito oposto, mediando o catabolismo. A fim de manter a homeostase, deve haver um equilíbrio dinâmico entre anabolismo e catabolismo, com pequenas variações em função da disponibilidade de nutrientes... Assim, no período pós-prandial predominam as reações de anabolismo, por estímulo de elevados níveis séricos de insulina, ao passo que no jejum predominam as reações de catabolismo, movidas pela queda da insulina e aumento dos contrarreguladores, em particular o glucagon.

A **insulina** é um peptídeo derivado da clivagem da *pró-insulina*, o que também origina o *peptídeo C*, este último sem atividade hormonal. O principal estímulo para a sua síntese e liberação é o **aumento dos níveis séricos de glicose**. A glicose é “percebida” ao adentrar o citoplasma através dos canais GLUT 1 e 2, que são expressos de forma constitutiva na membrana da célula beta. Ocorre então glicólise e formação de ATP, que promove o fechamento dos *canais de potássio ATP-sensíveis*, resultando na despolarização celular e consequente influxo de cálcio, principal estímulo à degranulação.

É importante que o mecanismo de secreção da insulina esteja claro, pois algumas drogas empregadas no tratamento do DM atuam através dele, fechando esses canais de potássio ATP-sensíveis (os “secretagogos”, como as sulfonilureias e as glinidas – maiores detalhes adiante)...

O **glucagon** também é um hormônio peptídico, porém, é sintetizado e liberado pelas células-alfa das ilhotas, basicamente em resposta à **redução dos níveis séricos de glicose**.

*Ora, mas por que o nível sérico de glicose é tão importante assim? Por que ele representa a principal variável que norteia os hormônios controladores do metabolismo intermediário???*  
*Vamos lembrar...*

A **glicose** é a grande fonte de energia dos neurônios! Lembre-se que neurônios NÃO são sensíveis à insulina. Eles já expressam canais de glicose (GLUT 1) de forma *constitutiva* em sua membrana, sendo estritamente dependentes da glicemia (que por isso precisa ser mantida constante). A ausência de resposta à insulina explica ainda a incapacidade para a síntese e armazenamento de glicogênio. Sem reserva de glicose, o SNC rapidamente entra em colapso na vigência de neuroglicopenia... Também NÃO são capazes de realizar *beta-oxidação* (geração de ATP a partir de ácidos graxos), pois não possuem o maquinário enzimático para tal... Diante de um *deficit* extremo de glicose, o fígado produz *corpos cetônicos* a partir dos ácidos graxos, que podem ser usados como “combustível alternativo” pelos

neurônios. Todavia, existe um grave empecilho à sustentabilidade dessa estratégia de resgate: a *cetoacidose*, um tipo de acidose metabólica com ânion-gap aumentado causado pelo excesso de corpos cetônicos!!! Logo, a glicose é imprescindível para a manutenção da vida dos seres humanos.

Vejamos agora, um pouco mais a fundo, a dinâmica do metabolismo intermediário normal...

### - Estado Pós-Prandial

A absorção intestinal de nutrientes eleva os níveis séricos de glicose, aminoácidos e lipoproteínas ricas em triglicerídeos (quilomícrons/VLDL). Como vimos, a glicose estimula a liberação de insulina, o que acontece em duas etapas. Na primeira fase (pico precoce), a insulina é liberada a partir de grânulos pré-formados, aumentando seus níveis séricos em cerca de dois a dez minutos. Na segunda fase (tardia), a insulina é secretada de forma *sustentada*, em decorrência de um aumento em sua síntese... **A resposta insulínica promove dois efeitos básicos: (1) anabolismo e (2) utilização da glicose como principal substrato energético.**

**Anabolismo dos carboidratos:** a glicose captada por hepatócitos e miócitos é utilizada na glicólise, e o que sobra serve de substrato para a síntese de glicogênio hepático e muscular – GLICOGENOGÊNESE.

**Anabolismo dos lipídios:** diante do excesso de glicose no hepatócito, uma parte da acetilCoA produzida pela glicólise é convertida em malonilCoA para a síntese de ácidos graxos – LIPOGÊNESE. Os ácidos graxos são transportados aos adipócitos, onde se tornam triglicerídeos através da reação de “esterificação”.

**Anabolismo das proteínas:** os aminoácidos adentram as células e são utilizados na SÍNTESE PROTEICA.

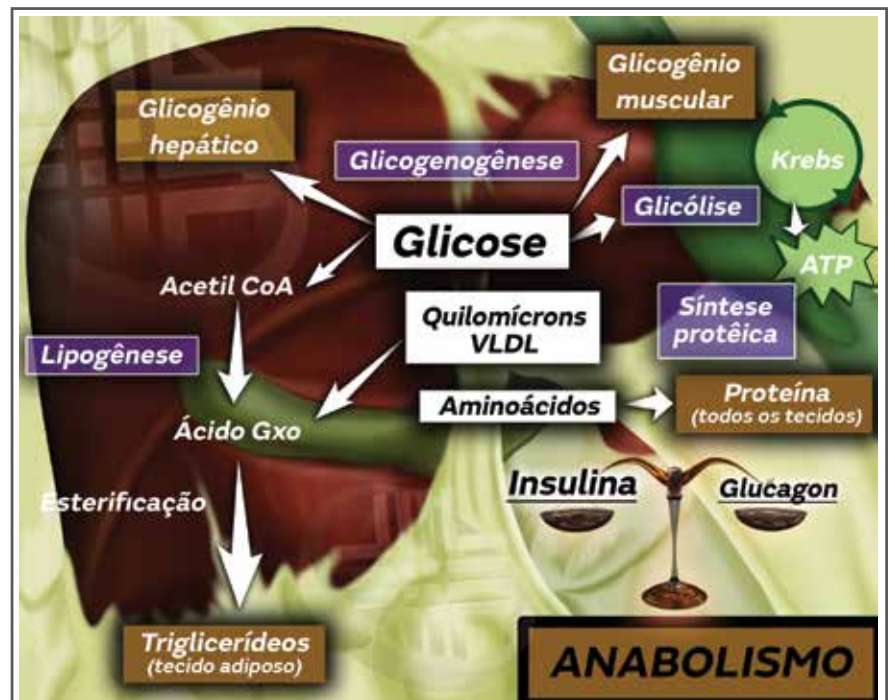
**Em resumo**, no estado pós-prandial predomina o ANABOLISMO, marcado pela síntese de glicogênio hepático e muscular, de triglicerídeos nos adipócitos e de proteínas em todos os tecidos, juntamente à utilização da glicose pela via glicolítica como principal substrato energético. Ocorre predomínio da insulina em relação aos hormônios contrarreguladores.

### - Estado de Jejum (Interprandial)

Terminada a absorção intestinal de nutrientes, os níveis séricos de glicose, aminoácidos e lipoproteínas tendem a se reduzir... Assim, visando à manutenção da glicemia, ocorre inibição da liberação de insulina, com estímulo à secreção de contrarreguladores, particularmente o glucagon. **O novo equilíbrio hormonal propicia dois fenômenos básicos: (1) catabo-**

**lismo; e (2) utilização de ácidos graxos como principal substrato energético.**

**Catabolismo dos carboidratos:** o glicogênio hepático é clivado, liberando glicose para o sangue – GLICOGENÓLISE. Com isso, a glicemia é mantida estável na primeira fase do estado de jejum. Após 24-48h, todavia, o estoque de glicogênio hepático acaba...



**Fig. 1:** Reações no estado pós-prandial (anabolismo). Predomínio do efeito da insulina.

**Produção hepática de glicose:** à medida em que o glicogênio hepático se esgota, a glicemia passa a ser mantida pela **GLICONEOGÊNESE** – síntese hepática de glicose a partir de moléculas não glicídicas. Tais substratos para a gliconeogênese provêm do catabolismo de vários tecidos: lactato dos músculos, glicerol do tecido adiposo e aminoácidos da proteólise celular (ex.: glutamina).

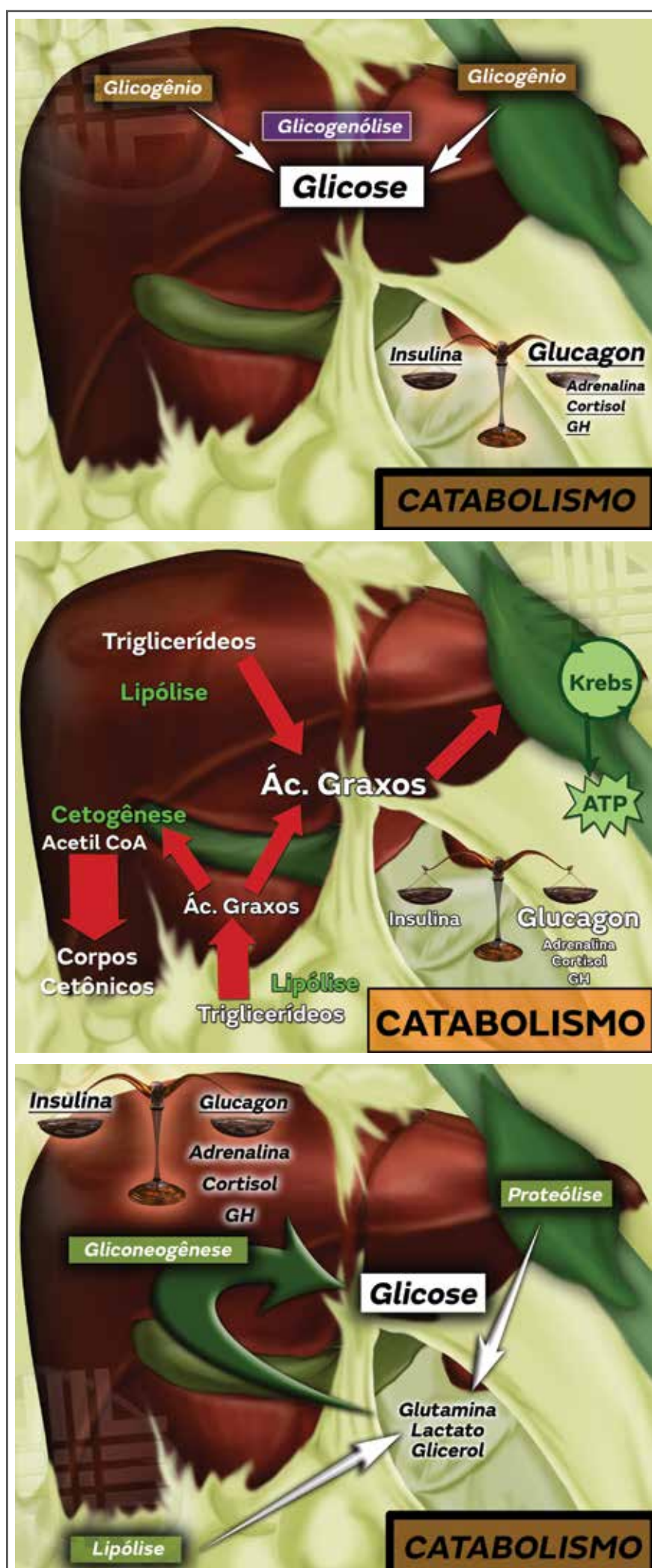
**Catabolismo dos lipídios:** os triglicerídeos são clivados, liberando ácidos graxos livres – **LI-PÓLISE**. O estímulo provém dos hormônios contrarreguladores, com efeito “permissivo” da hipoinsulinemia. Assim, os ácidos graxos se tornam os principais substratos energéticos para a maioria das células do corpo, em especial os miócitos, onde sofrem BETA-OXI-DAÇÃO. Se a liberação de ácidos graxos for excessiva, uma parte será aproveitada pelo hepatócito para a síntese de corpos cetônicos – **CETOGÊNESE**. Fisiologicamente, a cetogênese ocorre em pequena escala nos indivíduos não diabéticos após jejum prolongado (“cetose de jejum”).

**Catabolismo das proteínas:** as proteínas são quebradas em aminoácidos (PROTEÓLISE), embora este processo ocorra em pequena quantidade em curto prazo.

Para finalizar esta breve revisão, falemos um pouco das “famosas” **incretinas** (assunto muito em voga na atualidade)... *O que são as incretinas?* São peptídeos secretados pelo tubo digestivo durante a absorção de nutrientes. *Seu principal efeito é:* aumentar a secreção pancreática de insulina em resposta à glicose. Em outras palavras, as incretinas “incrementam” a secreção de insulina na presença de glicose, mas somente quando a glicose é absorvida a partir de uma refeição!!!

De fato, foi demonstrado que, fisiologicamente, a secreção de insulina é maior quando uma mesma carga de glicose é ministrada pela via oral, em comparação com a via endovenosa... Existem duas incretinas principais: **GLP-1** (*Glucagon-Like Peptide 1*) e **GIP** (*Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*). Ambas são degradadas pela enzima **DPP-IV** (*Dipeptidil Peptidase IV*)... Muitos diabéticos – especialmente do tipo 2 (ver adiante) – apresentam uma baixa do “efeito incretínico”, por motivos ainda pouco compreendidos. Novos medicamentos (ex.: *sitagliptina*, um inibidor da DPP-IV), melhoram o controle glicêmico nesses casos, por aumentar o “efeito incretínico”.

**Em resumo**, no estado interprandial predomina o CATABOLISMO, marcado por glicogenólise, lipólise e proteólise, com utilização de ácidos graxos (e em menor escala, *corpos cetônicos*) para a produção de energia na maioria das células. Os níveis glicêmicos passam a servir exclusivamente aos neurônios, e são garantidos pela produção hepática de glicose através da *gliconeogênese*. Tudo isso é devido a um aumento dos hormônios contrarreguladores, com efeito “permissivo” decorrente da queda da insulina.



**Fig. 2:** Reações no estado de jejum (catabolismo). Predomínio dos hormônios contrainsulínicos.

### 3- Metabolismo Intermediário no Diabetes Mellitus

Devido à *carência de insulina* (absoluta ou relativa), o organismo do diabético se comporta como se o paciente estivesse constantemente em estado de jejum, mesmo no período pós-prandial (“fome na abundância”). Desse modo, o catabolismo e a gliconeogênese ficam continuamente estimulados, e a utilização periférica de ácidos graxos (betaoxidação) predomina em relação à glicólise, explicando o surgimento de hiperglicemia crônica (pré e pós-prandial).

## CLASSIFICAÇÃO E ETIOPATOGENIA

### 1- Classificação

Classificamos o *Diabetes Mellitus* (DM) em quatro tipos principais (**Tabela 1**):

Tab. 1 Classificação do diabetes mellitus	
<b>DM tipo 1</b>  (5-10%)	Cursa com <i>destruição primária das células beta</i> e hipoinsulinismo “absoluto”. É subdividido em <b>tipo 1A</b> (mecanismo autoimune – mais de 90% dos casos) e <b>tipo 1B</b> (idiopático – 4-7%, particularmente em negros e asiáticos). Predomina em pacientes jovens não obesos (crianças e adolescentes), mas até 30% aparece após a idade de 30 anos (o chamado “LADA” ou <i>Latent Autoimmune Diabetes of Adults</i> – diabetes autoimune “latente” do adulto).
<b>DM tipo 2</b>  (80-90%)	Cursa primariamente com <i>resistência periférica à insulina</i> , que ao longo do tempo se associa à <i>disfunção progressiva das células beta</i> (“exaustão” secretória). O hipoinsulinismo é “relativo”, isto é, no início do quadro a insulina aumenta, porém esse aumento é insuficiente para controlar a glicemia. Predomina em adultos obesos (> 45 anos), mas tem se tornado cada vez mais frequente em crianças e adolescentes (por causa da epidemia de obesidade).
<b>DM gestacional</b>	Modernamente definido como a <i>intolerância à glicose diagnosticada durante a gestação que não configura um quadro de franco diabetes mellitus segundo os critérios diagnósticos para pacientes não grávidas</i> . Quando os critérios diagnósticos de DM em não gestantes são observados durante a gestação, o mais correto é classificar como <i>diabetes mellitus “não gestacional”</i> ou <i>overt diabetes</i> .

**“Outros”**

Nesta categoria são incluídos os casos que possuem etiologia específica bem definida, como o DM associado ao uso de drogas (ex.: glicocorticoides), endocrinopatias (ex.: síndrome de Cushing) ou mesmo defeitos monogênicos (ex.: o chamado “MODY” ou *Maturity-Onset Diabetes of the Young*), entre outros.

## 2- Etiopatogenia do DM Tipo 1

O DM tipo 1A é uma doença *autoimune*, e não raro coexiste com outras imunopatias (ex.: anemia perniciosa, vitiligo, Hashimoto etc.), o que sugere a existência de um distúrbio imunológico amplo em muitos casos... O modelo etiopatogênico mais aceito na atualidade se baseia na interação entre fatores genéticos e ambientais. Acredita-se que infecções virais (ex.: *Cocksackie B*), e/ou exposição a antígenos ainda desconhecidos, poderiam, através de *mimetismo molecular*, desencadear o processo de **insulite** (inflamação das ilhotas pancreáticas) em indivíduos geneticamente predispostos. Diversos genes contribuem com essa predisposição, a maioria relacionada ao complexo principal de histocompatibilidade (ex.: genes HLA, como DR3 e DR4). O peso da influência genética é comprovado pelo fato de 30-70% dos gêmeos univitelinos serem concordantes para a doença! Além disso, parentes de primeiro grau de um portador de DM tipo 1A desenvolvem a doença cerca de dez vezes mais do que a população geral...

As ilhotas de Langerhans são invadidas por *linfócitos T citotóxicos (CD8+)*, que destroem seletivamente as células beta, deixando as demais células intactas. Neste processo, é comum surgirem autoanticorpos característicos, porém estes NÃO parecem diretamente patogênicos, sendo apenas *marcadores de autoimunidade* direcionados contra antígenos das células beta (**Tabela 2**).

**Tab. 2 Principais autoanticorpos encontrados no DM tipo 1**

- 1) Anti-ilhota (ICA) = 80%.
- 2) Anti-GAD = 70%.
- 3) Anti-IA-2 = 60%.

*Obs.: ICA = Islet Cell Antigen; GAD = Glutamic Acid Decarboxilase.  
IA-2 = insuloma associated protein-2. Outros autoanticorpos também podem ser encontrados, mas citamos aqui somente os principais.*

Tais marcadores aparecem anos ANTES da expressão clínica da doença!!! Por conseguinte, hoje está claro que o DM tipo 1A possui uma fase assintomática, em que ocorre destruição progressiva das células beta antes que o pâncreas se torne incapaz de produzir insulina em níveis satisfatórios... Quando a massa de células beta atinge um ponto “crítico” (80-90% de destruição), eventos como a *puberdade* e *infecções intercorrentes* – que promovem re-

sistência à insulina – induzem a instalação abrupta dos sintomas (dando a falsa impressão de que todo o processo teve início agudo), já que a insulina produzida passa a não ser mais suficiente para suprir as necessidades homeostáticas. Assim, a presença de autoanticorpos num paciente assintomático é um importante preditor de risco para DM tipo 1A!

Até 50% dos parentes de primeiro grau desenvolvem a doença em questão de anos quando um ou mais autoanticorpos são positivos no soro. A chance é ainda maior quanto mais precoce for a idade de surgimento dos mesmos... Vale ressaltar que, apesar da natureza autoimune da doença, não há evidências que corroborem o uso *profilático* de imunossupressores! O risco-benefício em longo prazo nunca se mostrou favorável (são muitos os parafiteos do tratamento), e sabe-se que basta suspender ou reduzir a dose dos fármacos para o processo de destruição das células beta retomar seu curso a partir de onde havia parado...

É importante reconhecer também que ao longo do tempo a maioria das células beta serão destruídas (ausência ABSOLUTA de insulina endógena)! Portanto, os portadores de DM tipo 1 dependem, para o resto de suas vidas, da reposição de insulina exógena (caso contrário, inexoravelmente desenvolvem *cetoacidose diabética*)!

A incidência do DM tipo 1 é *bimodal*, apresentando um pico na faixa etária entre 4-6 anos, e outro por volta de 10-14 anos. Não há diferença entre os sexos, porém observa-se ampla variabilidade em função da região geográfica e da etnia. A incidência global aumenta em proporção direta à *latitude* (distância da linha do equador). Migrantes que saem de áreas de baixa incidência para locais como o norte europeu (ex.: Finlândia, uma das maiores incidências mundiais) adquirem um risco aumentado de desenvolver a doença! Tal fato fortalece a crença em fatores ambientais ainda não identificados... Contudo, a influência do ambiente não é absoluta: dependendo da etnia do indivíduo, mesmo migrando para áreas de alta incidência o risco pode continuar baixo (ex.: é o que se observa em asiáticos).

Apesar de já ter sido chamado de “DM juvenil”, pelo fato de comumente aparecer na infância/adolescência, sabemos que até 30% dos casos de DM tipo 1A se iniciam em maiores de 30 anos (LADA – *Latent Autoimmune Diabetes of Adults*). Tais pacientes, inclusive, apresentam outra característica peculiar, que os distingue do DM tipo 1A clássico: a progressão do *deficit* insulínico é relativamente lenta (passam-se DÉCADAS até a destruição total das células beta), o que justifica um quadro clínico mais arrastado, podendo levar à confusão diagnóstica com DM tipo 2. No entanto, mais cedo ou mais tarde o hipoinsulinismo absoluto se estabelece (ex.: surgimento de cetoacidose), e a diferenciação diagnóstica se torna mais evidente...

A etiopatogenia do DM tipo 1B é desconhecida... Algumas evidências sugerem que mutações no gene da insulina seriam as responsáveis por boa parte dos casos...

### 3- Etiopatogenia do DM Tipo 2

Enquanto no DM tipo 1 o problema é a destruição das células beta (autoimune ou idiopática), levando ao hipoinsulinismo absoluto, no DM tipo 2 os fatores que justificam a hiperglicemia são: (1) *resistência à insulina*; e (2) *deficit secretório das células beta*. Acredita-se que ambos sejam necessários para a expressão clínica da doença, e parece que a resistência à insulina surge primeiro, fazendo com que a célula beta trabalhe em excesso até atingir uma “exaustão” secretória (ver **GRÁFICO 1**). O resultado é o **hipoinsulinismo “relativo”**, isto é, a insulina pode estar “normal” ou mesmo alta, mas é sempre insuficiente para manter a homeostase da glicose...

Assim como no DM tipo 1, aqui também temos uma interação entre fatores genéticos e ambientais. Indivíduos geneticamente propensos têm maior chance de desenvolver DM tipo 2 quando expostos a *ganho de peso e inatividade física*, eventos que acarretam resistência à insulina. A hiperglicemia crônica, juntamente com a hiperlipemia, agrava a resistência insulínica e o *deficit secretório* (efeitos “glicotóxico” e “lipotóxico”), gerando um ciclo vicioso que evolui com descompensação metabólica progressiva...

Curiosamente, a influência genética no DM tipo 2 é maior do que no DM tipo 1. A concordância entre gêmeos univitelinos, por exemplo, beira os 100%!!! Todavia, vale ressaltar que, mesmo nesses casos, a história natural da doença tende a ser modulada em função do estilo de vida (ex.: quanto mais obeso e sedentário

for o paciente, mais rapidamente o DM tipo 2 se instala e evolui)... Sabemos que a maioria dos casos tem *herança poligênica*! Os principais genes que parecem contribuir são: *gene da insulina, PPAR-gama, canal de K<sup>+</sup> ATP-sensível e calpaína 10* (entre outros), todos envolvidos no desenvolvimento pancreático, na intermediação dos efeitos da insulina sobre as células-alvo, e/ou no mecanismo secretório da célula beta... Os defeitos genéticos subjacentes parecem ser bastante heterogêneos entre os pacientes, porém o resultado costuma ser um fenótipo semelhante.

*Mas afinal de contas, o que é resistência à insulina?*

O termo “resistência à insulina” foi cunhado na década de 1920 (após a introdução da *insulinoterapia* em 1922) para descrever os pacientes que necessitavam de doses progressivamente maiores de insulina a fim de manter o controle glicêmico. A fisiopatologia, naqueles casos, se relacionava ao desenvolvimento de anticorpos anti-insulina exógena (que no início não era humana)! Hoje, com o emprego de insulina humana recombinante, tal problema foi largamente contornado, mas o termo “resistência à insulina” continua sendo utilizado, de forma genérica, em referência à situação onde uma dada concentração de insulina (exógena ou endógena) se mostra incapaz de produzir os efeitos esperados.

Assim, nas doenças que cursam com resistência à insulina, determinado nível de insulinemia promove menor captação e utilização da glicose por tecidos periféricos (ex.: músculo esquelético). Do mesmo modo, outros tecidos também se mostram resistentes aos efeitos da insulina, como o tecido adiposo (menor inibição da lipólise) e o fígado (menor inibição da gliconeogênese, ocasionando maior produção hepática de glicose).





**SAIBA MAIS...**

O que leva as células a responderem mal à insulina? Evidências recentes sugerem que, nos tecidos que captam glicose em resposta à insulina (ex.: músculo esquelético), ocorre uma menor incorporação de canais GLUT 4 na superfície celular, resultando em menor entrada de glicose no citoplasma! Também parece haver um defeito na síntese do glicogênio, além de outras alterações bioquímicas... Um mecanismo plausível que explica todos esses fenômenos é a toxicidade dos ácidos graxos livres... Veja: os depósitos de gordura centrípeta (abdome e tórax) têm comportamento biológico diferente da gordura mais periférica (quadril e membros). A gordura central é mais *lipolítica*, e promove maior liberação de ácidos graxos livres na circulação! Estes, por sua vez, são captados e se acumulam em tecidos como o fígado e os músculos. O excesso de ácidos graxos livres dentro da célula seria capaz de alterar o funcionamento de enzimas relacionadas à transdução do sinal da insulina, diminuindo a eficácia do processo (ex.: em vez de fosforilar resíduos de *tirosina*, tais enzimas passariam a fosforilar resíduos de *serina*, resultando em ativação “parcial” dos substratos intracelulares que funcionam como “segundos-mensageiros”)... Além de ácidos graxos, o tecido adiposo também libera citocinas inflamatórias na circulação! O TNF-alfa, por exemplo, exerceria um efeito semelhante ao que acabamos de descrever para os ácidos graxos livres dentro da célula... Enfim, essa teoria não apenas explica os defeitos “pós-receptor” que parecem mediar a resistência à insulina no DM tipo 2 como também, e principalmente, estabelece umnexo causal entre DM tipo 2 e obesidade visceral!

A gênese da “exaustão” secretória das células beta também vem sendo elucidada... Nas fases iniciais, ocorreria uma *hipossensibilidade da célula beta à glicose*, devido à menor expressão do canal de glicose GLUT 2 na membrana. A causa desse fenômeno é desconhecida. O fato é que haveria, como consequência, uma resposta subnormal na secreção de insulina pós-prandial, justificando a hiperglicemia neste período. Outro fator que contribuiria para uma menor resposta pancreática ao pico de glicose pós-prandial é a *deficiência de incretinas* (cuja causa é igualmente desconhecida)... Nas fases mais avançadas, ocorre algum grau de *destruição das células beta*, momento em que costuma ser necessário insulinar o paciente. A explicação é a seguinte: à medida que a resistência à insulina progride, forçando a célula beta a sintetizar mais insulina, ocorre acúmulo intracelular de uma substância cossintetizada: a *amilina*. Esta se precipita dentro da célula beta, formando depósitos amiloides patogênicos...

**4-Etiopatogenia dos Demais Tipos de DM**

O DM gestacional será abordado com detalhes no módulo de obstetrícia... Com relação às “outras” formas de DM, teceremos alguns breves comentários a respeito daquelas que possuem etiologia definida. Os principais exemplos são: (1) insuficiência pancreática, (2) outras endocrinopatias, (3) uso de drogas e (4) MODY (defeitos monogênicos).

Para uma pancreatopatia causar DM, é preciso que entre 80-90% da massa pancreática tenha sido perdida. Com frequência se observa tal desfecho na pancreatite alcoólica crônica, assim como na fibrose cística (*mucoviscidose*) e em muitos casos de câncer de pâncreas... Certas doenças endócrinas provocam DM por induzir um desequilíbrio entre insulina e contrarreguladores, por exemplo: hiper-cortisolismo (Cushing), excesso de GH (acromegalia em adultos e gigantismo em crianças), excesso de catecolaminas (feocromocitoma)... Medicamentos como os glicocorticoides exercem efeito “contrarregulador” da insulina, mas outras drogas também podem gerar DM por mecanismos diferentes (ex.: aumentando a resistência periférica à insulina, a produção hepática de glicose ou reduzindo a secreção da célula beta). Os principais exemplos são citados na **Tabela 3**... Por fim, leia rapidamente o quadro “Saiba Mais” a seguir, para entender o que é “MODY”...

**Tab. 3** Drogas que podem induzir intolerância à glicose e diabetes mellitus

Glicocorticoides	Pentamida	Diazóxido	Inibidores de protease
Levotiroxina	Ácido nicotínico	Fenitoína	Clozapina
Agonistas beta-adrenérgicos	Tiazídicos	INF-alfa	Betabloqueadores

**SAIBA MAIS...**

MODY (*Maturity-Onset-Diabetes of the Young*) é uma forma hereditária de DM em que crianças e adolescentes desenvolvem precocemente um quadro parecido com o DM tipo 2, exceto pelo fato de NÃO haver obesidade... Com frequência, há pelo menos três gerações acometidas numa mesma família (abrindo o quadro antes de 25 anos de idade)... Já foram identificados vários subtipos de MODY, todos consistindo em defeitos *monogênicos* (de transmissão autossômica dominante) que interferem no mecanismo de secreção de insulina pela célula beta! Estima-se que 2-5% dos diabéticos classificados como DM tipo 2, e cerca de 10% dos DM tipo 1, sejam, na realidade, portadores de MODY, mas sua verdadeira prevalência ainda não é conhecida.

## QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

### 1- Quadro Clínico do DM Tipo 1

O diagnóstico de DM tipo 1 costuma ser fácil, pois em geral o quadro CLÁSSICO está presente e tem início AGUDO: estamos falando da criança ou do adolescente que desenvolve – ao longo de dias ou semanas – **poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento** (os famosos “polis”)... Em crianças pequenas, as primeiras manifestações podem ser *enurese noturna* e *candidíase vaginal*. Eventualmente, a doença só é percebida na descompensação (cetoacidose diabética – ver adiante), mas a maioria dos casos de cetoacidose acontece em pacientes previamente diagnosticados.

O LADA (*Latent Autoimmune Diabetes of Adults*) aparece em indivíduos mais velhos e evolui de forma insidiosa (anos), sendo comumente confundido com o DM tipo 2. No entanto, mais cedo ou mais tarde um hipoinsulinismo ABSOLUTO se estabelece, produzindo manifestações clínicas mais características de DM tipo 1 (ex.: “polis” e cetoacidose diabética)...

### 2- Quadro Clínico do DM Tipo 2

O diagnóstico de DM tipo 2 costuma ser tardio, uma vez que muitos pacientes passam anos ou mesmo décadas completamente assintomáticos! Não raro (em cerca de 50% dos casos), o reconhecimento da doença só é feito quando lesões de órgão-alvo já estão presentes e são irreversíveis... O paciente típico é adulto (> 40-45 anos), obeso, sedentário e possui outros fatores de risco cardiovascular, mas vale lembrar que a incidência em crianças e adolescentes está aumentando (em função da pandemia de obesidade). Com menos frequência, sintomas de franca hiperglicemia podem ser referidos (poliúria, polidipsia), sendo raríssimo o surgimento de cetoacidose diabética (a produção endógena de insulina é suficiente para evitar a cetogênese hepática). Às vezes, o diagnóstico é firmado na vigência de um

*estado hiperosmolar não cetótico*, principal complicação aguda do DM tipo 2.

Um importante sinal clínico é a *acantose nigricans* (ou *nigricante*) – ver adiante. Toda vez que você encontrar esta lesão na prática, pense em duas possibilidades diagnósticas principais: (1) resistência à insulina (ex.: DM ou pré-diabetes); (2) neoplasia maligna (ex.: Ca de pulmão ou do trato gastrointestinal – principalmente se o acometimento for *extenso, rápido e envolver palmas e solas*).

### 3- Confirmação Diagnóstica

O diagnóstico de *diabetes mellitus* requer a demonstração laboratorial de hiperglicemia. Observe na **Tabela 4** os quatro critérios atualmente aceitos.

Tab. 4 Critérios diagnósticos de DM

- 1) Hemoglobina glicada ( $A_{1c}$ )  $\geq 6,5\%$ \* OU
- 2) Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl OU
- 3) Glicemia 2h após TOTG-75  $\geq 200$  mg/dl OU
- 4) Glicemia aleatória  $\geq 200$  mg/dl + sintomas de hiperglicemia (“polis”)

\*Desde que o método utilizado seja aprovado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

Excetuando o critério 4, *todos os demais precisam ser confirmados numa segunda dosagem, na ausência de hiperglicemia inequívoca!* O que isso quer dizer? Muito simples... Se não estivermos diante de franca descompensação metabólica aguda (como cetoacidose ou estado hiperosmolar não cetótico) será preciso repetir o exame.

Caso dois testes diferentes tenham sido solicitados ao mesmo tempo, e ambos sejam concordantes para o diagnóstico de diabetes, nenhum exame adicional é necessário (ex.: glicemia de jejum + hemoglobina glicada). Por outro lado, se os testes forem discordantes, *aquele que estiver alterado deverá ser repetido para confirmação ou não do diagnóstico*.

*Acantose nigricans* é uma lesão cutânea hiperpigmentada e de aspecto *aveludado* que predomina em áreas de dobra cutânea (ex.: axilas, virilhas, pescoço). Sua gênese provém da estimulação de queratinócitos e fibroblastos da pele (pela hiperinsulinemia, nos casos de resistência à insulina, ou pela secreção ectópica de fatores de crescimento, no caso das neoplasias).



## 4- Estados Pré-Diabéticos

Existem pacientes que têm glicemia alterada, mas ainda não preenchem critérios formais para o diagnóstico de DM. Sabemos que eles pertencem a um grupo muito especial: são os indivíduos “pré-diabéticos”, isto é, pessoas com alta probabilidade de desenvolver DM tipo 2 em curto prazo (em média, 30% nos próximos cinco anos). Observe a **Tabela 5**. A boa notícia é que a doença pode ser evitada nesta situação, mas somente se determinadas medidas preventivas forem seguidas à risca...

**Tab. 5 Estados pré-diabéticos**

- 1) “Glicemia de Jejum Alterada” = glicemia de jejum entre **100-125 mg/dl**
- 2) “Intolerância à Glicose” = glicemia 2h após o TOTG 75 entre **140-199 mg/dl**
- 3) Hemoglobina Glicada (A<sub>1c</sub>) entre **5,7-6,4%**

Outro dado interessante (e preocupante) é que o paciente pré-diabético também demonstra um *risco cardiovascular aumentado* (mesmo que nunca se torne diabético)! De forma semelhante, as medidas preventivas são eficazes em reduzir esse risco.

Antes de prosseguir, vamos responder uma importante pergunta prática (que com frequência está presente em provas de residência). *É preciso algum exame adicional no indivíduo que apresenta glicemia de jejum alterada?* A resposta é sim... Antes de taxar o paciente como “pré-diabético”, devemos descartar a existência de DM lançando mão de um exame mais sensível. Este exame é o **TOTG 75** (teste de tolerância oral à glicose, com 75 g de glicose anidra ministrados pela via oral e dosagem da glicemia 2h depois). Tal método pode “desvendar” a existência de DM previamente não detectado (glicemia  $\geq$  200 mg/dl) numa fração significativa dos casos!!!

Nos dias de hoje, o tratamento do DM tipo 2 envolve necessariamente uma abordagem medicamentosa (ver adiante). Por outro lado, a conduta nos estados pré-diabéticos é baseada em medidas higienodietéticas, isto é, **ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL + ATIVIDADES FÍSICAS REGULARES** (“Modificações Terapêuticas no Estilo de Vida” – MEV), visando à redução do peso corporal e reversão do estado de resistência à insulina... A cessação do tabagismo também tem se mostrado importante, pois o cigarro é comprovadamente um agravante da resistência insulínica.

Várias drogas já se mostraram capazes de prevenir ou retardar o surgimento de DM tipo 2 no paciente pré-diabético. As mais estudadas foram: *metformina*, *acarbose*, *tiazolidinedionas* e *orlistat*. No entanto, em termos quantitativos, nenhuma droga se mostrou superior às MEV (ex.: em cinco anos, um programa de dieta + atividade física pode reduzir o risco de DM

tipo 2 em até 60%, ao passo que o uso dos medicamentos listados reduz esse risco, no máximo, em 30%). Análises de custo-efetividade sugerem que todas as drogas estudadas, *exceto a metformina*, **NÃO** devem ser prescritas com este intuito! O motivo é que os custos (com medicamentos e tratamento dos efeitos colaterais) provavelmente superam os benefícios.

A metformina é segura e barata, porém, *só vale a pena ser indicada* na prevenção do DM tipo 2 em pacientes de  muito alto risco. Assim, segundo a ADA (*American Diabetes Association*), são critérios para o seu emprego no “pré-diabetes”: (1) presença de múltiplos fatores de risco para DM tipo 2 – ver **Tabela 6**; (2) piora progressiva do controle glicêmico a despeito das MEV, mesmo que ainda não se tenha atingido a faixa francamente “diabética”. Observe também a **Tabela 7**.

**Tab. 6 Fatores de risco para DM tipo 2**

Idade > 45 anos	Estados pré-diabéticos
Obesidade	Hipertensão arterial
Sedentarismo	HDL < 35 mg/dl
Parente de 1º grau acometido	Triglicerídeos > 250 mg/dl
Etnia (negros, latinos, índio americano, ilhas do pacífico)	Síndrome dos ovários policísticos
História de diabetes gestacional	<i>Acantose nigricans</i>
História de doenças cardiovasculares	

*Obs.: História de ter parido um bebê com mais de 4 kg ao nascer NÃO é mais considerado fator de risco independente para DM 2.*

**Tab. 7 Medidas preventivas recomendadas no “pré-diabetes”**

1. Redução de pelo menos 7% do peso corporal.
2. Praticar, no mínimo, 150min/semana de atividade aeróbica moderada (ex.: caminhada).
3. Consultas frequentes para reforçar o alcance das metas\*.
4. Metformina nos pacientes de muito alto risco.
5. Exames anuais para rastreio do DM.

*\*Medida comprovadamente eficaz.*

## 5- Rastreio Populacional

Já vimos que o diagnóstico de DM tipo 1 geralmente é feito sem dificuldade a partir do momento em que o paciente se torna sintomático (o que tende a ser precoce na evolução da doença). Vimos também que, no caso do DM tipo 2, infelizmente o diagnóstico é tardio em grande parte dos casos (quando já estão presentes as complicações micro e macrovasculares)... Logo, é mandatório estabelecer uma estratégia de rastreio (*screening*) com o intui-

to de detectar a doença precocemente na população assintomática.

As atuais indicações de rastreio do DM tipo 2 em pacientes assintomáticos são:

(1) “Sobrepeso” ( $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  em todas as raças, exceto asiáticos, onde o critério passa a ser  $IMC > 23 \text{ kg/m}^2$ ) + pelo menos um dos fatores de risco de DM tipo 2.

(2) Na ausência do critério nº 1, qualquer adulto > 45 anos de idade.

(3) Crianças e adolescentes com sobrepeso + pelo menos DOIS fatores de risco de DM tipo 2.

Todos os métodos utilizados no diagnóstico (glicemia de jejum, TOTG 75 ou A1C) podem ser empregados no *screening*. Se este for negativo, os exames devem ser repetidos a cada **três anos**, ou de forma mais amíúde, caso o médico julgue necessário (ex.: valores limítrofes para a confirmação de DM podem ser monitorizados a cada seis meses ou anualmente)...

Aceita-se a realização de rastreio do DM 1 somente em pacientes de alto risco (parentes de 1º grau de um indivíduo acometido). O método é a pesquisa dos autoanticorpos característicos no soro! Caso esse *screening* seja positivo, até o momento a única recomendação é orientar o paciente quanto à possibilidade de surgimento da doença e o que fazer para levar um estilo de vida mais saudável. Não existem estratégias terapêuticas/preventivas comprovadas, porém vários estudos nesse sentido estão em andamento...

## 6- Diferenciação entre DM Tipo 1 e DM Tipo 2

Início agudo, idade < 45 anos, ausência de obesidade, cetoacidose diabética e necessidade de insulina para controle dos sintomas sugerem muito DM tipo 1. Por outro lado, idade > 45 anos, obesidade, e não ocorrência de cetoacidose na ausência de reposição de insulina sugerem o diagnóstico de DM tipo 2. *Todavia, nenhum critério clínico é absoluto para a diferenciação entre os dois principais tipos de DM!*

*Alguns pacientes com DM tipo 2, particularmente jovens negros e obesos, podem apresentar cetoacidose diabética na vigência de fatores desencadeantes clássicos (ex.: sepse). Anos após este evento podem não mais necessitar de insulina exógena (o chamado diabetes “flatbush”)... A ocorrência de cetoacidose, portanto, não necessariamente significa DM tipo 1! A insulinopenia relativa pode cursar com esta complicação metabólica em estados de estresse grave. Por outro lado, já vimos que alguns pacientes com DM tipo 1A podem cursar com um quadro brando e insidioso, manifestando-se na fase adulta (> 40 anos) com hiperglicemia assintomática ou oligossintomática (LADA). Estes pacientes geralmente são magros, e ao longo do tempo evoluem para o estado de insulinopenia absoluta e risco de cetoacidose na ausência de reposição insulínica...*

Assim, em casos duvidosos, recomenda-se a dosagem dos autoanticorpos do DM, em particular o **ICA** e o **anti-GAD**. A positividade de um ou todos eles confere especificidade ao diagnóstico de DM tipo 1.

## TRATAMENTO DO DM TIPO 1

### 1- Objetivos do Tratamento

O tratamento com reposição exógena de insulina reduz a morbimortalidade dos pacientes com DM tipo 1. Sem insulina, a maioria acaba falecendo em cetoacidose diabética. O controle glicêmico deve ser rígido, como mostraram os resultados do famoso estudo americano DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), contanto que não eleve significativamente a chance de hipoglicemia.

O DCCT foi um estudo publicado em 1993, no *New England Journal of Medicine*, que randomizou 1.441 pacientes com DM tipo 1 para o tratamento *intensivo* com insulina *versus* o tratamento *convencional* com insulina, durante um período de nove anos. O primeiro grupo visava um controle glicêmico rígido (ver adiante), enquanto o segundo grupo visava baixar a glicemia apenas o suficiente para evitar sintomas. Seus resultados, compatíveis com os resultados de outros estudos de metanálise recentes, são a base para a recomendação da terapia intensiva com insulina no DM tipo 1, pois demonstraram nesses pacientes importante redução das complicações crônicas microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Abaixo colocamos a taxa de cada complicação, comparando o tratamento intensivo (primeiro número) com o tratamento convencional (segundo número):

Retinopatia – 12% *versus* 54%.

Nefropatia (microalbuminúria) – 16% *versus* 27%.

Neuropatia (sintomática) – 5% *versus* 13%.

### SAIBA MAIS...

*Qual é o mecanismo de ação da insulina?*  
Quando a insulina se liga ao seu receptor, ocorre a dimerização desse receptor, e a molécula dimérica resultante possui atividade enzimática de “tirosina-quinase” (isto é, ela passa a fosforilar resíduos de tirosina presentes em outras moléculas). Diversas proteínas intracelulares são assim fosforiladas, como os *Substratos do Receptor de Insulina* (IRS), tornando-se funcionalmente ativas e exercendo importantes funções intracelulares como a ativação da transcrição genética, ativação de outros sistemas enzimáticos do citoplasma etc. Dentre esses últimos efeitos, por exemplo, está o estímulo à translocação dos transportadores de glicose GLUT 4 do citoplasma para a membrana celular, evento necessário para a captação de glicose pelo músculo e tecido adiposo.

Além de demonstrar eficácia na prevenção primária da doença microvascular, a terapia intensiva com insulina também se mostrou efetiva nos pacientes com a complicação já estabelecida, em suas fases iniciais. Por exemplo: a taxa de progressão da retinopatia instalada reduziu-se em cerca de 50% (25% *versus* 53%), semelhante à redução de 54% na progressão da nefropatia (fase de microalbuminúria para a fase da proteinúria manifesta).

## 2- Controle de Tratamento – Alvos Glicêmicos

A terapia intensiva com insulina visa reduzir os níveis glicêmicos para valores o mais próximo possível da normalidade. Para que a terapia seja mais segura e eficaz, o paciente deve adquirir um dispositivo capaz de medir a glicemia capilar (chamado de *glucosímetro*), a fim de acompanhar o efeito do tratamento e detectar o surgimento de hipoglicemia. Idealmente, esta medida deveria ser feita no mínimo **quatro vezes ao dia**: pré-prandial (antes do café da manhã, almoço e jantar) e antes de dormir... No entanto, para certos pacientes, uma monitorização ainda mais frequente seria ideal (ex.: 6-10 vezes ao dia, acrescentando, por exemplo, medidas entre 1-2h após o início das principais refeições – as chamadas “glicemias pós-prandiais”, que podem ajudar a se chegar numa dose mais adequada de insulina em alguns casos, principalmente quando as glicemias pré-prandiais atingem o alvo desejado, mas o paciente continua com níveis de A1C acima do ideal). O fato é que as doses de insulina podem ser ajustadas conforme os valores mensurados, logo, a monitorização da glicemia capilar é extremamente útil...

Os “alvos” glicêmicos atualmente recomendados pela ADA para pacientes com DM tipo 1 (que geralmente são crianças) encontram-se na **Tabela 8**. Para os adultos portadores dessa doença, recomendam-se os mesmos alvos glicêmicos do DM tipo 2 (ver adiante)... A explicação para a adoção de metas glicêmicas diferenciadas em crianças (metas mais “relaxadas” que as dos adultos) é que o risco de hipoglicemia tende a ser maior neste subgrupo! Inclusive, vale lembrar que crianças e adolescentes costumam ter dificuldade em reconhecer os sinais e sintomas de hipoglicemia, o que as impede de tomar as atitudes necessárias, aumentando o risco de hipoglicemia grave... Desse modo, toleram-se níveis glicêmicos um pouco mais elevados, a fim de evitar um grande aumento no risco de hipoglicemia!!! Na medida em que o paciente aumentar sua compreensão sobre a doença e passar a colaborar ativamente em seu próprio tratamento (adquirindo a capacidade de automonitorização da glicemia e adaptação da insulino-terapia), as metas glicêmicas recomendadas passarão a ser as mesmas do paciente adulto.

Tab. 8

Metas de glicemia capilar e A1C para pacientes DM tipo 1 na faixa etária pediátrica		
Antes das refeições	Antes de deitar	A1C
90-130 mg/dl	90-150 mg/dl	< 7,5%*

\*A meta de A1C < 7% (igual a dos adultos) pode ser almejada se for razoável obtê-la sem causar um excesso de hipoglicemias.

A modificação terapêutica é OBRIGATÓRIA quando as metas não estiverem sendo alcançadas ou na presença de glicemias muito baixas.

**Hemoglobina glicosilada** (glico-hemoglobina): também denominada hemoglobina A1C, corresponde a uma pequena fração da hemoglobina total que sofreu uma reação de “glicosilação não enzimática” irreversível (consequência da hiperglicemia sustentada). Seu valor normal é de até **6%**, dependendo do kit utilizado. Como a meia-vida da hemoglobina é igual à meia-vida da hemácia, que dura em média 120 dias, a dosagem da hemoglobina glicosilada é um elemento valioso para o controle crônico da glicemia. **Seus níveis refletem o controle glicêmico dos últimos 2-3 meses**. O estudo DCCT (apoiado por outros estudos) mostrou que o valor ideal da hemoglobina glicosilada no DM tipo 1 deve ser mantido entre **6-7%**, pela terapia intensiva com insulina, para que a prevenção das complicações microvasculares crônicas seja máxima com uma baixa incidência de hipoglicemia. Em contrapartida, a terapia convencional manteve a Hb glicosilada em torno de 9%. Sobre a HbA1C, sabemos que cerca de 50% do seu valor é referente às glicemias nos últimos 30 dias, enquanto as glicemias entre 90-120 dias anteriores contribuem com apenas 10% do valor da HbA1C. A medida da hemoglobina glicada não substitui a medida das glicemias capilares, que fornecem informação sobre a glicemia atual, devendo, portanto, ser usadas em conjunto. A **Tabela 9** mostra a correlação entre glicemia média e HbA1C.

Tab. 9

Correlação entre os níveis médios de glicemia e a HbA1C	
Nível de HbA1C (%)	Glicemia média correspondente (mg/dl)
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

Níveis de HbA1C > 7% estão proporcionalmente associados a risco aumentado de complicações crônicas, em particular as compli-

cações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Portanto, valores acima de 7% exigem reavaliação do tratamento do DM. Para os idosos, o nível de HbA1C deve ser individualizado de acordo com as condições clínicas de cada paciente. Para gestantes, devido ao risco de malformações fetais, níveis mais rígidos (< 6%) podem ser utilizados. Durante a gestação, os níveis de HbA1C não devem ser utilizados como parâmetro de avaliação, pois podem demorar dois meses ou mais para refletir a inadequação do tratamento. O método laboratorial usado na mensuração da HbA1C também é de grande importância, sendo que a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) é um dos métodos mais usados atualmente. Como a HbA1C reflete as médias das glicemias em um período, pode haver situações em que o paciente apresente episódios de hiperglicemia e hipoglicemia, permanecendo a hemoglobina glicada na faixa normal. Daí a importância das monitorizações da glicemia capilar... Algumas condições podem interferir com a medida da HbA1C, observe na **Tabela 10**.

Tab. 10

### Fatores que podem interferir nos resultados reais da A1C

<b>Falsa elevação da A1C:</b> insuficiência renal crônica; hipertrigliceridemia; álcool; esplenectomia; deficiência de ferro; toxicidade por chumbo; e toxicidade por opiáceos.	<b>Falsa diminuição da A1C:</b> qualquer condição que diminua a meia-vida das hemácias (anemia hemolítica, esferocitose, eliptocitose, deficiência de G6PD); perda de sangue (aguda ou crônica); transfusão de sangue recente; gravidez ou parto recente; altas doses de vitamina C ou E (> 1 g/dia); hemoglobinopatias (não com o método HPLC); e dapsona.
---	---

A **frutosamina** é outra proteína glicosilada, constituída principalmente de albumina, que reflete os níveis glicêmicos nas últimas 1-2 semanas, já que a meia-vida da albumina é de 14 a 20 dias. A medida da frutosamina é um método alternativo para avaliar o controle glicêmico de pacientes que tenham condições que alterem os valores da A1C, mas sua correlação com o risco de complicações microvasculares do diabetes não foi tão bem estabelecido na literatura.

### 3- Dieta, Álcool e Exercício Físico

Os diabéticos tipo 1 geralmente são magros, necessitando de aporte calórico suficiente para manter o seu peso ideal. Podemos calcular este aporte multiplicando-se o peso ideal por **22**. Por exemplo, se o peso ideal for 52 kg, o aporte calórico deve ser  $52 \times 22 = 1.145$  kcal. O peso ideal para homens é 48 kg para os primeiros 152 cm de altura, somados a 2,7 kg para cada 2,5 cm a mais. O peso ideal para mulheres é 45 kg para os primeiros 152 cm, somados a 2,3 kg para cada 2,5 cm a mais. A insulino-terapia pode

levar ao aumento de peso, devido ao efeito anabólico e lipogênico da insulina. No estudo DCCT, o tratamento intensivo com insulina elevou o peso, em média, em 5 kg. Assim, vale a pena uma observação importante! Mulheres diabéticas portadoras de *anorexia nervosa* podem omitir doses de insulina propositalmente, aumentando o risco de cetoacidose e complicações crônicas... Nesses casos, a internação hospitalar muitas vezes se faz necessária!

Hoje em dia o *guideline* da ADA recomenda que a composição da dieta seja individualizada, de modo a prover as necessidades específicas de cada paciente considerando, inclusive, suas preferências pessoais. Logo, o ideal é que um nutricionista especializado faça parte do time de cuidados do paciente diabético... Classicamente, recomenda-se que a dieta contenha em média **55-60%** de carboidratos (especialmente amido e fibras solúveis, presentes em alimentos como verduras, frutas e legumes), **10-20%** de proteínas e **30-35%** de lipídios (especialmente as gorduras mono ou poli-insaturadas, contidas nos óleos vegetais e azeite). A preferência deve ser para os alimentos com baixo índice glicêmico (que elevam menos a glicemia pós-prandial), como o arroz integral, feijão e fibras solúveis (aveia, cereais, grãos). Os açúcares refinados (sacarose) devem ser limitados, mas não totalmente proibidos. É prudente substituí-los por adoçantes (ex.: sucralose) ou produtos *diet*. A restrição de lipídios – principalmente ácidos graxos saturados, ácidos graxos *trans* e colesterol – é importante para o controle do colesterol LDL (“colesterol ruim”) e redução do risco cardiovascular.

Uma importante medida prática para indivíduos em uso de insulina é a ingestão, NA CEIA, de alimentos com baixo índice glicêmico (ou seja, de absorção mais lenta, como carboidratos complexos) em conjunto com lipídios e/ou proteínas (que retardam o esvaziamento gástrico), mantendo-se, assim, uma glicemia estável ao longo da noite, com menor risco de hipoglicemia durante o sono.

O **álcool** deve ser desencorajado, por aumentar tanto o risco de hipoglicemia, em usuários de insulina (o metabolismo do álcool inibe a gliconeogênese hepática), quanto o risco de hiperglicemia (no caso de bebidas adocicadas). Pequenas doses diárias de vinho tinto, por outro lado, podem ser consumidas sem maiores problemas...

O **exercício físico regular** é uma medida promotora de saúde, indicada de rotina em diabéticos, sendo ainda mais importante no DM tipo 2 (ver adiante) por ajudar no controle da obesidade, da hipertensão e aumentar a sensibilidade à insulina. No caso do DM tipo 1, vale ressaltar os riscos do **exercício físico extenuante** sobre o controle glicêmico: pode haver tanto hipoglicemia (se os níveis de insulina estiverem relativamente altos antes do início do exercício – pois o exercício aumenta a sensibilidade do tecido muscular à insulina) quanto hiperglice-

mia (se os níveis de insulina estiverem relativamente baixos antes do início do exercício – pois o estresse físico aumenta os hormônios contrarreguladores de insulina). Recomendações:

1- Não se exercitar se a glicemia capilar estiver < 90 mg/dl ou > 250 mg/dl ou na presença de cetose;

2- Alimentar-se 1-3h antes, evitando a prática de exercícios físicos em jejum;

3- Ingerir suplementos de carboidrato a cada 30min durante exercícios extenuantes e prolongados;

4- Aplicar a insulina num músculo que não participará da atividade física; por vezes é conveniente reduzir a dose.

#### 4- Insulinoterapia

É a base da terapia no DM tipo 1... Não há outro medicamento capaz de controlar a glicemia desses indivíduos, uma vez que o problema fisiopatológico básico é justamente a *carência absoluta* de insulina!

O início do tratamento deve ser feito com **0,3-0,5 U/kg/dia**, por via subcutânea (SC). A dose média adequada a um diabético tipo 1 adulto em geral oscila entre **0,5-1,0 U/kg/dia** (ex.: 60 kg: 30-60 U/dia, o equivalente à produção endógena normal de insulina). Por um curto período após o diagnóstico do DM tipo 1 costuma precisar de doses menores de insulina (ou mesmo nenhuma insulina), quando o pân-

Tab. 11

Tipos de Insulina	Início	Pico	Duração Efetiva
<b>AÇÃO ULTRARRÁPIDA</b>			
- Lispro (Humalog®)	5-15min	0,5-1,5h	4-6h
- Aspart (Novorapid®)	5-15min	0,5-1,5h	4-6h
- Glulisina (Apidra®)	5-15min	0,5-1,5h	4-6h
<b>AÇÃO RÁPIDA</b>			
- Regular	30min-1h	2-3h	5-8h
<b>AÇÃO INTERMEDIÁRIA</b>			
- NPH	2-4h	4-8h	10-16h
- Lenta	2-4h	4-12h	12-20h
<b>AÇÃO PROLONGADA</b>			
- Glargina (Lantus®)	2-4h	S/ pico	24h
- Ultralenta	6-10h	10-16h	18-24h
- Insulina Detemir (Levemir®)	4-6h	S/ pico	6-23h
- Degludec (Tresiba®)	2h	S/ pico	> 40h
<b>COMBINADA (MISTA)</b>			
- NPH/Regular (70%/30%)	30min-1h	2 picos	10-16h
- NPH/Regular (50%/50%)	30min-1h	2 picos	10-16h

Os tipos mais utilizados em nosso meio estão em **negrito** na tabela. Apenas as insulinas regular, lispro ou aspart podem ser aplicadas por via SC, IV ou IM; as demais apenas por via SC.

creas ainda possui alguma reserva de insulina endógena (**período de “lua de mel”**). No entanto, em questão de pouco tempo este subgrupo de pacientes precisará retornar às doses plenas, pois a destruição das ilhotas pancreáticas se completa... A insulina exógena utilizada deve ser a insulina humana recombinante, disponível em todo o Brasil. As insulinas suína e bovina têm sido cada vez menos empregadas devido ao seu potencial alergênico. Os análogos de insulina são: lispro, aspart, glulisina, glargina, detemir e degludec. Veja o perfil farmacocinético das principais insulinas disponíveis (**Tabela 11**).

**Existem três esquemas de insulinoterapia mais utilizados:**

**Esquema 1:** duas aplicações;

**Esquema 2:** múltiplas aplicações de insulina;

**Esquema 3:** infusão contínua.

#### Esquema 1: duas aplicações

Neste esquema, recomenda-se fazer-se **2/3** da dose diária na primeira tomada (manhã) e **1/3** na segunda tomada (noite). A proporção NPH/regular deve ser de 70/30% na primeira tomada e de 50/50%, na segunda tomada. Por exemplo, uma dose total de 30 U/dia pode ser dividida da seguinte maneira: 20 U (café da manhã) + 10 U (jantar). As 20 U da manhã são divididas em 14 U de NPH e 7 U de regular; as 10 U da noite são separadas em 5 U de NPH e 5 U de regular.

Este esquema deve ser ajustado pelas três glicemias capilares pré-prandiais e uma antes de dormir. Observe a seguinte regra prática:

- 1- Glicemia matinal – depende da *NPH* do jantar da véspera;
- 2- Glicemia pré-almoço – depende da *regular* da manhã;
- 3- Glicemia pré-jantar – depende da *NPH* da manhã;
- 4- Glicemia antes de dormir – depende da *regular* da noite.

O ideal é que se aplique a regular no subcutâneo da barriga (absorção mais rápida) e a NPH na coxa ou nádegas (absorção mais lenta), porém pode-se aplicar as duas insulinas misturadas na mesma seringa. As demais insulinas não devem ser misturadas na mesma seringa. A insulina regular deve ser aplicada cerca de **30-45min** antes da refeição, um intervalo que poderá ser mal administrado por alguns pacientes. A troca da insulina regular pelos análogos da insulina de ação ultrarrápida – **insulina lispro, glulisina ou aspart** – permite a aplicação 15 minutos antes ou até na hora da refeição, com maior comodidade ao paciente (geralmente criança ou adolescente, pois permite que se aplique a dose de insulina com base na contagem de carboidratos que o indivíduo ingeriu a cada refeição, em média 1 U de insulina para cada 4 g de carboidratos).

Existem várias desvantagens com o esquema de duas aplicações: (1) o período matinal antes da aplicação da insulina pode ficar relativamente “desprotegido”, permitindo a hiperglicemia matinal; (2) eventualmente, a insulina NPH da manhã pode ser insuficiente para controlar o pico glicêmico pós-almoço; (3) o paciente não pode “flexibilizar” suas refeições ou exercício físico – isto é, ele tem que seguir uma rotina muito rigorosa no tocante aos horários e quantidade de alimentos ingeridos...

O período final do sono e início do amanhecer é marcado pelo pico circadiano do GH, um hormônio hiperglicemiante, aumentando a produção hepática de glicose. Este fato pode explicar a hiperglicemia matinal no paciente que tomou a NPH antes do jantar, pois o seu efeito já está diminuído no momento em que o paciente acorda pela manhã. A este evento denomina-se **fenômeno do alvorecer** ou, do inglês, “*dawn phenomenon*”. É a principal explicação para a hiperglicemia matinal. Para controlar o fenômeno do alvorecer, deve-se simplesmente passar a tomada para antes de dormir, em vez de antes do jantar, separando-se da injeção de insulina regular, que continua sendo pré-jantar (agora três aplicações diárias – ver o esquema 2 – de múltiplas aplicações). O simples aumento da NPH pré-jantar pode desencadear o chamado **efeito Somogyi**, definido por uma hiperglicemia matinal de rebote provocada pelo pico dos hormônios contrarreguladores (glucagon, adrenalina, cortisol e hormônio do crescimento) em resposta à *hipoglicemia da madrugada* (às 3h). Esta hipoglicemia seria gerada por uma alta dose de insulina NPH antes do jantar. Portanto, o tratamento deste fenômeno seria a redução da insulina NPH noturna (do jantar) ou passar a tomada para antes de dormir (esquema de múltiplas aplicações). A medida da glicemia da madrugada (às 3h) pode ajudar a diferenciação entre os dois fenômenos: se houver hipoglicemia, provavelmente estamos diante do efeito Somogyi.

O esquema com duas aplicações diárias (ou convencional) não é fisiológico e não deve ser recomendado para pacientes diabéticos do tipo 1, exceto quando o paciente não pode ou não quer cumprir o esquema com múltiplas doses. Infelizmente, o esquema de duas aplicações diárias ainda é muito utilizado em nosso meio...

### Esquema 2: múltiplas doses de insulina (esquema basal-*bolus*)

Como o diabético tipo 1 não produz insulina endógena alguma, o tratamento com insulina

exógena deve tentar reproduzir a resposta fisiológica. Uma insulina de ação intermediária ou prolongada substitui a liberação basal de insulina pelo pâncreas, enquanto que uma insulina de ação rápida ou ultrarrápida simula o pico pós-prandial. É o esquema basal/*bolus*! Este esquema se baseia no fato de que em um adulto não diabético e de peso normal, aproximadamente 25 unidades de insulina chegam diariamente ao sistema porta, sendo 50 a 60% de forma gradual e lenta (insulinemia basal); e 40 a 50% é liberada de maneira rápida em picos (*bolus* de insulina). Na prática, são possíveis as seguintes combinações:

- NPH (ou detemir) antes do café da manhã e antes do jantar ou ceia (insulina basal) + insulina regular (ou, de preferência, lispro, aspart ou glulisina) antes do café da manhã, almoço e jantar (*bolus*);
- NPH antes do café da manhã, almoço e jantar (insulina basal) + insulina regular (ou, de preferência, lispro, aspart ou glulisina) antes do café da manhã, almoço e jantar (*bolus*);
- Glargina /Degludec antes do café da manhã (insulina basal) + insulina regular (ou, de preferência, lispro, aspart ou glulisina) antes do café da manhã, almoço e jantar (*bolus*);
- Glargina (ou detemir) antes do café da manhã e antes do jantar (insulina basal) + insulina regular (ou, de preferência, lispro, aspart ou glulisina) antes do café da manhã, almoço e jantar (*bolus*).

OBS.: alguns pacientes podem necessitar de doses de ultrarrápida antes de outras refeições, como lanche ou ceia, para atingir um controle adequado.

A escolha do esquema ideal dependerá da preferência do paciente, seu estilo de vida, resposta individual ao tratamento e custo. Alguns pacientes não respondem, por exemplo, a duas aplicações de NPH (necessitam de três) ou uma aplicação de glargina (necessitam de duas). A grande vantagem dos esquemas com análogos é o **menor risco de hipoglicemia**; entretanto, não há diferenças significativas no controle da hiperglicemia entre um esquema com análogos e um esquema com NPH e IR.

A dose da insulina *bolus* a ser administrada antes das refeições pode ser calculada de diversas maneiras... Como vimos, a dose total de insulina *bolus* deve corresponder a aproximadamente 50% das necessidades de insulina do paciente. A melhor maneira de calcular a dose é através da contagem de carboidratos (**Tabela 12**)...



Tab. 12

**Passos para o cálculo da dose de insulina *bolus* pré-prandial conforme contagem de carboidratos**

**Passo 1:** calcular a razão insulina/carboidrato, que traduz a quantidade de insulina capaz de metabolizar uma determinada quantidade de glicose. Esta razão é calculada pela fórmula: 500/dose diária total de insulina.

**Passo 2:** calcular a dose do *bolus* “alimentação” de acordo com a quantidade de carboidratos a ser ingerida na refeição.

**Passo 3:** calcular a dose de *bolus* “corretiva”, ou seja, a dose necessária para corrigir uma possível hiperglicemia pré-refeição. A dose corretiva = glicemia atual – meta glicêmica/fator de sensibilidade. O fator de sensibilidade é definido como a quantidade de glicose sanguínea que diminuirá após duas a quatro horas de uma unidade de insulina *bolus*. O fator de sensibilidade é calculado pela fórmula: 1.500/dose diária total de insulina.

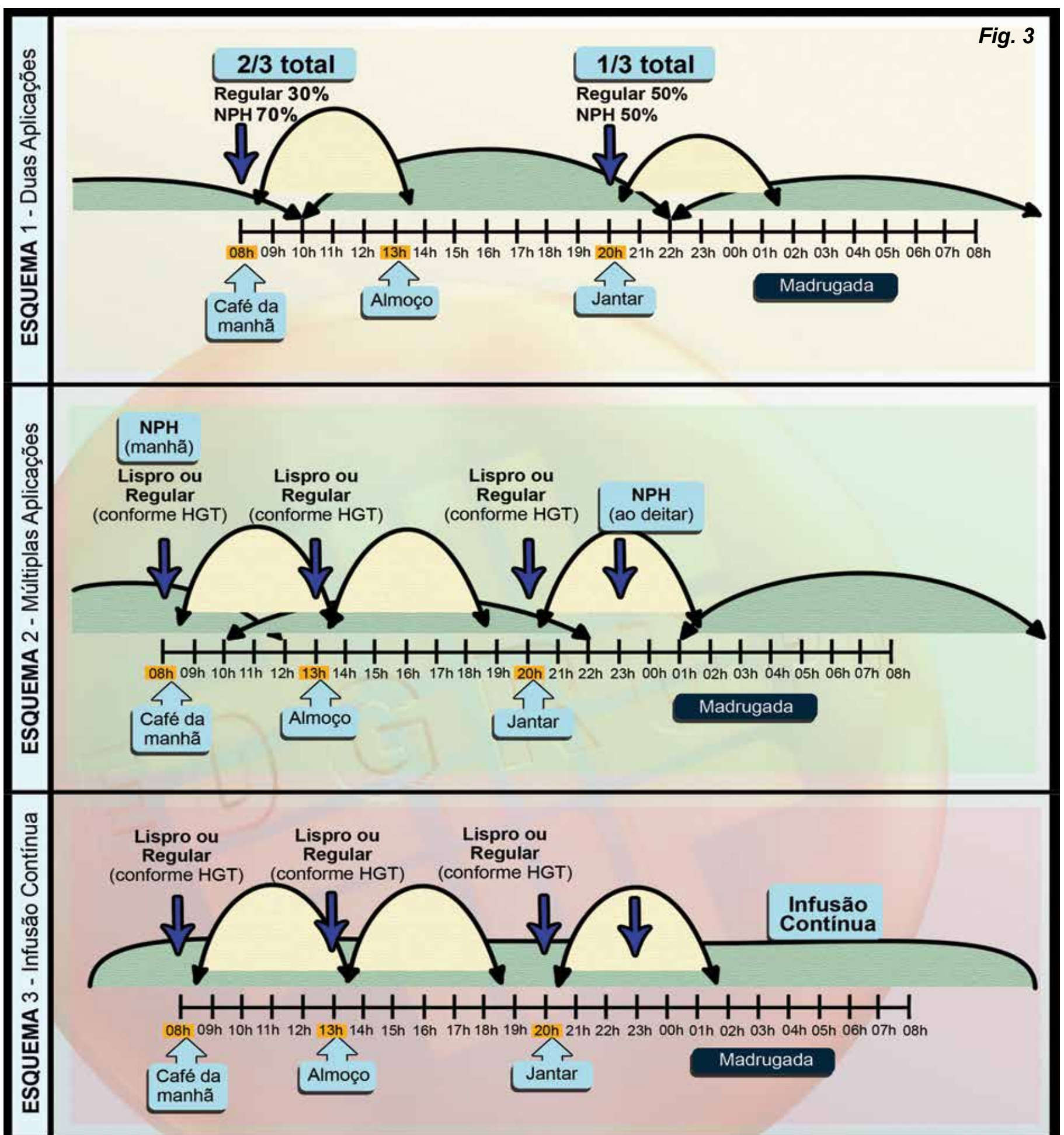
**Passo 4:** calcular a dose total de *bolus* = dose *bolus* alimentação + dose *bolus* corretiva.

e a dose total de carboidratos de seu café da manhã é de 50 g. Sua meta glicêmica é 100 mg/dl... A sua razão insulina/carboidrato será  $500/20 = 25$ ; ou seja, uma unidade de insulina cobre 25 g de carboidrato. Logo, são necessárias duas unidades de insulina para cobrir seu café da manhã ( $50/25 = 2$ ). Seu fator de sensibilidade será  $1.500/20 = 75$ ; e sua dose corretiva será  $175-100/75 = 1$ . A dose total será de três unidades (duas unidades de *bolus* alimentação + uma unidade da dose corretiva).

Infelizmente, na prática clínica nem sempre é possível realizar este tipo de tratamento, que depende de bom nível de entendimento por parte dos pais e da criança. Muitas vezes é prescrita uma dose fixa empírica de insulina regular ou ultrarrápida antes das refeições, juntamente com esquemas para correção de acordo com a glicemia capilar (ver Tabela acima). Nas próximas consultas, de acordo com a monitoração do paciente, reavaliam-se as doses prescritas.

Vamos ver um exemplo para melhor entendimento... Uma criança de dez anos de idade, portadora de DM tipo 1, com dose total diária de insulina de vinte unidades, apresenta glicemia antes do café da manhã de 175 mg/dl,

< 70 mg/dl: -2U	161-200 mg/dl: +2U
71-140 mg/dl: manter a dose	201-240 mg/dl: +3U
141-160 mg/dl: +1U	> 240 mg/dl: +4U



O desenvolvimento de sistemas mais confortáveis de injeção torna a autoadministração de insulina um processo mais conveniente para os diabéticos. No sistema das **canetas de insulina**, estes dispositivos são carregados com um cartucho substituível ou até mesmo com canetas descartáveis, que contêm insulina suficiente para vários dias de uso. Agulhas ultrafinas, com cobertura de silicone, virtualmente eliminam a dor da injeção.

### Esquema 3: infusão subcutânea contínua ou bombas de insulina

Uma bomba de infusão injeta de maneira constante a insulina através de um cateter colocado pelo próprio paciente no tecido subcutâneo, sendo substituído a cada três dias. Esse dispositivo funciona com insulina ultrarrápida, podendo ser programado para liberar uma dose basal de insulina e, através de um toque antes das refeições, liberar um **bolus** para cobrir o período pós-prandial (utilizando o mesmo cálculo da dose conforme o esquema com múltiplas doses). Este método, assim como o anterior, é considerado adequado para o tratamento intensivo dos pacientes com DM tipo 1, possuindo vantagens e desvantagens com relação ao esquema de múltiplas doses... As vantagens são: elimina a necessidade de múltiplas aplicações de insulina; frequentemente melhora os níveis de A1C; obtêm-se menores variações da glicemia; reduz os episódios de hipoglicemia grave; elimina os efeitos imprevisíveis das insulinas de ação intermediária ou longa; e permite a prática de exercícios físicos sem ingerir grandes quantidades de carboidratos. As desvantagens são: elevado custo do aparelho e sua manutenção; risco de infecção no local de inserção do cateter; e risco de obstrução do cateter, levando à cetoacidose diabética. A ADA recomenda que este método seja utilizado por profissionais com experiência, com equipe multiprofissional treinada e em pacientes motivados e que estejam dispostos a seguir as recomendações do tratamento (contagem de carboidratos, automonitoração glicêmica etc.) e sejam capazes de manusear o aparelho.

## 5- Hipoglicemia

A hipoglicemia é um evento adverso comum relacionado ao tratamento intensivo do DM (principalmente quando o paciente faz uso de insulina, ou seja, é mais frequente no tratamento do DM tipo 1 e no DM tipo 2 que necessita de insulina). O estudo DCCT mostrou que portadores de DM 1 submetidos à terapia intensiva com insulina tiveram **três vezes** mais chance de fazer episódios significativos de hipoglicemia quando comparado ao grupo da terapia convencional. A hipoglicemia é totalmente indesejável, já que causa sintomas potencialmente perigosos e, em situações extremas, pode levar ao coma hipoglicêmico, com risco de óbito ou sequelas neurológicas, bem como à precipitação de arritmias cardíacas e/ou isquemia miocárdica.

Entre as principais causas de hipoglicemia no paciente diabético, podemos citar a irregularidade dietética (omissão de refeição), erro na dose de insulina e exercício físico não programado, lembrando que o exercício físico aumenta a captação de glicose pelo músculo. Por isso, é importante que a aplicação da insulina antes do exercício seja em locais que não serão trabalhados pelos grupos musculares durante o exercício, do contrário o aumento do fluxo sanguíneo local irá levar à absorção mais rápida da insulina, aumentando o risco de hipoglicemia. Esse consumo pode levar à hipoglicemia mesmo horas após o exercício. A ingestão excessiva de álcool também pode ser causa de hipoglicemia, pois o álcool inibe a gliconeogênese hepática.

O diagnóstico de hipoglicemia é formalmente estabelecido pela clássica *triade de Whipple*, que consiste em: (1) sinais e sintomas de hipoglicemia; (2) glicemia capilar reduzida; e (3) melhora clínica evidente após administração de glicose. Os sinais e sintomas da hipoglicemia começam pela **fase hiperadrenérgica** (tremores finos de extremidades, sudorese fria, taquicardia, palpitações e hipertensão), seguindo para a **fase neuroglicopênica** (dificuldade de concentração, incoordenação, ataxia, lentificação do pensamento, letargia, sonolência, coma e convulsões). *Deficit* neurológico focal que reverte prontamente com o retorno da glicemia ao normal é relatado em muitos casos, sendo um importante diagnóstico diferencial do AVE (Acidente Vascular Encefálico).

O limiar para definição de hipoglicemia varia na literatura... Classicamente, muitos autores consideravam uma glicemia  $\leq 50$  mg/dl como ponto de corte, já que abaixo desse valor os sintomas neuroglicopênicos encontram-se invariavelmente presentes. No entanto, para fins práticos, atualmente a ADA considera como hipoglicemia (independente da presença de sintomas) um valor de **glicemia capilar menor ou igual a 70 mg/dl**, ou seja: durante o tratamento devemos evitar glicemias abaixo de 70 mg/dl, mesmo que o paciente não desenvolva sintomas de hipoglicemia!

Em pacientes que convivem com hiperglicemia crônica, o neurônio se adapta para captar menos glicose. Portanto, diabéticos mal controlados podem fazer sintomas hipoglicêmicos com glicemias relativamente altas (às vezes  $> 80$  mg/dl). Por outro lado, em pacientes que convivem com níveis muito baixos de glicemia, o neurônio passa a captar mais glicose (ex.: aumentando a expressão do receptor GLUT-1 em sua membrana). Por isso, diabéticos bem controlados podem vir a fazer sintomas somente com glicemias baixíssimas ( $< 40-45$  mg/dl). O surgimento de sintomas também depende da velocidade de queda da glicemia...

A educação do paciente é fundamental, ensinando-o a reconhecer os sintomas iniciais, que podem ser apenas uma dificuldade de concen-

tração ou sudorese fria. **Os pacientes devem ter algum doce guardado na roupa ou bolsa, para que possa ser prontamente ingerido no início dos sintomas.** Os quadros leves podem ser tratados com 15 g de carboidrato, preferencialmente glicose. Se não houver disponibilidade dos tabletes de glicose, pode-se utilizar uma colher de sopa de açúcar ou mel, ou 150 ml de suco de laranja ou 150 ml de refrigerante comum. O paciente deve evitar permanecer em jejum prolongado após uma dose de insulina regular e deve evitar fazer exercícios extenuantes. *Em caso de hipoglicemia grave (definição: aquela em que o paciente necessita da ajuda de terceiros devido à presença de sintomas neurológicos incapacitantes), um parente ou amigo pode aplicar-lhe uma **injeção subcutânea de glucagon** na dose de 0,5 mg subcutâneo (em menores de cinco anos) ou 1 mg (em maiores de cinco anos), podendo ser repetido em dez minutos se não houver resposta. Se estiver no hospital, aplica-se glicose hipertônica intravenosa, na dose de pelo menos quatro ampolas a 50% ou oito ampolas a 25% ou 0,3-0,5 mg/kg, seguido por glicose IV de manutenção.*

Para complicar ainda mais, existe um problema chamado **hypoglycemia unawareness** (tradução literal: “falta de percepção da hipoglicemia”). Isso tende a acontecer em pacientes que têm mau controle glicêmico crônico... A hiperglicemia crônica pode levar à disfunção do sistema nervoso autônomo, o que prejudica a resposta fisiológica à hipoglicemia (ex.: pouca ou nenhuma hiperativação adrenérgica; resposta inadequada dos hormônios contrarreguladores). Assim, tais doentes não experimentam os sintomas adrenérgicos iniciais que de outro modo alertariam para a presença de hipoglicemia. Como a resposta dos hormônios contrarreguladores também está reduzida, esses indivíduos passam do estado assintomático para a síndrome neuroglicopênica de forma súbita, evoluindo mais rapidamente para crises convulsivas e/ou coma hipoglicêmico, ou seja, o risco de hipoglicemia grave se torna acentuado.

## 6- Outros Problemas com a Insulinoterapia

A insulina pode provocar uma reação local no sítio de infusão, chamada lipo-hipertrofia, que pode ser corrigida trocando-se o sítio de punção.

*O paciente com DM tipo 1 que não responde às doses convencionais de insulina pode apresentar um dos seguintes fatores: (1) má aderência, comum nos pacientes que fazem episódios de hipoglicemia; (2) estresse agudo (infecção, cirurgia, trauma etc.); (3) anticorpo anti-insulina. O aparecimento dos anticorpos anti-insulina é uma eventualidade rara, geralmente ocorrendo nos primeiros seis meses de terapia, mas deve ser sempre pesquisada se a refratariedade não for explicada por outros fatores. Se a insulina utilizada for porcina ou bovina, deve ser trocada para a humana.*

## 7- Fatores que Interferem com a Necessidade de Insulina

Alguns fatores podem alterar as necessidades diárias de insulina, devendo-se destacar, principalmente, a insuficiência renal, muito comum em diabéticos de longa data e mal controlados (que reduz a necessidade de insulina pela redução de seu *clearance*), e situações que aumentam a necessidade de insulina, como infecções, trauma, síndrome de Cushing etc., por aumentarem os níveis de hormônios contrarreguladores. Outras condições, além das citadas, são: a) aumento das necessidades de insulina: puberdade, hipertireoidismo, uso de glicocorticoides; b) diminuição das necessidades: má absorção intestinal, hipotireoidismo, insuficiência adrenal.

Como vimos anteriormente, o DM tipo 1 é uma doença autoimune e, portanto, pode estar associado a outras doenças autoimunes... Todas as crianças com DM tipo 1 devem ser rastreadas para **doença celíaca**, com dosagem da antitransglutaminase tecidual ou antiendomísio e níveis de IgA. Os exames devem ser repetidos se houver alterações no desenvolvimento (baixa estatura ou dificuldade para ganho de peso) ou sintomas gastrointestinais. Todas as crianças com DM tipo 1 também devem ser rastreadas para a presença de **doença tireoideana autoimune**, através da dosagem dos anticorpos anti-TPO e antitireoglobulina no momento do diagnóstico. O TSH é dosado após controle metabólico e repetido a cada um a dois anos.

## TRATAMENTO DO DM TIPO 2

### 1- Objetivos do Tratamento e Alvo Glicêmico

O paciente com DM tipo 2 frequentemente apresenta múltiplos fatores de risco cardiovascular associados, como hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade, configurando a síndrome metabólica (ver adiante). Apesar de também evoluírem para as complicações microvasculares idênticas às do DM tipo 1, o curso da patologia está bastante relacionado com a doença macrovascular aterosclerótica: IAM (causa mais comum de óbito em diabéticos), AVE e arteriopatia dos membros inferiores.

Portanto, a base da estratégia terapêutica destes pacientes envolve, além do controle glicêmico, o controle dos fatores de risco para aterosclerose, ou seja, tratar também – e de forma agressiva – a hipertensão arterial, a obesidade e a dislipidemia, bem como estimular o paciente a parar de fumar e sair do sedentarismo. Grandes estudos mostram que tais medidas são essenciais para diminuir a morbimortalidade no DM tipo 2.

O importante estudo **UKPDS** (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), publicado em 1998 na revista *Lancet*, randomizou 3.867 pacientes com DM tipo 2 e glicemia de jejum entre 110 e 270 mg/dl (HbA1c em torno de 9,1%), após três meses de dietoterapia, em dois grupos: (1) *tratamento intensivo* com hipoglicemiantes (sulfonilureia, metformina ou insulina), visando uma glicemia de jejum < 110 mg/dl e uma HbA1c < 7% e (2) *tratamento conservador* com dieta, utilizando-se hipoglicemiantes apenas nos casos sintomáticos, visando uma glicemia de jejum < 200 mg/dl. Os pacientes foram acompanhados por dez anos. Os resultados demonstraram uma redução de **25%** na incidência de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e uma redução de **16%** (mas sem poder estatístico) na incidência de IAM. A diferença da hemoglobina glicosilada entre os dois grupos foi pequena (7% versus 8%), contribuindo talvez para a sutileza dos resultados do estudo, em comparação com o DCCT. É importante frisar que o “braço” do estudo que avaliou a metformina (biguanida) em obesos demonstrou uma queda de **39%** e de **41%** na incidência de IAM e de AVE, respectivamente, no grupo tratado.

Outros estudos têm demonstrado importante redução do risco de complicações microvasculares com o controle glicêmico rígido no DM tipo 2. Um estudo sueco, por exemplo, mostrou que reduzir a HbA1c para abaixo de 6,5% fez cair substancialmente a incidência de nefropatia, neuropatia e retinopatia, em 73%, 70% e 40%, respectivamente!!

Portanto, recomenda-se atualmente um controle glicêmico tão rígido quanto no DM tipo 1, especialmente nos pacientes mais jovens. **Veja na Tabela 13 as metas glicêmicas nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2.** É importante ressaltar que a disfunção progressiva da célula beta ao longo dos próximos dez anos fará necessária a intensificação da terapia a *posteriori*...

Tab. 13

Metas glicêmicas no DM tipo 2	
	Recomendações da <i>American Diabetes Association</i>
Parâmetro	
Hemoglobina glicada (A1C)	< 7%
Glicemia capilar pré-prandial	80-130 mg/dl
Glicemia capilar pós-prandial	< 180 mg/dl

Obs.: As metas acima são consideradas “ideais”. Na prática, pode ser necessário individualizar a meta para determinados pacientes em função de características como idade avançada, duração da doença, presença de complicações micro/macrovaskulares e comorbidades... Por exemplo: pacientes idosos, com DM de longa duração e múltiplas complicações/comorbidades são mais propensos a desenvolver hipoglicemia com o tratamento intensivo, inclusive tendo menor percepção do fato (“*hypoglycemia unawareness*”), o que comprovadamente aumenta a morbimortalidade cardiovascular, anulando os efeitos benéficos que de outro modo um controle glicêmico rigoroso promoveria.

## 2- Dieta e Exercício Físico

A dieta no DM tipo 2 tem como principal objetivo corrigir de forma paulatina e permanente a obesidade, trazendo o IMC para **20-25 kg/m<sup>2</sup>**. A melhora da obesidade está relacionada com menor resistência periférica à insulina, bem como à maior capacidade das ilhotas de secretar insulina em resposta à glicose. Assim, a glicemia pode cair de forma significativa em direção aos valores normais ou próximos do normal. A resposta terapêutica à redução de peso depende da glicemia de jejum prévia e da quantidade de peso perdida. Um estudo mostrou que a normalização da glicemia ocorreu com a perda de 10 kg em pacientes com a glicemia prévia entre 110-145 mg/dl e com a perda de 22 kg quando a glicemia prévia estava entre 216-252 mg/dl. A orientação médica e a do nutricionista são fundamentais para o sucesso da terapia redutora de peso.

Quanto à composição da dieta, o mesmo preceito é válido em relação ao DM tipo 1 (individualização da composição conforme as necessidades e preferências do paciente, sendo classicamente recomendado manter 50-55% de carboidrato, 10-20% de proteínas e 30-35% de lipídios, com menos de 10% do valor calórico total de gorduras saturadas e menos do que 300 mg/dia de colesterol). Nos portadores de hipertrigliceridemia, a taxa de carboidratos pode ser reduzida para 40-45%, fazendo-se a devida substituição pelas gorduras monoinsaturadas. Nos portadores de LDL-C elevado, a dieta deve conter menos de 7% do total calórico em gordura saturada e menos de 200 mg/dia de colesterol.

Para o controle da obesidade, recomenda-se que a dieta seja planejada de modo a gerar um *deficit calórico* de **500-1000 kcal/dia**, o que promove a perda de aproximadamente 0,5-1 kg por semana. A meta é uma perda de **pelo menos 5% do peso inicial**. O ideal, se possível, é que o paciente perca > 7% do peso. Após atingir a meta, deve-se instituir um programa de manutenção do peso corpóreo, com readequação dietética visando manter o equilíbrio calórico, aliado ao engajamento em graus mais elevados de atividades físicas.

O **exercício físico regular** é fundamental para os diabéticos tipo 2, por auxiliar na correção da hiperglicemia (o músculo condicionado capta melhor a glicose), da obesidade e da hipertensão arterial, além de reduzir diretamente o risco cardiovascular. Um exercício aeróbico (ex.: caminhada) por **30min diários** pelo menos cinco vezes por semana é o mais apropriado. Exercícios isométricos de força (“musculação”) são fundamentais para evitar a sarcopenia (perda de massa muscular), devendo ser realizados pelo menos duas vezes por semana... Um dado importante é que quanto maior a “massa magra” (massa de músculo) do indivíduo, mais fácil será ele perder peso durante as atividades físicas, pois o músculo irá consumir energia durante o exercício.

Uma nova recomendação para combater os efeitos maléficos do *sedentarismo* é: diabéticos que passam muito tempo sentados (ex.: no trabalho) devem se levantar **a cada 30min** e realizar alguma atividade física breve.

### 3- Tratamento da Obesidade

O tratamento da obesidade é fundamental para o controle do DM tipo 2. A obesidade, além de ser um fator de risco independente para doença cardiovascular, contribui para agravar a resistência insulínica e a hiperglicemia. Além de dieta e exercício físico, dispomos de medicações e cirurgia (bariátrica) para o tratamento da obesidade. Este tema será visto com detalhes no capítulo 4.

### 4- Terapia Farmacológica (Antidiabéticos)

Os antidiabéticos são divididos em diferentes classes cujos mecanismos de ação, efeitos sobre a glicemia, sobre a hemoglobina glicada (A1C) e sobre o peso do paciente estão resumidos na **Tabela 14**. Os antidiabéticos orais (ou hipoglicemiantes orais) formam a base da terapêutica medicamentosa do DM tipo 2, e exercem seu efeito estimulando a secreção de insulina pelas células beta (sulfonilureias e glinidas), aumentando o efeito periférico da insulina (metformina e glitazonas), retardando a absorção de carboidratos (acarbose) ou agindo simultaneamente na célula beta – estímulo para síntese de insulina – e alfa – reduzindo a produção de glucagon (inibidores da DPP-4). Os agonistas GLP1 são drogas de uso subcutâneo que também atuam estimulando a síntese de insulina pela célula beta e reduzindo a produção de glucagon pela célula alfa pancreática. Juntamente com os inibidores da DPP-4, estas medicações formam o grupo dos *incretinomiméticos*. O mais novo acréscimo ao arsenal terapêutico do DM tipo 2 é representado pelos *inibidores do SGLT-2*, drogas que bloqueiam

a reabsorção tubular renal da glicose filtrada nos glomérulos...

É importante ressaltar que pode existir uma progressão insidiosa da disfunção da célula beta com o passar dos anos, explicada em parte pelo efeito da própria hiperglicemia (glicotoxicidade à célula beta). Isso fortalece a necessidade de se controlarem os níveis glicêmicos precocemente. Muitos desses pacientes (40-60%) acabam evoluindo após cerca de 15 anos para uma grave disfunção das células beta, tornando-se refratários ao tratamento oral e necessitando de insulinoterapia. Destacamos ainda o potencial efeito “protetor” das células beta desempenhado por medicações como as glitazonas e os incretinomiméticos (Agonistas do GLP1 e Inibidores da DPP-4).

#### 4.1- Biguanidas

A **metformina** é a única biguanida aprovada para uso clínico. Sua ação ocorre através de três mecanismos básicos: (1) inibição da gliconeogênese hepática, principal responsável pela hiperglicemia de jejum, o que contribui para 75% de sua ação hipoglicemiante; (2) melhora da sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina (contribuindo para queda da insulinemia); e (3) redução do *turnover* de glicose no leito esplâncnico. Em nível celular, a metformina aumenta a atividade da tirosinoquinase do receptor da insulina, estimulando a translocação do GLUT-4 e a atividade da glicogênio sintetase. Foi sugerido que a droga também seria capaz de aumentar os níveis séricos do GLP-1. Outro efeito é o aumento da produção de ácido láctico por estimular o metabolismo não oxidativo da glicose em células intestinais. O lactato produzido pode ser usado na gliconeogênese, sendo um importante fator protetor contra a hipoglicemia. A fenformina, outro representante da classe, foi retirada do mercado pelo maior risco de acidose láctica. A metformina não é metabolizada no fígado, sendo excretada intacta na urina.

**Tab. 14**

Classe de droga	Mecanismo de ação	Queda da glicemia de jejum	Queda da glico-Hb	Efeito sobre o peso corporal
Sulfonilureias	Aumento da secreção de insulina (efeito mantido)	60-70 mg/dl	1,0-2,0%	Aumento
Biguanidas (metformina)	Aumento do efeito periférico da insulina (especialmente no fígado)	60-70 mg/dl	1,5-2,0%	Redução
Acarbose	Retardo na absorção de carboidratos	20-30 mg/dl	0,5-0,8%	Sem efeito
Glinidas	Aumento da secreção de insulina (efeito rápido)	60-70 mg/dl	0,5-1,5%	Aumento
Tiazolidinedionas (glitazonas)	Aumento do efeito periférico da insulina (especialmente no músculo)	35-40 mg/dl	0,5-1,4%	Aumento
Agonistas do GLP1	Estimulam os receptores do GLP1	30-45 mg/dl	0,5-1,0%	Redução
Inibidores da DPP-4	Elevação dos níveis séricos do GLP1	30-45 mg/dl	0,5-0,8%	Sem efeito
Inibidores do SGLT-2	Inibem a reabsorção tubular renal da glicose filtrada no glomérulo	30-40 mg/dl	0,5-0,7%	Redução

A metformina foi a única medicação no UKPDS que determinou uma diminuição significativa da incidência de complicações macrovasculares (AVE, IAM, morte cardíaca) em pacientes obesos (80% dos diabéticos tipo 2). Talvez esse efeito seja devido à redução dos níveis plasmáticos de marcadores de ativação endotelial e de fatores da coagulação...

**Metformina (Glifage®):**

1.000-2.550 mg VO/dia, em duas tomadas

Pelo fato de não estimular a secreção de insulina, associado ainda a um pequeno efeito anorexígeno, a metformina não está relacionada ao aumento de peso e pode realmente contribuir para a sua redução. Segundo os consensos mais recentes, **a metformina deve ser iniciada, juntamente com as modificações do estilo de vida (dieta + exercício físico) para todos os pacientes DM tipo 2 que não apresentem contra-indicações.**

Outro efeito benéfico da metformina é a redução dos triglicerídeos (em 10-15%) e, em menor grau, do LDL-colesterol. Reduz também os níveis plasmáticos do PAI-1 (inibidor do ativador do plasminogênio), uma substância pró-trombótica. Pelo fato de não aumentar a liberação de insulina, diz-se que, quando usada em monoterapia, *não aumenta as chances de hipoglicemia.*

A glicemia geralmente se reduz em torno de 20% com o tratamento isolado. Maiores reduções podem ser atingidas associando-se a droga com sulfonilureias, glitazonas ou insulino-terapia (efeito aditivo). A associação está indicada no DM tipo 2 refratário. A metformina tem menor tolerabilidade do que as sulfonilureias, levando a **sintomas gastrointestinais** (náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, gosto metálico) em 30% dos casos, no início da terapia. Para se evitar estes efeitos, a droga é iniciada em doses baixas (500 mg à noite) com aumento progressivo a cada sete dias. Geralmente não se observa efeito benéfico adicional com doses superiores a 2 g/dia. Na maioria das vezes os sintomas gastrointestinais desaparecem com a manutenção da droga... Deve sempre ser administrada junto com a alimentação que retarda a absorção da droga, reduzindo os efeitos gastrointestinais. Recentemente, com a introdução no mercado da Metformina XR (de liberação prolongada), os sintomas adversos referidos pelos pacientes têm se reduzido de forma significativa (até 50% menos). As biguanidas são contra-indicadas, pelo risco de acidose lática grave, na insuficiência renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dl em homens e > 1,4 mg/dl em mulheres), hepatopatia com transaminases acima de 3x o valor de referência, durante estresse agudo (cirurgia) e deve ser feita com muito cuidado em indivíduos > 80 anos. De uma forma geral, acidose lática é um evento raríssimo (3 a cada 100.000 pacientes), porém, quando acontece, é fatal na metade dos casos.

A metformina reduz a absorção da vitamina B12 no íleo distal, mas existem poucos casos de anemia megaloblástica relacionada ao seu uso. *De toda forma, recomenda-se monitorar periodicamente os níveis séricos de B12 em todos os usuários crônicos de metformina!!!*

A droga também deve ser suspensa dois dias antes da realização de qualquer exame com contraste radiológico. O motivo não é que a metformina seja diretamente nefrotóxica (coisa que ela não é) e, sim, porque, se ocorrer IRA contraste-induzida (cujo risco está aumentado no diabético, especialmente o nefropata), a chance de acidose metabólica grave induzida pela metformina aumenta sobremaneira...

Outras indicações de metformina: (1) síndrome dos ovários policísticos, já que a resistência insulínica desempenha importante papel na fisiopatologia dessa síndrome; (2) esteato-hepatite não alcoólica (NASH); (3) pré-diabetes em pacientes de alto risco.

#### 4.2- Sulfonilureias

Foram os primeiros antidiabéticos orais introduzidos no mercado, na década de 1950. A primeira foi a tolbutamida. Estes compostos estimulam diretamente a secreção basal de insulina pelas células beta pancreáticas, pelo bloqueio de canais de K<sup>+</sup> dependentes de ATP (“canais KATP”), o que promove despolarização da célula beta e influxo de Ca<sup>2+</sup>, estímulo para a degranulação. Necessitam de células beta funcionantes para sua ação, uma vez que estimulam apenas a liberação da insulina formada, mas não sua síntese...

As sulfonilureias, tal como as biguanidas (metformina), são os antidiabéticos orais de maior eficácia, medida em termos da queda da hemoglobina glicosilada de 1,0-2,0%. São as drogas preferidas em pacientes com DM tipo 2 não obesos com glicemia de jejum entre **160-270 mg/dl** (aqueles em que predomina a disfunção das células beta em relação à resistência periférica à insulina). Todas as sulfonilureias reduzem geralmente a glicemia em 20%, possuindo um “teto” de dose, acima do qual não há acréscimo do efeito. O aumento da secreção de insulina pode provocar um aumento do peso do paciente, dificultando o controle da obesidade. No estudo UKPDS, esses fármacos reduziram significativamente a incidência das complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) no DM tipo 2, porém, não houve queda significativa nas complicações macrovasculares (AVE, IAM).

A *falência primária* (ausência de resposta) ocorre em **7%** dos casos, enquanto a *falência secundária* (perda posterior de uma resposta inicialmente satisfatória) acontece na taxa de **5-7% ao ano**. A clorpropamida, a tolbutamida e a tolazamida são as sulfonilureias de primeira geração, aquelas que necessitam de uma dose maior para garantir o efeito máximo e possuem maior interação medicamentosa. As

demais são sulfonilureias de segunda ou terceira geração (glimpirida).

**Efeitos adversos:** o parafefeito mais temido é a **hipoglicemia**, às vezes grave e fatal, especialmente nos idosos, alcoólatras, desnutridos, nefropatas, hepatopatas e em uso de determinados medicamentos (salicilatos, warfarim, gemfibrozil, clofibrato, sulfas, fenilbutazona, metildopa, cloranfenicol, miconazol, propranolol ou IMAO). A chance de hipoglicemia é proporcional à meia-vida do fármaco, portanto é maior com a clorpropamida (meia-vida = 24-48h), que pode ter o seu efeito hipoglicemiante mantido por mais de 60-90h, por conta de seus metabólitos ativos. A clorpropamida está relacionada a outros efeitos adversos específicos: **efeito dissulfiram** (intoxicação por acetaldeído após ingestão alcoólica: rubor facial, sudorese, náuseas) e **hiponatremia**, que algumas vezes pode ser grave, especialmente com o uso associado de tiazídicos (por aumento na secreção de vasopressina, efeito que já foi usado no tratamento do diabetes insípido central). A clorpropamida não reduziu a incidência de retinopatia no UKPDS e determinou um ligeiro aumento da pressão arterial. Por todos esses motivos, a clorpropamida é considerada uma sulfonilureia obsoleta...

Apesar de algumas evidências terem apontado para um discreto aumento da mortalidade cardiovascular com o uso das sulfonilureias, estudos mais recentes não confirmaram essa relação. Tais drogas poderiam prejudicar o paciente com doença coronariana e isquemia miocárdica, por inibir o pré-condicionamento do miocárdio à isquemia, ao bloquear os canais de potássio do músculo cardíaco. Esse efeito parece não ocorrer com a glicazida (*diamicron*)... Deve-se dar preferência ao diamicron MR 30 mg (de liberação prolongada) em uma única tomada matinal, na dose de 30-120 mg/dia. A glipizida (minidiab – 5 mg) é metabolizada no fígado em produtos inativos, com excreção predominantemente renal, o que a torna um medicamento atraente para idosos ou pacientes com disfunção renal leve. A glimepirida (amaryl) apresenta como diferença das

demais drogas de sua classe uma taxa mais rápida de associação e dissociação com o receptor das sulfonilureias, o que leva a uma liberação mais ágil de insulina, ao mesmo tempo em que permite menor duração de secreção. O uso de sulfonilureias em associação com certas drogas, como sulfonamidas e anti-inflamatórios não esteroidais, pode aumentar as chances de hipoglicemia.

**Metabolismo e eliminação:** todas as sulfonilureias são metabolizadas pelo fígado, devendo, portanto, ser utilizadas com muito cuidado em hepatopatas. No caso da clorpropamida, 30% do fármaco é eliminado pelo rim sem passar pelo fígado e, por esse motivo, essa droga não deve ser utilizada nos pacientes com insuficiência renal (nos quais a meia-vida pode chegar a 200h) e nos idosos. Na **Tabela 15** apresentamos um resumo sobre sulfonilureias.

### 4.3- Glitazonas (tiazolidinedionas)

São potentes sensibilizadores periféricos de insulina. Sua ação é análoga a da metformina, isto é, aumentam o efeito periférico da insulina, porém, agem muito mais no estímulo à captação de glicose pelo músculo esquelético do que no bloqueio da gliconeogênese hepática. O mecanismo de ação é o aumento da expressão dos receptores periféricos de insulina, secundário ao estímulo de um fator de transcrição presente no núcleo da célula (o PPAR-gama).

A primeira droga deste grupo foi a **troglitazona**, não mais utilizada após o relato de casos de hepatotoxicidade grave (incidência de 1:50.000). A rosiglitazona e a pioglitazona são os outros exemplos dessa classe de drogas, no entanto, a **rosiglitazona** recentemente foi retirada do mercado mundial (no Brasil isso ocorreu em 2010), devido às evidências de associação com aumento no risco de IAM e morte por doença cardiovascular. Logo, atualmente dispomos apenas da pioglitazona...

**Pioglitazona (Actos®):** 15-45 mg VO/dia, em uma tomada

#### Características das principais sulfonilureias

Droga	Dose	Tomadas diárias	Observações
Clorpropamida (Diabinese®)	125-500 mg VO	1x	Tempo de ação prolongado e maior risco de hipoglicemia. <u>Uso não recomendado na prática clínica atual.</u>
Glibenclamida (Daonil®) ou Gliburida (nos EUA)	2,5-20 mg VO	1 a 2x	Maior risco de hipoglicemia.
Glimepirida (Amaryl®)	1-8 mg VO	1x	Baixo potencial indutor de hipoglicemia.
Glicazida (Diamicron MR®)	30-120 mg VO	1x	Não interfere nos receptores cardíacos.
Glipizida (Minidiab®)	5-20 mg VO	1 a 3x	Metabolizada no fígado. Pode ser útil em pacientes com disfunção renal leve.

A pioglitazona pode ser benéfica no controle glicêmico em monoterapia ou quando associada à metformina, às sulfonilureias ou à insulino-terapia. Porém, demora algumas semanas para fazer efeito, já que interfere no genoma, alterando a expressão gênica. Geralmente ela é bem tolerada, embora seja mais cara que as demais drogas. A pioglitazona tende a reduzir os níveis de triglicérides e aumentar os de HDL.

O efeito adverso mais frequente é o aumento de peso em 2-3 kg, além de edema em 5% dos casos, por vezes descompensando a ICC. **Logo, deve ser evitada em pacientes com ICC classe funcional III ou IV**, podendo ser usada com cautela nas classes I e II... Também pode ocorrer anemia dilucional, cefaleia e infecções do trato respiratório superior. O aumento de peso ocorre pela transformação dos pré-adipócitos em adipócitos pequenos (sensíveis à insulina), que se acumulam no tecido subcutâneo periférico, sem causar obesidade central ou visceral, ou seja, ocorre uma redistribuição benéfica da gordura (aumento da gordura periférica e diminuição da gordura visceral). Esses fármacos não causam hipoglicemia quando em monoterapia ou combinados à metformina... A pioglitazona também aumenta a expressão de *adiponectina*, uma substância produzida pelos adipócitos que teria efeito protetor cardiovascular... Em geral, não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal leve a moderada. O estudo PROACTIVE demonstrou que o uso da pioglitazona em pacientes com DM tipo 2 e que tiveram ao menos um evento cardiovascular prévio propiciou redução de 16% na mortalidade geral e no risco de IAM não fatal e AVC, em relação ao placebo. Recomenda-se a dosagem das transaminases hepáticas antes do início do tratamento com glitazona e a intervalos de 2/2 meses durante o primeiro ano e depois, periodicamente; deve-se suspender o tratamento se as transaminases ficarem  $\geq 3$  vezes o valor normal. A pioglitazona tem interação medicamentosa com as drogas metabolizadas pelo citocromo P450 3A4, como anticoncepcionais orais, digoxina, ranitidina, nifedipina etc.; pode ser necessário aumentar a dose desses fármacos na vigência do uso de pioglitazona.

Recentemente o uso de glitazona em mulheres pré e pós-menopausadas implicou em aumento do risco de fraturas, principalmente nas extremidades distais (antebraço, punho, pés, tornozelo, fíbula ou tíbia). São fraturas tipicamente não osteoporóticas.

#### 4.4- Inibidores da alfa-glicosidase

São três os medicamentos deste grupo: a **acarbose**, o miglitol e a voglibose, existindo apenas a primeira no mercado nacional. Tais drogas inibem a ação das enzimas digestivas do tipo alfa-glicosidases presentes na borda em escova dos enterócitos, que clivam polissacarídeos complexos (como o amido) em monossacarídeos (como a glicose). Acarbose e voglibose também inibem a alfa-amilase pancreática, responsável

pela hidrólise de amidos complexos no lúmen intestinal. Com isso, lentificam a absorção intestinal de glicose, fazendo **reduzir a glicemia pós-prandial** nos diabéticos tipo 2. Outro efeito benéfico dessas drogas é a redução da relação LDL/HDL, o que pode diminuir os riscos de evento cardiovascular. São excelentes drogas para os diabéticos com glicemia de jejum normal, porém com hiperglicemia pós-prandial documentada. São uma alternativa para aqueles com glicemia de jejum entre **110-140 mg/dl**. Outra possível indicação da acarbose seria nos indivíduos com tolerância alterada à glicose, na prevenção do DM tipo 2. Pode ainda ser usada nos pacientes com síndrome de *dumping* ou hipoglicemia reativa idiopática presente em indivíduos submetidos à cirurgia de gastrectomia.

#### **Acarbose (Glucobay®):**

150-300 mg VO/dia, em três tomadas (refeições)

O principal problema do uso dessas drogas (em 30% dos casos) é o aumento da *flatulência* (devido à passagem de carboidratos não digeridos ao cólon, onde serão metabolizados por bactérias locais, produzindo o gás metano), além de desconforto abdominal, meteorismo e diarreia, eventualmente suficiente para levar à suspensão da terapia. São contraindicadas em pacientes com doença inflamatória intestinal. No caso de hipoglicemia em indivíduos que usam acarbose, deve-se administrar glicose oral, que não sofre alteração da absorção intestinal pela acarbose, diferentemente da sacarose e outros carboidratos mais complexos...

#### 4.5- Glinidas

A **repaglinida** e a **nateglinida** são as drogas deste grupo. Agem através de mecanismo semelhante ao das sulfonilureias, porém, em receptores de membrana diferentes. Assim, aumentam a secreção de insulina pancreática. Apresentam uma meia-vida bastante curta, por isso são utilizadas antes das refeições para o **controle da glicemia pós-prandial**. Possuem baixo risco de hipoglicemia e por isso são consideradas como “equivalentes orais das insulinas de ação rápida”...

#### **Repaglinida (Prandin®):**

1-4 mg VO/dia, em três tomadas (refeições).

#### **Nateglinida (Starlix®):**

120 mg VO/dia, em três tomadas (refeições).

#### 4.6- Inibidores da Dipeptil Peptidase-4 (DPP-4)

Estas medicações representam uma nova classe de antidiabéticos orais para o tratamento do DM tipo 2, agindo através da inibição seletiva da DPP-4, uma enzima que inativa o GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide 1*) e o GIP (*Glucose-*



-*Dependent Insulinotropic Polypeptide*). O GLP-1 também reduz a secreção do glucagon... São medicações bem toleradas e não causam aumento de peso ou hipoglicemia, já que estimulam a secreção de insulina dependente de glicose. Os principais efeitos adversos são: nasofaringite, cefaleia, tontura e diarreia.

**Vildagliptina** (*Galvus*®):  
100 mg VO/dia, em tomada única.

**Sitagliptina** (*Januvia*®):  
100 mg VO/dia, em tomada única.

**Saxagliptina** (*Onglyza*®):  
5 mg VO/dia.

#### 4.7- Análogos do GLP-1

O GLP-1 é um hormônio liberado pelas células enteroendócrinas localizadas no íleo e no cólon, que estimula a secreção de insulina de maneira glicose-dependente, inibe a secreção de glucagon e o débito hepático de glicose, retarda o esvaziamento gástrico, induz saciedade, reduz o apetite e propicia perda ponderal; ou seja, é uma droga muito benéfica no tratamento do DM tipo 2. Evidências em animais apontam que estas medicações podem aumentar a massa de células beta pancreáticas, estimulando sua neogênese e proliferação, bem como inibindo sua apoptose.

O **exenatide**, primeiro análogo a ser comercializado, é um peptídeo sintético isolado a partir da saliva de um lagarto (monstro de Giva). Estudos com o exenatide já demonstraram melhora da A1C, perda de peso, melhora do perfil lipídico e melhora da pressão arterial com o tratamento. O **liraglutide** é outro análogo do GLP-1, que inclusive quando em doses elevadas (3 mg 1x/dia SC) pode ser usado como tratamento da obesidade, já que nesta posologia inibe a liberação neuro-peptídeo Y nos centros hipotalâmicos (maiores detalhes no capítulo 4).

O principal efeito adverso dos análogos do GLP-1 é a náusea (30 a 50% dos pacientes), sendo que em 5% dos casos é a causa de interrupção do tratamento. Diarreia e vômitos também podem acontecer. Um efeito adverso temido é a pancreatite aguda.

**Exenatide** (*Byetta*®):  
5 µg duas vezes ao dia SC, com aumento posterior para 10 µg duas vezes ao dia SC.

**Liraglutide** (*Victoza*®):  
1,2 a 1,8 mg SC uma vez ao dia.

#### 4.8- Pramlintida

A **pramlintida** é um análogo sintético da amilina, um hormônio cossecretado com a insu-

lina pelas células beta pancreáticas em resposta à alimentação. Seus efeitos são: redução da ingestão alimentar (possivelmente por mecanismo central), retardo do esvaziamento gástrico e supressão da secreção pós-prandial de glucagon. A pramlintida está indicada como tratamento adjunto de pacientes DM tipo 1 ou 2 que utilizam insulina nas refeições (com ou sem metformina/sulfonilureia) e não conseguem alcançar o controle glicêmico. As doses das insulinas rápidas ou ultrarrápidas devem ser reduzidas em 50%, para minimizar o risco de hipoglicemia. Seu principal efeito colateral é a náusea, que ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes.

**Pramlintida** (*Symlin*®):  
60 a 120 mcg SC antes da principal refeição.

#### 4.9- Inibidores do SGLT-2

O SGLT-2 (*cotransportador de sódio e glicose*) é um canal presente na membrana apical das células do túbulo proximal do néfron responsável pela reabsorção de cerca de 90% da carga de glicose filtrada. Drogas como a **dapagliflozina**, **canagliflozina** e **empagliflozina** bloqueiam este canal, aumentando a perda urinária de glicose. Tal ação exerce discreto efeito hipoglicemiante (em monoterapia eles reduzem a hemoglobina glicada em 0,5-0,7 pontos), além de ser capaz de promover alguma perda de peso (em torno de 2-3 kg). A pressão arterial também é reduzida com seu uso (provavelmente pelo efeito natriurético associado), o que acarreta **REDUÇÃO DA MORBIMORTALIDADE CARDIOVASCULAR!**

Estudos recentes mostraram que a empagliflozina reduz a morbimortalidade cardiovascular (ex.: menor número de IAM, AVC, morte cardíaca etc) em pacientes de alto risco ou com doença cardiovascular já estabelecida... Ainda não se sabe se este benefício é compartilhado pelos demais inibidores do SGLT-2. Vale dizer que o liraglutide (um análogo de GLP-1 injetável) também apresentou o mesmo efeito.

Seus principais efeitos colaterais são o aumento na incidência de infecção urinária e candidíase vulvovaginal. Parece que a acentuação da glicosúria seria o mecanismo responsável por esses paraefeitos, havendo indícios de que isso também possa aumentar a incidência de câncer de bexiga (o que ainda não foi definitivamente confirmado).

**Dapagliflozina** (*Farxiga*®):  
10 mg VO/dia, em tomada única.

**Canagliflozina** (*Invokana*®):  
100-300 mg VO/dia, em tomada única.

**Empagliflozina** (*Jardiance*®):  
10-25 mg VO/dia, em tomada única.

## 5- Insulinoterapia (DM Tipo 2)

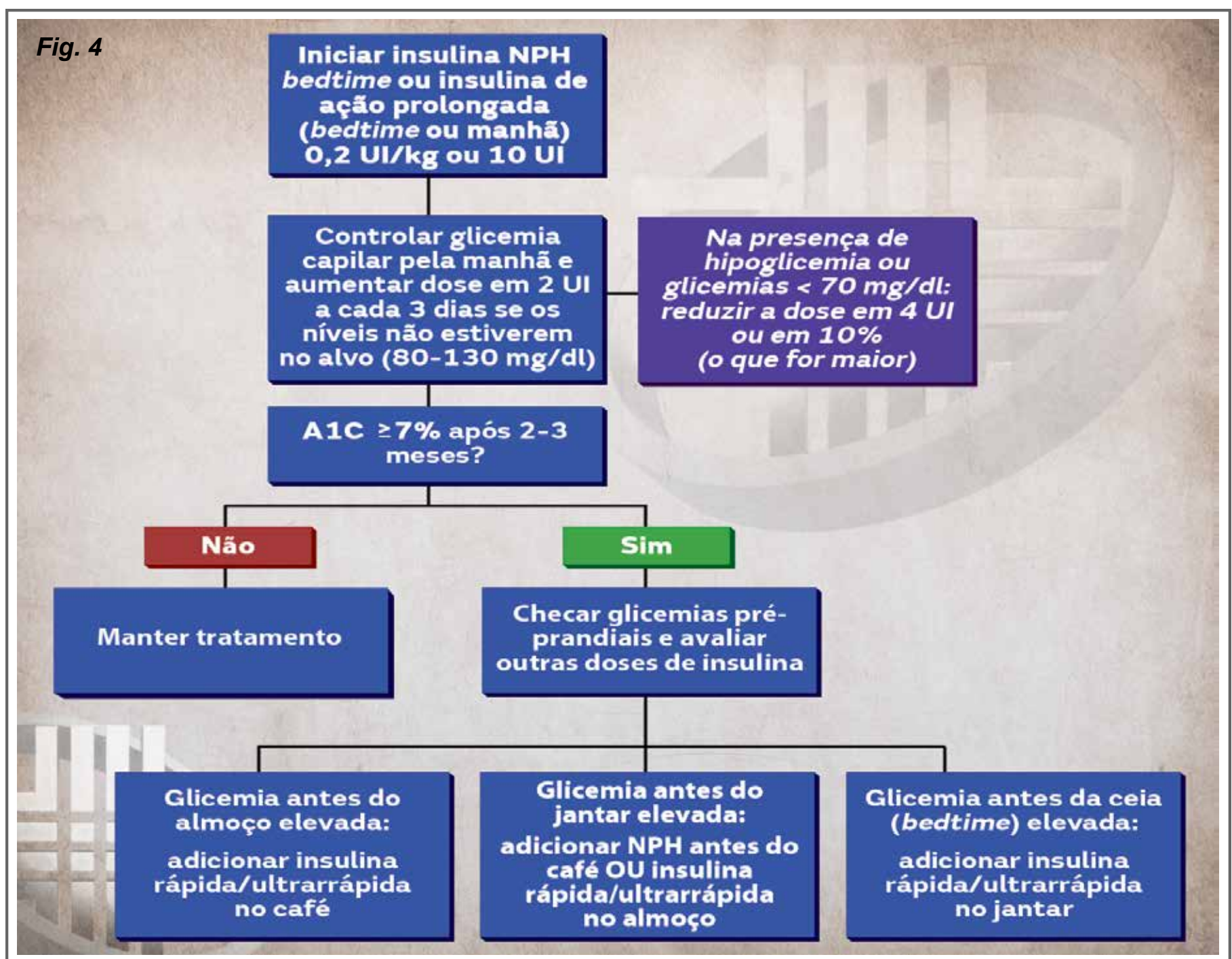
A insulinoterapia no DM tipo 2 não deve ser interpretada como uma exceção ou como um sinal de falência terapêutica. Atualmente, existem várias indicações para a insulinoterapia neste tipo de diabetes. (Tabela 16).

Tab. 16

Insulinoterapia no DM tipo 2 – indicações
1- Falência terapêutica aos antidiabéticos orais, mesmo quando em terapia combinada.
2- Hiperglicemia > 300 mg/dl na primeira consulta, pelo menos nas fases iniciais, especialmente naqueles com história de <u>perda ponderal</u> , cetonúria ou cetonemia (alguns desses pacientes são diabéticos tipo 1 de início tardio e forma branda: LADA).
3- Emagrecimento progressivo atribuído ao diabetes.
4- Durante a gestação, quando os antidiabéticos orais são contraindicados.
5- Em situações de estresse agudo (cirurgia, infecções graves, AVE, IAM etc.).

A insulina exógena no DM tipo 2 tem sua maior indicação na falência da terapia oral (HbA1c > 7% apesar da terapia tripla ou dupla). Neste caso, devemos adicionar uma dose de insulina NPH ou uma insulina de ação prolongada (glargina ou detemir) à

terapia oral prévia. No caso da NPH, utiliza-se uma aplicação noturna, antes de dormir, começando com 10 U SC (0,1-0,2 U/kg), no intuito de inibir a produção hepática de glicose na madrugada e início da manhã (fenômeno do alvorecer); isso facilita a ação dos antidiabéticos orais durante o dia (BID: *bed time insulin, day time oral drugs*). No caso da insulina glargina ou detemir, podemos administrar a dose pela manhã, já que esta insulina garante insulinemia satisfatória por 24h, sem apresentar pico plasmático. Os pacientes em fase avançada do DM tipo 2 precisam de múltiplas aplicações diárias de insulina, aproximando-se do tratamento do DM tipo 1. Por depender do grau de resistência insulínica do paciente, a dose pode variar de 0,5 a 0,6 U/kg/dia, em pacientes magros, com predomínio de *deficit* secretório, até próximo de 2 U/kg/dia em pacientes com grande resistência. Na maioria dos casos de DM tipo 2, a dose total se estabelece numa faixa próxima à utilizada no DM tipo 1, ou seja, 0,8 a 1 U/kg/dia. A insulinização não significa suspensão do uso de sensibilizadores da insulina (ex.: metformina), uma vez que a insulina isoladamente não consegue se sobrepor ao estado de resistência à sua ação. Em geral, são suspensas as sulfonilureias e as glinidas quando se utilizam esquemas de insulinização com múltiplas doses... Veja na FIGURA 4 um esquema proposto para início da insulina em pacientes DM tipo 2...



## 6- Algoritmo para o Tratamento do DM Tipo 2

As Tabelas 17, 18 e 19 trazem uma proposta de tratamento do DM 2.

### TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO, ANTILIPÊMICO E USO DO AAS

#### 1. Tratamento da Hipertensão Arterial

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) pode estar associada tanto ao DM tipo 1 quanto ao DM tipo 2. Cerca de **20%** dos diabéticos tipo 1 tornam-se hipertensos após 15 anos de acompanhamento, uma complicação geralmente associada ao surgimento de nefropatia diabética. Nos diabéticos tipo 2, a associação com HAS é ainda maior – estima-se que entre **40-60%** desses indivíduos sejam hipertensos, geralmente *hipertensão essencial* (primária). É importante perceber que a HAS no DM tipo 2 em geral já faz parte da síndrome metabólica prévia, em vez de ser uma consequência do surgimento de nefropatia...

Sabe-se que a HAS é fator de risco independente para complicações microvasculares (retino-

patia, nefropatia) e macrovasculares (AVE, IAM) em diabéticos.



Como você já deve estar ciente, existem controvérsias em relação à meta pressórica para pacientes diabéticos... A última diretriz brasileira de HAS, preconiza como “alvo” para esses doentes uma **PA < 130 x 80 mmHg**. O *VIII Joint* (guideline americano) coloca como meta para os diabéticos uma **PA < 140 x 90 mmHg** (o mesmo “alvo” da população geral)... O *guideline* da ADA, após a publicação do “*VIII Joint*”, passou a se adequar às recomendações deste: a meta pressórica “obrigatória” para os diabéticos seria uma **PA < 140 x 90 mmHg**. Contudo, a ADA também diz o seguinte: *se possível (se não houver grande impacto no custo e na incidência de efeitos colaterais do tratamento, devido ao aumento no número de drogas tomadas), é desejável almejar como meta uma PA < 130 x 80 mmHg para pacientes diabéticos, particularmente em se tratando dos mais jovens e daqueles que possuem múltiplos fatores de risco (ex.: obesidade, dislipidemia, tabagismo, nefropatia etc.)*.

**Tab. 17** Etapa 1: conduta inicial conforme a condição clínica atual

<b>Manifestações leves</b>	Glicemia < 200 mg/dl + sintomas leves ou ausentes + ausência de outras doenças agudas.	Metformina 500 mg/dia, intensificando até 2.000 mg/dia + modificações do estilo de vida.
<b>Manifestações moderadas</b>	Qualquer glicemia entre 200 e 300 mg/dl + ausência de critérios para manifestação grave.	Metformina 500 mg/dia, intensificando até 2.000 mg/dia + modificações do estilo de vida + outros antidiabéticos orais.
<b>Manifestações graves</b>	Qualquer glicemia > 300 mg/dl OU perda de peso significativa OU sintomas graves e significantes (“polis”) OU cetonúria.	Iniciar insulinoterapia imediatamente.

*Hospitalização se glicemia > 300 mg/dl nas seguintes condições: cetoacidose diabética OU doença grave intercorrente.*

**Tab. 18** Etapa 2: adicionar ou modificar segundo agente conforme nível de A1C

7-8%	8-10%	> 10%
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulfonilureia.</li> <li>- Inibidores da DPP-4.</li> <li>- Glitazona.</li> <li>- Glinidas (se predomínio da hiperglicemia pós-prandial).</li> <li>- Acarbose (se predomínio da hiperglicemia pós-prandial).</li> <li>- Exenatide (se sobrepeso ou obesidade).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sulfonilureia.</li> <li>- Inibidores da DPP-4.</li> <li>- Glitazona.</li> <li>- Insulina basal ao deitar.</li> <li>- Exenatide (se sobrepeso ou obesidade).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulinoterapia: insulina basal + insulina prandial.</li> </ul> <p>Com ou sem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metformina;</li> <li>- Sulfonilureia;</li> <li>- Inibidores da DPP-4 (estudos em andamento).</li> </ul>

*Monitoração e ajustes no tratamento após 2-3 meses com doses máximas efetivas para atingir as metas.*

**Tab. 19** Etapa 3: adicionar um terceiro agente oral ou intensificar o tratamento insulínico

Adicionar um terceiro antidiabético com mecanismo de ação diferente. Se em dois ou três meses não atingir as metas, iniciar insulinização.	Intensificar a insulinização até atingir as metas.
--	--

## Qual é o anti-hipertensivo de escolha no diabético?

### Diabetes tipo 1

No DM tipo 1, a hipertensão arterial está muito associada à nefropatia diabética. Vários estudos mostraram que tanto os **inibidores da ECA** (ex.: captopril, enalapril, lisinopril) quanto os **antagonistas da angiotensina II** (ex.: losartan, ibesartan, candesartan) são drogas de primeira linha para o controle da PA nesses indivíduos. Tais estudos demonstraram a grande eficácia dessas drogas em reduzir a progressão da nefropatia (principalmente na fase da microalbuminúria) e da retinopatia, além de prevenir eventos cardiovasculares. Vale lembrar que os IECA e os antagonistas de angiotensina II não devem ser combinados entre si (maior incidência de efeitos adversos, como hipercalemia, e consequente aumento na mortalidade).

### Diabetes tipo 2

Diversos anti-hipertensivos mostraram benefício na prevenção de eventos macro e microvasculares no DM tipo 2. De acordo com as recomendações da ADA, os **inibidores da ECA** e os **antagonistas da angio II** também seriam as drogas preferidas, pois não só são comprovadamente eficazes como também fornecem o benefício adicional da “nefroproteção”, que independe do efeito hipotensor. Como nesses doentes via de regra é necessário associar uma segunda ou mesmo uma terceira droga para se atingir a meta pressórica, podemos lançar mão de um antagonista do cálcio (de preferência não diidropiridínico – primeira escolha para associação na atualidade) ou então um tiazídico em baixa dose. Vejamos algumas características de cada uma dessas classes de anti-hipertensivo...

**Inibidores da ECA:** os resultados do **estudo CAPPP** foram bastante favoráveis ao captopril em relação aos diuréticos e betabloqueadores na prevenção de eventos cardiovasculares em diabéticos. O **estudo HOPE** mostrou que o ramipril (inibidor da ECA com maior distribuição na parede vascular) reduziu em mais de 20% o risco de eventos cardiovasculares e a mortalidade nos diabéticos acima de 55 anos que apresentavam pelo menos mais um fator de risco para doença cardiovascular (hipertensão arterial ou dislipidemia ou tabagismo ou microalbuminúria ou doença vascular periférica). A partir desse estudo, a ADA recomenda os inibidores da ECA como drogas de primeira linha em todos os diabéticos com idade > 55 anos, hipertensos ou não, mas que apresentam pelo menos um dos seguintes fatores de risco: hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, microalbuminúria, doença vascular periférica. Vale ressaltar que esta regra não vale para os indivíduos da raça negra, já que a população do estudo HOPE era quase toda composta por brancos. Os pacientes com sinais de nefropatia,

como a microalbuminúria, devem ser tratados com inibidores da ECA ou com antagonistas da angiotensina II, tal como nos diabéticos tipo 1.

**Antagonistas da angio II:** podem ser indicados no lugar dos IECA, em pacientes que não toleram essa classe de drogas (tosse, broncoespasmo). Atualmente, fazem parte do grupo de anti-hipertensivos de primeira linha nos diabéticos.

**Antagonistas do cálcio:** as diidropiridinas (ex.: amlodipina) foram comparadas aos inibidores da ECA em dois estudos. No **estudo FACET**, o fosinopril preveniu mais episódios de IAM do que a amlodipina. A associação das duas foi melhor do que cada uma isolada. Também no **estudo ABCD**, o enalapril preveniu mais episódios de IAM do que a nisoldipina. Com esta última, a incidência de IAM foi a mesma em relação ao placebo. Portanto, as diidropiridinas a princípio são inferiores aos inibidores da ECA na prevenção de eventos coronarianos, mas também não aumentam sua incidência. Além disso, a associação IECA + diidropiridina mostrou-se benéfica. Entretanto, outros estudos randomizados demonstraram uma redução significativa de eventos cerebrovasculares na hipertensão pelo uso de diidropiridinas, como os **Sys-EURO**, com a nitrendipina. Nos diabéticos nefropatas, os indícios são desfavoráveis ao uso isolado das diidropiridinas, talvez por aumentar a albuminúria (pelo efeito dilatador da arteríola aferente). Contudo, alguns pequenos estudos realizados com os antagonistas do cálcio não diidropiridinas (verapamil, diltiazem) mostraram benefício! O estudo **ACCOMPLISH** demonstrou que a associação IECA + anlodipina foi superior à associação IECA + tiazídico em pacientes diabéticos, com maior redução da morbimortalidade cardiovascular.

**Diuréticos tiazídicos:** os estudos antigos com tiazídicos nos hipertensos diabéticos foram feitos com doses altas (50-100 mg/dia) e, por isso, mostraram um índice inaceitável de complicações metabólicas nesses pacientes, como hiperglicemia e hiperlipidemia. Entretanto, estudos recentes com doses baixas de tiazídicos (ex.: hidroclorotiazida 12,5-25 mg/dia) revelaram que essas drogas são muito bem toleradas pelos diabéticos, sendo rara a indução de um descontrole metabólico. Além do mais, tais drogas mostraram-se de grande eficácia na prevenção de eventos cardiovasculares de forma semelhante aos IECA e betabloqueadores nos outros estudos. Atualmente fazem parte da terapia de primeira linha no diabético hipertenso.

**Betabloqueadores:** o estudo **UKPDS** mostrou que o captopril teve resultados semelhantes ao atenolol na prevenção de eventos microvasculares e cardiovasculares, mostrando que os betabloqueadores também possuem um benefício comprovado nos diabéticos hipertensos. Esses dados foram discrepantes do braço

do estudo CAPP, porém são mais consistentes. Atualmente os betabloqueadores (especialmente o atenolol) estão na lista de primeira linha para o hipertenso diabético. **Nos diabéticos com história prévia de IAM, os betabloqueadores são a opção de escolha!** Essa classe de fármacos deve ser usada com cuidado, pois pode causar alguns problemas em uma minoria de pacientes. Ao bloquear os receptores beta-1 das ilhotas pancreáticas, os betabloqueadores reduzem a secreção de insulina, podendo dificultar o controle glicêmico de alguns pacientes. Ao bloquear os receptores beta-2 do hepatócito, inibem a indução da gliconeogênese pelos hormônios contrainsulínicos. Isso pode predispor a episódios de hipoglicemia nos pacientes que tomam insulina ou hipoglicemiantes orais e ficam em jejum prolongado. Ao bloquear os receptores beta-1 cardíacos, podem “ocultar” as manifestações iniciais adrenérgicas da hipoglicemia, impedindo que o paciente reconheça o evento. Outra desvantagem dos betabloqueadores é o eventual descontrole do perfil lipídico.

**Inibidores diretos da renina:** o alisquireno é o primeiro membro desta nova classe de anti-hipertensivos, que age através da inibição da renina, bloqueando a conversão angiotensinogênio-angiotensina I, que resulta em redução dos níveis de angiotensina II. Ao contrário dos IECA e dos antagonistas da angiotensina II, o alisquireno leva a uma redução da atividade plasmática de renina. Os dados sobre o alisquireno em pacientes com nefropatia diabética ainda são escassos, porém, um estudo recente demonstrou que a associação losartan com alisquireno é superior ao losartan isolado na redução da albuminúria.

## 2- Uso das Estatinas e Tratamento da Dislipidemia no Diabético

Assim como a hipertensão, a dislipidemia está bastante associada ao *diabetes mellitus*. A dislipidemia característica do *diabetes mellitus* é a associação: **hipertrigliceridemia + HDL-c baixo**, uma “mistura” comprovadamente aterogênica, que faz parte da síndrome metabólica. Os níveis séricos totais de LDL-colesterol não diferem estatisticamente da população não diabética. **Contudo, o LDL-colesterol dos diabéticos tem um predomínio de partículas pequenas e densas, incriminadas no aumento da aterogênese, mesmo quando os níveis do LDL-colesterol encontram-se dentro da normalidade.** Existem importantes fatores genéticos (ex.: hipercolesterolemia familiar) e adquiridos (ex.: alcoolismo, hipotireoidismo, síndrome urêmica, síndrome nefrótica) que podem estar associados ao aumento de LDL nos diabéticos.

### Como abordar a dislipidemia nos diabéticos?

Classicamente, recomenda-se uma abordagem voltada para as seguintes metas (**Tabela 20**).

Tab. 20

#### Alvos lipídicos para os diabéticos

LDL-c < 100 mg/dl\*.  
HDL-c > 45 mg/dl\*\*.  
Triglicerídeos < 150 mg/dl.

\*Pacientes com doença cardiovascular estabelecida um alvo de LDL < 70 mg/dl é ideal.

\*\*Segundo a ADA, o HDL-c em homens deve ser > 40 mg/dl e em mulheres > 50 mg/dl.

As **estatinas** são os hipolipemiantes de escolha na atualidade, sendo prescritas, geralmente, em monoterapia. Além de baixar os níveis de LDL-c, as estatinas possuem efeito antiaterosclerótico independente do efeito hipolipemiante, pois são drogas “estabilizadoras do endotélio” (devido aos chamados *efeitos pleiotrópicos*, que incluem uma provável ação anti-inflamatória nas placas de ateroma).

As indicações para o uso de estatinas em pacientes diabéticos, segundo a ADA, são:

- (1) Pacientes de qualquer idade com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida;
- (2) Pacientes com < 40 anos de idade que possuam pelo menos um fator de risco adicional para doença cardiovascular aterosclerótica\*;
- (3) Pacientes com > 40 anos de idade (com ou sem fatores de risco adicionais).

\*Principais fatores de risco adicionais para DCV aterosclerótica: LDL  $\geq$  100 mg/dl, HAS, tabagismo, albuminúria, história familiar de DCV prematura.

### 2.1- Terapia do LDL-c elevado

A mudança dos hábitos de vida e a dieta anti-lipêmica são medidas fundamentais e iniciais no tratamento da dislipidemia. Nos pacientes com LDL-c > 100 mg/dl, recomenda-se:

- **Gordura saturada < 7% das calorias totais;**
- **Colesterol < 200 mg/dia.**

Além da dieta, o exercício físico e a moderação do consumo de álcool são igualmente importantes para um bom controle da obesidade, da hiperglicemia, dos triglicerídeos e do HDL-c.

É importante ressaltar que, por melhor que seja a dieta antilipêmica, o LDL-c geralmente não se reduz mais do que 25 mg/dl!

**O objetivo é um LDL-c < 100 mg/dl**, mas se estiver > 130 mg/dl na primeira consulta, uma estatina já está indicada!! Se o LDL-c estiver entre 100-130 mg/dl, pode-se aguardar a dieta. Contudo, se após **2-3 meses** de dieta o alvo do LDL-c não for atingido, as estatinas devem ser utilizadas.

As estatinas diminuem o LDL-c em 20-50%, sendo a maior redução com a *atorvastatina*.

Também apresentam um efeito leve redutor dos triglicerídeos, com uma queda entre 10-30%, sendo também superior com a atorvastatina (cerca de 30%). Um aspecto importante para a prática clínica é que quando se dobra a dose de uma estatina, geralmente se obtém uma redução adicional média de 6% do LDL. Em termos de potência redutora do LDL temos: rosuvastatina > atorvastatina > sinvastatina > lovastatina = pravastatina > fluvastatina. A atorvastatina e a rosuvastatina são as estatinas que apresentam também maior redução dos triglicérides.

**Atorvastatina (lipitor):**

10-80 mg VO/dia, em uma tomada.

**Sinvastatina (zocor):**

20-80 mg VO/dia, em uma tomada.

**Pravastatina (pravacol):**

10-40 mg VO/dia, em uma tomada.

**Lovastatina (mevacor):**

20-80 mg VO/dia, em uma tomada.

**Fluvastatina (lescol):**

20-80 mg VO/dia, em uma tomada.

**Rosuvastatina (vivacor, crestor)**

5-40 mg/dia, em uma tomada.

O efeito adverso mais importante das estatinas é a mialgia e, muito raramente, uma lesão muscular mais grave (miosite, rabiomiólise). O risco de toxicidade muscular é maior em pacientes com disfunção hepática, disfunção renal, hipotireoidismo, pacientes diabéticos e pacientes que utilizam drogas que interferem no metabolismo das estatinas (ciclosporina, eritromicina, cetoconazol, itraconazol, verapamil, inibidores da protease etc.). Outro efeito adverso importante, porém menos comum, é a hepatotoxicidade. As estatinas estão contraindicadas durante a gestação, amamentação, e em pacientes com hepatopatias agudas ou crônicas. As estatinas devem ser suspensas quando as transaminases aumentam mais do que três vezes o valor normal e quando a CK está acima de dez vezes o limite superior da normalidade. Não é recomendada a monitoração rotineira da CK, que deve ser solicitada apenas na presença de sintomas.

O **ezetimibe** é um medicamento que inibe a absorção de colesterol alimentar e biliar sem afetar a absorção de vitaminas lipossolúveis, triglicérides ou ácidos biliares. Na dose de 10 mg, o ezetimibe diminui em até 50% a absorção intestinal do colesterol, resultando em queda de 15 a 20% do LDL. Sua eficácia é maior quando utilizado em associação às estatinas, “potencializando” o efeito hipolipemiante destas últimas. Estudo recente demonstrou que a combinação de sinvastatina + ezetimibe (*Vytorin*®) melhora os desfechos cardiovasculares em vítimas de uma síndrome coronariana aguda recente que se apresentam com LDL > 50 mg/dl e que não toleram estatinas mais poten-

tes em doses otimizadas. Logo, tal combinação desponta como uma opção satisfatória neste tipo de paciente, sendo esta sua grande indicação na atualidade.

O **ácido nicotínico (niacina)** exerce efeitos favoráveis sobre as concentrações plasmáticas de todas as lipoproteínas, porém, sabemos que as estatinas são os hipolipemiantes de escolha, por terem se mostrado superiores – em termos de redução de morbimortalidade geral e cardiovascular – a todas as demais drogas... Uma dúvida recentemente dirimida, era se a *associação de estatina + niacina* poderia ser ainda mais benéfica do que a monoterapia com qualquer uma dessas drogas. O estudo que avaliou a referida associação (**AIM-HIGH**) foi interrompido precocemente devido à falta de benefício sobre desfechos cardiovasculares, além de um possível aumento na incidência de AVE isquêmico em usuários da combinação.

## 2.2- Terapia da hipertrigliceridemia

Nos pacientes com triglicerídeos entre 150-500 mg/dl, a recomendação é para a terapia com dieta e exercícios, sem iniciar drogas antilipêmicas. A dieta baseia-se na restrição de carboidratos e gorduras saturadas. Os carboidratos devem ser restritos a 40-45% do valor calórico total, sendo substituídos pelas gorduras monoinsaturadas. A restrição calórica para os obesos também contribui para o controle lipêmico, especialmente da hipertrigliceridemia. Geralmente, a hipertrigliceridemia responde melhor e mais rápido à dieta/exercício do que a hipercolesterolemia, obtendo-se algum resultado dentro dos primeiros dias. **O objetivo é um TG < 150 mg/dl.**

Níveis extremamente altos (**≥ 500 mg/dl**) indicam terapia medicamentosa precoce, pelo risco de pancreatite aguda. Esta se baseia no uso dos **fibratos**: gemfibrozil (droga de escolha), fenofibrato, bezafibrato, etofibrato. Agem diminuindo a produção hepática de VLDL e ativam a enzima lipoproteína-lipase do endotélio. Reduzem os triglicerídeos em mais de 30% de seus valores iniciais. Quando em dose única diária, devem ser tomados na principal refeição.

**Gemfibrozil (lopid):**

900 mg 1x/dia ou 600 mg VO, em duas tomadas.

**Fenofibrato (lipanon):**

250 mg VO/dia, em uma tomada.

**Bezafibrato (cedur):**

400-600 mg VO/dia, em duas tomadas.

**Etofibrato (tricerol):**

500 mg VO/dia, em uma tomada.

**Clofibrato (lipofacton):**

1,5-8 mg VO/dia, em duas a quatro tomadas.

**Ciprofibrato (lipless)**

100 mg VO/dia em uma tomada.

A associação estatina-fibrato é atrativa para o tratamento da dislipidemia do paciente diabético, já que diminui os níveis de LDL, triglicérides e aumenta o HDL. A principal complicação desta associação, no entanto, é o risco aumentado de miosite e rhabdomiólise. Quando se opta por esta associação, não se deve utilizar o gemfibrozil, que altera o metabolismo hepático das estatinas elevando seus níveis séricos (potencialização do risco de miotoxicidade). O fenofibrato é o fibrato de escolha para associação. Pacientes com disfunção tireoidiana, hepática ou renal ou que utilizem drogas que impliquem em risco aumentado para miotoxicidade das estatinas não devem utilizar esta associação.

### 2.3- Terapia do HDL-c baixo

**O objetivo é um HDL-c > 40 mg/dl para os homens e > 50 mg/dl para as mulheres.** A terapia começa com a dieta e o exercício físico. Quando há aumento do LDL-c associado, as estatinas são as drogas de escolha, pois podem aumentar o HDL-c. Caso não haja LDL-c elevado e a dieta e o exercício não forem suficientes, indicam-se os fibratos.

Costuma-se utilizar o **fenofibrato** ou o **gemfibrozil**. Estas drogas também possuem a vantagem de reduzir os triglicérides com mais eficácia do que as estatinas, e sabemos que a hipertrigliceridemia está bastante associada à redução do HDL-c.

Um estudo recente mostrou que o gemfibrozil 1.200 mg/dia em diabéticos com HDL-c < 40 mg/dl reduziu a morbimortalidade cardiovascular em 24%.

O ácido nicotínico (niacina) é o antilipêmico de maior eficácia no aumento isolado do HDL-c.

#### **SAIBA MAIS...** Estatinas x risco de DM

Diversos estudos mostraram que o uso regular de estatinas aumenta a chance de uma pessoa normoglicêmica se tornar diabética. Todavia, é importante salientar que esse risco é BAIXO (*Odds Ratio* = 1.09 de acordo com uma grande metanálise), o que significa que algo em torno de 225 pacientes precisam ser tratados por um período mínimo de 4 anos para que 1 caso de DM induzido por estatina apareça! Seja como for, é consenso que, mesmo em pacientes de alto risco, ainda assim vale a pena utilizar uma estatina, caso esta classe de drogas esteja indicada: os benefícios da redução de eventos cardiovasculares suplanta (e muito) o risco de um DM incidente...

### 3- Uso do AAS no *Diabetes Mellitus*

Já está comprovado que o *diabetes mellitus*, pela hiperglicemia persistente, aumenta a atividade plaquetária, principalmente através do estímulo

à produção de tromboxane A2. Esta é justamente a via inibida pelo AAS. Como as plaquetas são elementos de grande importância na gênese dos eventos macro e microvasculares, é razoável cogitar o uso de antiplaquetários no DM.

O AAS em baixas doses (75 a 162 mg/dia) está indicado em todos os pacientes diabéticos com DCV aterosclerótica estabelecida (ex.: IAM, AVE, arteriopatia periférica), como forma de prevenção secundária. Para prevenção primária, indica-se o AAS em pacientes DM tipo 1 ou 2 com idade maior ou igual a 50 anos (homens e mulheres) que apresentam pelo menos um fator de risco adicional para DCV aterosclerótica (história familiar de DCV prematura, tabagismo, hipertensão, dislipidemia, albuminúria). Não há evidências que suportem o uso de AAS em pacientes com menos de 50 anos de idade sem fatores de risco adicionais para DCV aterosclerótica... Quando o paciente tem < 50 anos, mas possui múltiplos fatores de risco, recomenda-se considerar o uso de AAS como estratégia de prevenção primária, individualizando o tratamento. Exceção à regra deve ser observada em pacientes com < 21 anos: nestes, o uso crônico AAS deve ser evitado, por conta do risco de *síndrome de Reye* (que pode ocorrer se o paciente for infectado por *Influenza ou Varicella*).

Nas doses preconizadas, as evidências mostram uma excelente tolerância e a não interferência com a função renal (diferente do que acontece com outros AINEs). Nos casos de intolerância ao AAS, está indicado o **clopidogrel** 75 mg/dia.

### 4- DM Tipo 2 e a Síndrome Metabólica (SM)

Como estamos observando, o DM tipo 2 muitas vezes faz parte de uma síndrome maior, que inclui diversos fatores de risco ateroscleróticos, que apresentam como base fisiopatológica a resistência periférica insulínica. Esta síndrome já foi chamada de síndrome X, síndrome plurimetabólica, “quarteto mortal” ou síndrome da resistência insulínica. Hoje chamamos apenas de síndrome metabólica. Várias classificações já foram publicadas, sendo as mais utilizadas: NCEP-ATPIII – *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*; e IDF (*International Diabetes Federation*). Veja os critérios na **Tabela 21, 22 e 23**...

Como existem vários critérios para o diagnóstico da SM, sua prevalência também varia... Dados que utilizaram a definição do ATP III apontam uma prevalência de 34,6% entre 1999-2002 nos EUA; quando foram utilizados os critérios do IDF, a prevalência neste mesmo período foi de quase 40%. Independente dos critérios utilizados, vem se observando um aumento na prevalência da SM nos últimos anos.

Tab. 21 NCEP-ATPIII – diagnóstico de SM na presença de três ou mais dos seguintes:		
Obesidade central	Cintura > 102 cm (homens) e > 88 cm (mulheres).	
Hipertrigliceridemia	TG ≥ 150 mg/dl.	
HDL baixo	HDL < 40 mg/dl (homens) e < 50 mg/dl (mulheres).	
Hipertensão arterial	PA ≥ 130/85 mmHg ou tratamento anti-hipertensivo.	
Glicemia de jejum alterada	Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou diagnóstico prévio de DM.	

Tab. 22 IDF – diagnóstico de SM na presença de obesidade central + dois critérios	
Obesidade central (critério obrigatório)	Definido por valores maiores que o da tabela abaixo, conforme aspectos étnicos.
Hipertrigliceridemia	TG ≥ 150 mg/dl.
HDL baixo	HDL < 40 mg/dl (homens) e < 50 mg/dl (mulheres).
Hipertensão arterial	PA ≥ 130/85 mmHg ou tratamento anti-hipertensivo.
Glicemia de jejum alterada	Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl ou diagnóstico prévio de DM.

Tab. 23	Homens	Mulheres
Europeus	94 cm	80 cm
Sul-asiáticos/chineses	90 cm	80 cm
Sul-americanos/africanos	90 cm	80 cm
Japoneses	85 cm	90 cm

O aspecto fisiopatológico mais importante da SM não é apenas o excesso de peso, mas sim a distribuição corporal deste excesso de peso... Existem basicamente dois tipos de adipócitos no corpo humano: um adipócito grande, com baixa capacidade de armazenamento de ácidos graxos livres e com alta capacidade de secreção de citocinas inflamatórias; e um adipócito pequeno, capaz de armazenar grandes quantidades de ácidos graxos e com baixa secreção de citocinas. Este último adipócito é o mais funcional e benéfico para o corpo humano, sendo encontrado geralmente na gordura subcutânea, enquanto o primeiro adipócito está mais presente na gordura visceral. A SM parece ser decorrente de uma desproporção na distribuição destes dois adipócitos, ou seja, a SM é consequência da obesidade visceral... O excesso de ácidos graxos livres e de citocinas secretadas pelos adipócitos viscerais (adipocinas) parecem ser os responsáveis pelo aumento da resistência insulínica!!! Entre as citocinas, merecem destaque a IL-6, o TNF- $\alpha$  e a resistina, que são citocinas “maléficas”, e a adiponectina, que parece ser uma citocina antissíndrome metabólica. Os níveis de adiponectina estão reduzidos em pacientes com SM.

Por reunir diversos fatores de risco cardiovascular no mesmo paciente, esta síndrome aumenta sobremaneira o risco de eventos. A síndrome metabólica também está associada à liberação de fatores pró-agregantes plaquetários, pró-coagulantes, pró-inflamatórios e antifibrinolíticos, favorecendo a disfunção endotelial, o estresse oxidativo e, portanto, os eventos cardiovasculares.

O tratamento da SM deve visar à redução do excesso de peso (ver capítulo 4), o controle

da hiperglicemia, da pressão arterial e da dislipidemia. O alvo do LDL para pacientes com glicemia de jejum alterada ou diabetes deve ser um LDL < 100 mg/dl. Para os pacientes com SM, porém sem alteração da glicemia, o alvo de LDL deverá ser calculado pelo escore de Framingham.

O escore de Framingham (**Tabelas 25 e 26**) é um instrumento fundamental para a estratificação dos pacientes de acordo com seu risco de desenvolver Doença Arterial Coronariana (DAC). Utilizando dados como idade, sexo, colesterol total, HDL colesterol, pressão arterial e presença ou não de tabagismo, pode-se definir de modo bastante acurado o risco para doença arterial coronariana. De acordo com o Escore, classificamos os pacientes em: baixo risco (< 10% de probabilidade de IAM ou morte por DAC em dez anos), risco intermediário (10 a 20%) e alto risco (> 20%).

**Para pacientes com diabetes este cálculo não é necessário**, já que os pacientes diabéticos ou com doença aterosclerótica estabelecida (DAC, doença arterial cerebrovascular, doença arterial periférica e doença de aorta) já são considerados de alto risco. Este cálculo será importante em pacientes apenas dislipidêmicos e/ou hipertensos, ou em pacientes com SM sem glicemia de jejum alterada. Com as **Tabelas** a seguir você pode calcular o escore de Framingham e a meta de colesterol de acordo com o risco dos pacientes.

A **Tabela 24** traz os principais objetivos do tratamento do DM tipo 2.



Tab. 24

Resumo dos objetivos do tratamento do DM tipo 2	
<b>Hemoglobina glicada (%)</b>	
A1C (%)	< 7%
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	
- Total	< 200
- HDL	> 45
- LDL	< 100
- Triglicérides	< 150
<b>Pressão arterial</b>	
Lembrar das discordâncias na literatura... Segundo a VII Diretriz Brasileira de HAS (2016), o alvo é PA < 130 x 80 mmHg. Segundo o VIII Joint (2014), o alvo é PA < 140 x 90 mmHg. De acordo com a ADA (2017), se for possível colocar a PA do diabético < 130 x 80 mmHg sem maiores dificuldades, esta pode ser a meta ideal (sendo, de qualquer forma, obrigatório manter a PA < 140 x 90 mmHg).	
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	20-25

Tab. 25 Escore de Framingham para mulheres

Idade	Pontos				
20 a 34	-7				
35 a 39	-3				
40 a 44	0				
45 a 49	3				
50 a 54	6				
55 a 59	8				
60 a 64	10				
65 a 69	12				
70 a 74	14				
75 a 79	16				
Colesterol total mg/dl	Idade 20 a 39	Idade 40 a 49	Idade 50 a 59	Idade 60 a 69	Idade 70 a 79
< 160	0	0	0	0	0
160 a 199	4	3	2	1	1
200 a 239	8	6	4	2	1
240 a 279	11	8	5	3	2
≥ 280	13	10	7	4	2
Tabagismo	Idade 20 a 39	Idade 40 a 49	Idade 50 a 59	Idade 60 a 69	Idade 70 a 79
Não tabagista	0	0	0	0	0
Tabagista	9	7	4	2	1
HDL colesterol mg/dl	Pontos				
≥ 60	-1				
50 a 59	0				
40 a 49	1				
< 40	2				
PAS, mmHg	Tratada	Não tratada			
< 120	0	0			
120 a 129	1	3			
130 a 139	2	4			
140 a 159	3	5			
≥ 160	4	6			
Pontuação total	Risco em 10 anos	Pontuação total	Risco em 10 anos		
< 9	< 1	17	5		
9	1	18	6		
10	1	19	8		
11	1	20	11		
12	1	21	14		
13	2	22	17		
14	2	23	22		
15	3	24	27		
16	4	≥ 25	≥ 30		

Escore de Framingham para homens					
Idade	Pontos				
20 a 34	-9				
35 a 39	-4				
40 a 44	0				
45 a 49	3				
50 a 54	6				
55 a 59	8				
60 a 64	10				
65 a 69	11				
70 a 74	12				
75 a 79	13				
Colesterol total mg/dl	Idade 20 a 39	Idade 40 a 49	Idade 50 a 59	Idade 60 a 69	Idade 70 a 79
< 160	0	0	0	0	0
160 a 199	4	3	2	1	0
200 a 239	7	5	3	1	0
240 a 279	9	6	4	2	1
≥ 280	11	8	5	3	1
Tabagismo	Idade 20 a 39	Idade 40 a 49	Idade 50 a 59	Idade 60 a 69	Idade 70 a 79
Não tabagista	0	0	0	0	0
Tabagista	8	5	3	1	1
HDL colesterol mg/dl	Pontos				
≥ 60	-1				
50 a 59	0				
40 a 49	1				
< 40	2				
PAS, mmHg	Tratada	Não tratada			
< 120	0	0			
120 a 129	0	1			
130 a 139	1	2			
140 a 159	1	2			
≥ 160	2	3			
Pontuação total	Risco em 10 anos	Pontuação total	Risco em 10 anos		
0	1	9	5		
1	1	10	6		
2	1	11	8		
3	1	12	10		
4	1	13	12		
5	2	14	16		
6	2	15	20		
7	3	16	25		
8	4	≥ 17	≥ 30		

**Tab. 26 Metas para terapêutica de acordo com estratificação de risco cardiovascular**

Categoria	Meta LDL	Meta colesterol não HDL
Baixo risco	< 160	< 190
Risco intermediário	< 130	< 160
Alto risco ou diabéticos	< 100 (opcional < 70)	< 130 (opcional < 100)
Aterosclerose manifesta	< 70	< 100

Obs.: O colesterol não HDL (CT – HDL) reúne todas as frações de colesterol consideradas aterogênicas (LDL, VDL, IDL e lipoproteína A). Estudos recentes sugerem que o colesterol não HDL pode ser um melhor marcador de risco que o LDL.

## TRATAMENTO DO DIABETES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS

Qualquer paciente hospitalizado (tenha ele diagnóstico prévio de diabetes ou não, esteja ele em estado crítico ou não) deve iniciar tratamento hipoglicemiante quando sua glicemia se mantiver persistentemente acima de 180 mg/dl. O objetivo é mantê-la na faixa entre **140-180 mg/dl**, e o ideal é que cada serviço adote um protocolo terapêutico condizente com a disponibilidade local de recursos, desde que baseado em evidências científicas. Se possível, deve haver um “*time* de manejo da glicemia”, isto é, uma equipe multidisciplinar de pareceristas que preste auxílio ao suporte glicêmico. A hipoglicemia (limiar de alerta: < 70 mg/dl) deve ser evitada a todo custo, pois aumenta a mortalidade...

A estratégia hipoglicemiante de escolha é a **insulinoterapia**, de preferência num esquema que combine insulina “basal” + *bolus* “alimentares” e “corretivos”, pela via subcutânea! O uso do famoso “esquema de insulina” (*sliding scale*), isoladamente, NÃO é mais recomendado, pois produz resultados inferiores... No âmbito da terapia intensiva a preferência é pela infusão venosa contínua de insulina regular.

Os principais motivos para não se utilizar hipoglicemiantes ORAIS nesse contexto são: (1) maior eficácia comprovada da insulina; (2) maior flexibilidade na titulação da dose de insulina quando o paciente entra em jejum ou tem a ingesta oral imprevisivelmente alterada... Todavia, em casos selecionados (internações curtas de pacientes relativamente estáveis), pode-se manter as drogas orais de uso prévio.

Recomenda-se que para todo paciente que interna no hospital com hiperglicemia, tendo ou não diagnóstico prévio de *diabetes mellitus*, seja feita a dosagem de *hemoglobina glicada* (A1C), a não ser que tal exame já tenha sido realizado nos últimos três meses.

### 1- Pré, Per e Pós-Operatório

De acordo com as evidências, uma hiperglicemia > 180 mg/dl aumenta sobremaneira o risco de infecção pós-operatória e desidratação, além de prejudicar a cicatrização tecidual. Enquanto isso, a hipoglicemia pode desencadear arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, convulsões ou coma. Daí a necessidade de estabilizar os níveis glicêmicos do paciente antes, durante e logo após uma cirurgia, idealmente entre **80-180 mg/dl**, medindo-se a glicemia capilar a cada **4-6h** nos períodos pré, per e pós-operatório, até o paciente voltar a se alimentar. Para tanto, os pacientes “dependentes de insulina” (DM tipo 1 ou DM tipo 2) deverão estar devidamente insulinizados durante e após a cirurgia, enquanto uma infusão de glicose a 5 ou 10% está correndo na veia. No dia da cirurgia, pode-se aplicar **1/2** da dose da insulina NPH pela manhã ou, em casos de cirurgias prolongadas, iniciar uma infusão contínua de insulina regular **1-3 U/h**, concomitantemente à infusão de glicose a 5 ou 10% na velo-

cidade de 100 ml/h. As infusões devem ser ajustadas conforme a glicemia capilar. Não se pode esquecer da reposição de potássio em casos selecionados, pois a insulina promove hipocalcemia. O uso isolado dos esquemas de insulina conforme a glicemia capilar de 4/4h, sem que uma insulina “basal” seja ministrada (a chamada “*sliding scale*”) é considerado obsoleto, devido a sua eficácia comprovadamente inferior no controle glicêmico.

### 2- Infarto Agudo do Miocárdio

O benefício da insulinoterapia em diabéticos na fase aguda do IAM é incontestável. Uma infusão venosa contínua de insulina + glicose nas primeiras 24h, seguida da administração de insulina subcutânea em quatro tomadas diárias (utilizando a NPH e a regular) durante os primeiros três meses, reduziu em **30%** a mortalidade em um ano desses pacientes. A mortalidade intra-hospitalar foi reduzida em mais de 50%, especialmente no subgrupo de diabéticos que não necessitavam de insulina previamente.

**Recomenda-se atualmente que todo paciente com IAM e glicemia persistentemente  $\geq$  180 mg/dl receba nas primeiras 24h insulinoterapia venosa, associada à infusão de soro glicosado a 5% e cloreto de potássio.** A dose é mantida de forma a estabilizar a glicemia capilar entre 140-180 mg/dl, que deve ser colhida de 1/1h ou de 2/2h. A partir do segundo dia e até três meses, deve-se manter a insulina subcutânea (ex.: NPH manhã e ao deitar + regular pré-prandial).

### 3- Acidente Vascular Encefálico

Diversos estudos mostraram que uma glicemia superior a 130-140 mg/dl aumenta a mortalidade tardia no AVE isquêmico, mensurada nos primeiros trinta dias, um ano e seis anos. Os efeitos da hiperglicemia sobre a área de isquemia e infarto cerebral podem ser variados: aumento na permeabilidade da barreira hemoencefálica, elevação no risco de degeneração hemorrágica. Assim, para pacientes internados com AVE recomenda-se obrigatoriamente um alvo glicêmico entre 140-180 mg/dl e, se possível (sem resultar em excesso de hipoglicemia), o ideal é tentar manter como meta uma faixa entre 110-140 mg/dl.

### 4- Paciente na UTI

Um clássico estudo realizado com pacientes cirúrgicos em estado críticos dependentes de ventilação mecânica, mostrou benefício com um controle glicêmico rígido (entre **80-100 mg/dl**) utilizando infusão contínua de insulina regular intravenosa. Em comparação com o grupo controle (que manteve a glicemia entre 180-200 mg/dl), houve uma redução significativa (em torno de 40%) da mortalidade intra-hospitalar. Mais recentemente, o estudo *NICE-SUGAR* (estudo multicêntrico, multinacional, controlado e randomizado) comparou o controle glicêmico mais estrito (81-108 mg/dl) e o controle

convencional (144-180 mg/dl) em pacientes graves internados em UTI (a maioria em ventilação mecânica). Os resultados mostraram que a mortalidade geral e por causas cardiovasculares foi maior no grupo intensivo... Assim, as recomendações atuais colocam como alvo glicêmico em pacientes graves internados a glicemia entre 140 e 180 mg/dl. A insulina é administrada através de protocolos de infusão contínua intravenosa.

Outra questão é a reposição de insulina em pacientes diabéticos submetidos à **NPT (Nutrição Parenteral Total)**. Este tipo de nutrição fornece uma quantidade alta de glicose (em média, 25 g/h), elevando a glicemia do paciente caso a insulino-terapia não seja reajustada para uma dose maior. De uma forma geral, recomenda-se a dose de 1 U/h + 2 U/h para cada 25 g/h de glicose infundida na NPT. Toda a dose de insulina calculada nas 24h pode ser adicionada na solução de NPT (em vez de se fazer um *dripping* à parte).

## 5- Outros Pacientes Hospitalizados

De uma forma geral, os diabéticos internam mais do que os não diabéticos, devido às comorbidades que apresentam, especialmente infecção. O estresse agudo aumenta a liberação dos hormônios contrarreguladores (adrenalina, cortisol), predispondo à hiperglicemia, enquanto a redução da ingestão de alimentos na vigência de hipoglicemiantes predispõe à hipoglicemia. Uma hiperglicemia  $\geq 200$  mg/dl está associada a sintomas (poliúria, polidipsia, perda ponderal) e pode levar a distúrbios hidroeletrolíticos e disfunção neutrofílica aguda, dificultando o tratamento das infecções. A hipoglicemia piora a função cerebral do paciente, além de trazer um estado de hiperadrenérgico que pode descompensar sua função cardíaca ou coronariana.

Os pacientes diabéticos internados, porém sem patologia aguda grave (não críticos), devem ser

mantidos com a glicemia pré-prandial  $< 140$  mg/dl e a glicemia randômica  $< 180$  mg/dl. Muitos pacientes conseguem este objetivo com dieta e antidiabéticos orais (respeitando-se as suas contraindicações, especialmente as da metformina). Outros necessitam da insulina. Neste caso, a estratégia preferível na atualidade consiste em: administrar uma insulina “basal” (NPH duas vezes ao dia ou análogos lentos uma vez ao dia) + insulina rápida “corretiva”, ajustando as doses desta última de acordo com a glicemia capilar. Este é o chamado esquema “basal + *bolus*”..

O uso isolado da chamada *sliding scale* (ministrar apenas insulina rápida conforme o HGT do paciente) é considerado obsoleto, pois se mostrou inferior na obtenção das metas glicêmicas do paciente diabético hospitalizado, devendo ser abandonado... O correto é associar a *sliding scale* (como forma de insulina “corretiva”) ao fornecimento de uma dose de insulina “basal”...

A seguir, um clássico esquema de insulina “corretiva”, de acordo com a glicemia capilar PRÉ-PRANDIAL:

$\leq 150$ mg/dl: 0 U	251-300 mg/dl: 6 U
151-200 mg/dl: 2 U	301-350 mg/dl: 8 U
201-250 mg/dl: 4 U	351-400 mg/dl: 10 U
	> 400 mg/dl: 12 U (chamar plantonista)

Obs.: Existem outros esquemas semelhantes a este.

## SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care, Vol. 40, Supplement 1, January 2017.*
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2015.*
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine. 25<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*



# Cap. 2

---

**DIABETES MELLITUS – PARTE 2**  
COMPLICAÇÕES CRÔNICAS

# DIABETES MELLITUS – PARTE 2

## COMPLICAÇÕES CRÔNICAS

### COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES

Neste capítulo, vamos descrever com detalhes as complicações microvasculares crônicas do *diabetes mellitus*: **retinopatia**, **nefropatia** e **neuropatia**. A incidência dessas complicações tem relação direta com os níveis glicêmicos (principalmente se hemoglobina glicosilada > 7%). Os principais estudos que demonstraram esta relação foram o DCCT (americano), para o DM tipo 1, e o UKPDS (britânico), para o DM tipo 2.

Os mecanismos patogênicos das lesões retinianas, glomerulares e neurais não são bem conhecidos, mas existem hipóteses prováveis. Uma dessas hipóteses é a glicosilação não enzimática irreversível de fatores proteicos plasmáticos e teciduais, os chamados produtos finais de glicosilação avançada, do inglês *AGE* (*Advanced Glycosylation end Products*). Estes fatores podem se ligar ao colágeno dos vasos, contribuindo para a lesão endotelial da microvasculatura, levando à fragilidade capilar e à obstrução microvascular, pela formação de microtrombos. Outra teoria, aplicada à neuropatia diabética, é a da *aldose redutase*, enzima que converte a glicose em sorbitol no interior das células. O acúmulo de sorbitol pode ter duas consequências deletérias: o aumento da osmolaridade celular, fazendo a célula inchar, e a depleção do mioinositol celular, substância importante para o seu metabolismo e função. Outros efeitos deletérios que a hiperglicemia de longa data pode causar são o espessamento da membrana basal capilar, proliferação endotelial, aumento dos níveis de diacilglicerol dentro das células, entre outros.

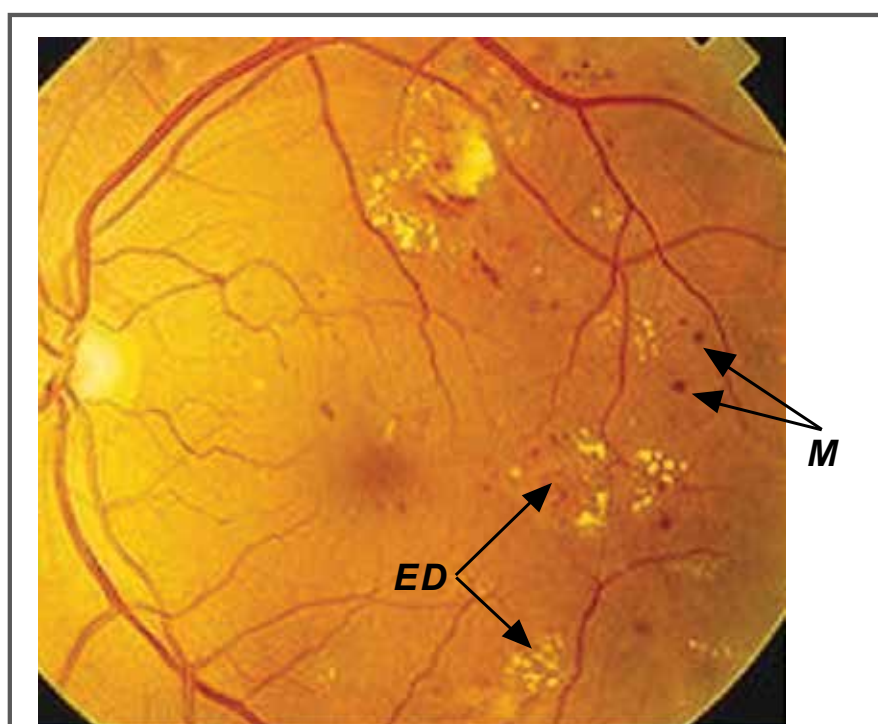
### 1- Retinopatia Diabética

A retinopatia diabética é uma das principais causas de cegueira em indivíduos entre 20-74 anos nos países desenvolvidos, ocorrendo em **quase 100%** dos diabéticos tipo 1 após 20 anos, tratados com a terapia convencional, e em **60%** dos pacientes diabéticos tipo 2 após o mesmo período. No DM tipo 1, a retinopatia já pode aparecer após três a cinco anos de doença, porém raramente surge antes da puberdade, enquanto alguns diabéticos tipo 2 já apresentam retinopatia quando do seu diagnóstico, devido ao atraso no reconhecimento do DM tipo 2, que pode variar em média de 4-7 anos. Estima-se que no diabético tipo 2 esta complicação apareça após cinco a oito anos do início da hiperglicemia, porém, há relatos de retinopatia diabética em pacientes com mera intolerância à glicose... A Retinopatia Diabética (RD) é classificada em RD não proliferativa, RD proliferativa e maculopatia diabética.

A RD não proliferativa é dividida em formas muito leve, leve, moderada e grave, esta última chamada de RD pré-proliferativa. Na microcirculação da retina, a hiperglicemia pode contribuir para a perda de pericitos (células de reserva). A perda dessas células, associada à perda de adesão entre as células endoteliais, parece contribuir para a formação de microaneurismas. Essas condições favorecem o desenvolvimento de edema. Ocorre ainda expansão de zonas avasculares entre os capilares que, associadas aos distúrbios da autorregulação vascular, modificam o aporte sanguíneo, levando à instalação de áreas de hipóxia crônica, que, em última análise, contribuem para a proliferação vascular observada na retina.

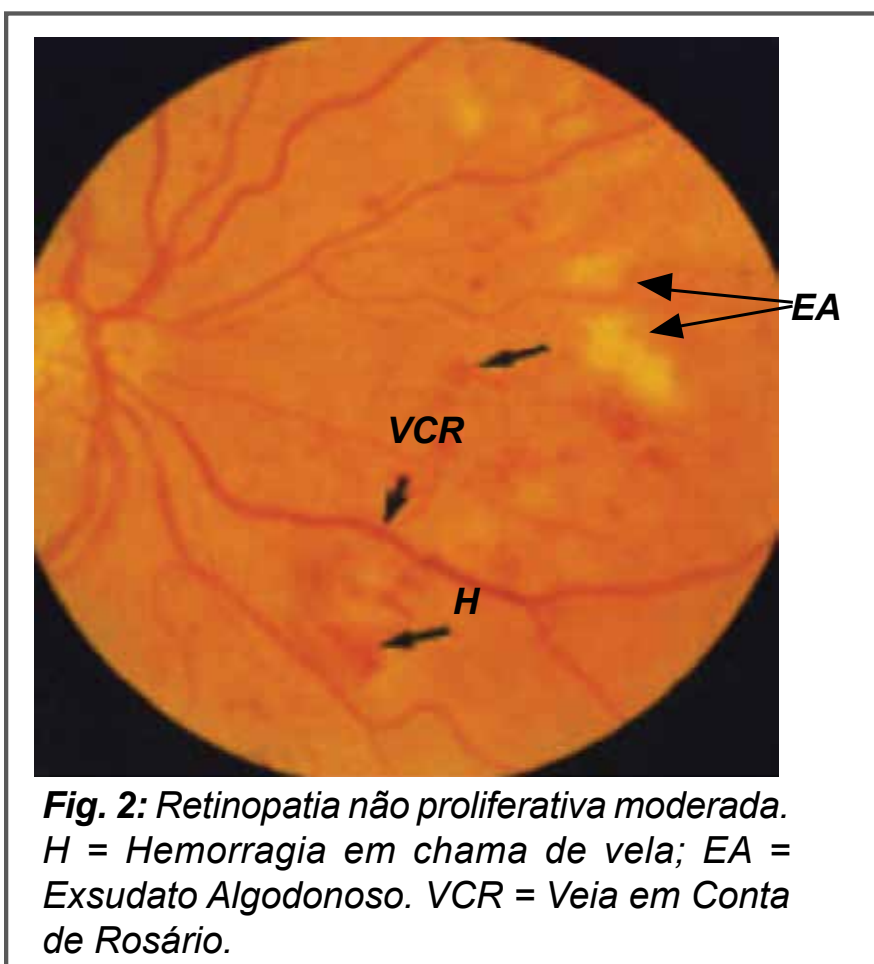
### RD não proliferativa (ou retinopatia de fundo)

Esta é a forma mais frequente de RD, sendo encontrada em 90% dos casos. A lesão inicial ocorre no endotélio da microvasculatura retiniana. A parede vascular torna-se frágil, levando à formação dos **microaneurismas** (vistos na fundoscopia como pequenos pontos vermelhos: **FIGURA 1**). O aumento da permeabilidade vascular permite o extravasamento de material proteínico e lipídico em alguns pontos, levando ao aparecimento dos **exsudatos duros** (**FIGURA 1**). Com a progressão da doença, ocorre edema endotelial, descamação de células para o lúmen, bem como a proliferação intraluminal, levando à obliteração de pequenos vasos. A agregação plaquetária e o sistema de coagulação ativado contribuem para esse fenômeno.



**Fig. 1:** Retinopatia não proliferativa leve.  
M = Microaneurisma; ED = Exsudato Duro.

As **hemorragias intrarretinianas em chama de vela** são decorrentes da rotura de vasos adjacentes à obstrução. Podem surgir pontos de isquemia retiniana, aparecendo como **manchas algodonosas** (antigos exsudatos moles ou algodonosos): observar a **FIGURA 2**. A fragilidade venular leva à formação das chamadas **“veias em rosário”**.



**RD não proliferativa leve:** microaneurismas ± exsudatos duros ± pequenas e esparsas hemorragias intrarretinianas em chama de vela. Os exsudatos duros são resultado do extravasamento de lipídios e proteínas plasmáticas pelos microaneurismas e capilares com maior permeabilidade. Como as partículas maiores não são reabsorvidas, formam os exsudatos duros, que se apresentam como lesões amareladas na fundoscopia.

**RD não proliferativa moderada:** mais que a RD leve e menos que a RD grave (ex.: exsudatos algodonosos, hemorragias intrarretinianas numerosas, veias em rosário em um quadrante).

A visão do paciente costuma ser poupada nesta fase, a não ser que as lesões ocupem a mácula (maculopatia diabética).

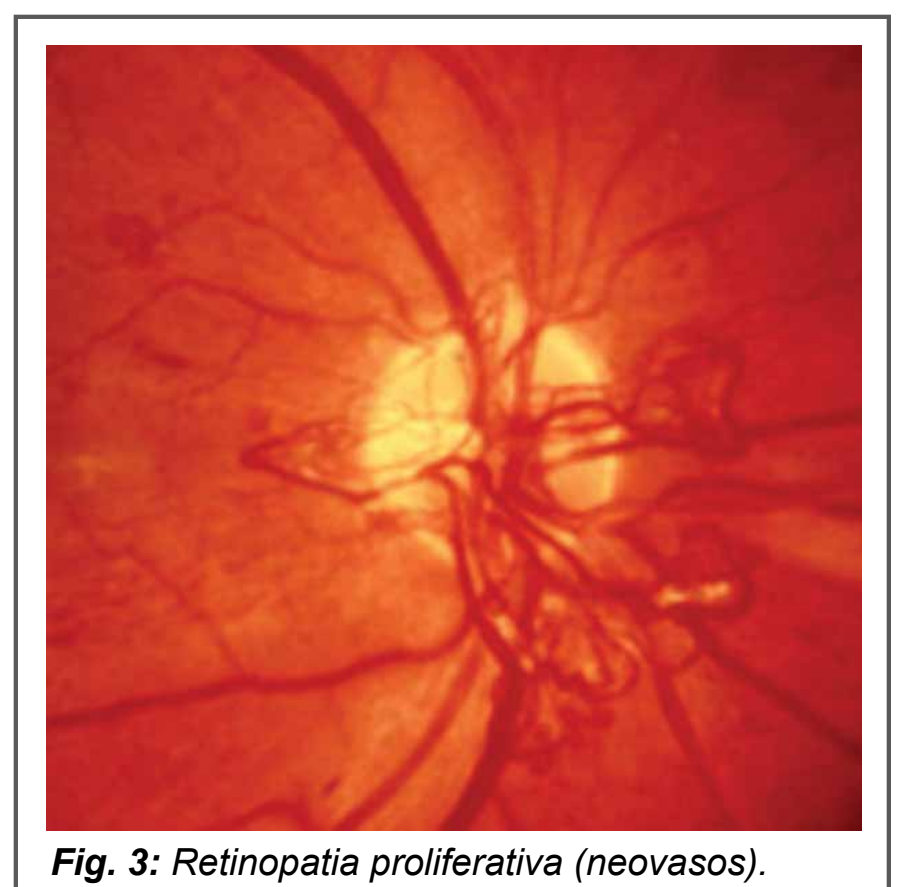
#### RD não proliferativa grave (pré-proliferativa)

Esta é a RD não proliferativa grave, marcada por múltiplas lesões isquêmicas na retina. Há mais de 20 hemorragias intrarretinianas em cada um dos quatro quadrantes, e/ou veias em rosário em pelo menos dois quadrantes, e/ou alterações microvasculares intrarretinianas (IRMA) proeminentes em pelo menos um quadrante. As lesões do tipo IRMA podem simular os neovasos da RD proliferativa. Surgem também duplicações venosas e veias em “formato ômega”. A chance da RD não proliferativa grave evoluir para RD proliferativa em um ano é de 50%. É decorrente do agravamento da isquemia retiniana, que deriva da oclusão de capilares e de arteríolas. Outras características dessa fase da doença são o aparecimento de alterações venosas marcantes (dilatação intensa, tortuosidade excessiva, aparência em contas de rosário, reduplicação etc.), agrupamentos de hemorragias, exsudatos moles ou algodonosos e extensas áreas de má perfusão capilar, vistas apenas por angiografia. Os exsudatos moles, ao contrário dos duros, representam áreas de microinfartos retinianos, aparecendo na fundoscopia como áreas esbranquiçadas ou branco-cinzentas, de contornos imprecisos.

Não são específicos da RD, podendo ser observados na HAS, doenças do colágeno e oclusão da veia central da retina.

#### RD proliferativa

Este é o tipo mais grave e ameaçador de retinopatia diabética. Devido à isquemia retiniana difusa e acentuada, são produzidos fatores locais de crescimento vascular, promovendo uma angiogênese descontrolada. Dentre esses fatores, destacamos o VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular), o IGF-1 (fator de crescimento insulina-símile) e o fator de crescimento fibroblasto básico. O VEGF é particularmente mitogênico para as células do endotélio vascular, levando ao aumento da vascularização – neovascularização – e aumento da permeabilidade da barreira hematorretiniana. O fator derivado do epitélio pigmentado (PEDF) parece ter efeito contrário ao VEGF, inibindo a neovascularização. Evidências indicam aumento do VEGF e redução do PEDF na retinopatia proliferativa. Os **neovasos** podem ser identificados na fundoscopia (**FIGURA 3**), geralmente acompanhando a trajetória das artérias ou veias retinianas. Estes neovasos podem se estender para o corpo vítreo e fibrosar, promovendo um fenômeno de ancoramento. Com o passar dos anos, o tecido neovascularizado evolui para fibrose e retração. Como a retina está ancorada ao vítreo, o resultado é o *descolamento de retina* do tipo tração. Se este ocorrer na região da mácula, leva à amaurose. Outra complicação grave pode ser o rompimento dos neovasos, produzindo *hemorragia vítrea*. A perda de visão ocorre quando a hemorragia atinge o eixo visual. A formação e a fibrose dos neovasos na íris provocam glaucoma agudo. Portanto, há três formas de amaurose na RD proliferativa: descolamento retiniano, hemorragia vítrea e glaucoma agudo. Na fase proliferativa o controle glicêmico não possui a mesma influência que a observada antes do aparecimento dos sinais clínicos. Outros fatores, incluindo fatores genéticos, GH, IGF-1, podem estar envolvidos no desenvolvimento de neovascularização retiniana.



## Maculopatia diabética

Caracteriza-se pelo edema macular reversível (causa mais comum de sintoma visual no diabético), múltiplos exsudatos duros em volta da fóvea ou ainda pela maculopatia isquêmica (caracterizada pela falta de perfusão macular na angiografia, com aumento da zona avascular foveal). As maculopatias são a principais causas de perda da visão central em diabéticos.

## Fatores de risco

Alguns fatores de risco que interferem na origem e evolução da retinopatia diabética já foram identificados. Entre os fatores sistêmicos, destacamos: controle glicêmico, HAS concomitante, insulino-terapia, tempo de evolução do DM, presença de nefropatia diabética, puberdade, gravidez e dislipidemia. Entre os fatores locais, podemos citar: uveítes, cirurgia de catarata, doença oclusiva vascular, glaucoma e miopia (os dois últimos parecem ter efeito protetor). Os principais fatores associados ao aparecimento e evolução da RD são o tempo de evolução do DM e o mau controle glicêmico.

## Triagem e tratamento da retinopatia diabética

Um exame fundoscópico cuidadoso, feito por um oftalmologista, deve ser obtido em todo diabético tipo 1 após **cinco anos** de doença. A apresentação rica em sintomas dos diabéticos tipo 1 torna de certo modo fácil precisar o início da doença... No caso do DM tipo 2, como não existe precisão na determinação do início da doença, recomenda-se o exame fundoscópico em todos os pacientes quando do diagnóstico do DM. A partir do primeiro exame, a triagem deve ser repetida *anualmente* para aqueles sem retinopatia e *semestralmente*, no mínimo, para aqueles com retinopatia.

É importante ressaltar que os estudos randomizados demonstraram que tanto o controle glicêmico rígido quanto o controle da hipertensão arterial reduzem a incidência e a progressão da retinopatia diabética. Um fato surpreendente é a piora da retinopatia, especialmente pelo aparecimento de novas manchas algodinosas (isquemia local), nos primeiros meses após a terapia intensiva com insulina, devido, provavelmente, à obliteração de pequenos vasos retinianos previamente subocluidos, em resposta à diminuição do volume intravascular.

A RD não proliferativa, sem comprometimento macular, geralmente não requer tratamento específico. Já o edema de mácula indica o uso de *anti-VEGF intraocular*. A *fotocoagulação a laser localizada* fica como opção em pacientes refratários ou não aderentes à terapia. Este procedimento previne que a lesão atinja o centro macular (fóvea), responsável pela acuidade visual. O mecanismo é a parada do extravasamento capilar pela destruição dos neovasos em determinados pontos. Recentemente, foram introduzidos na prática médica os **anticorpos mo-**

**noclonais anti-VEGF** (ex.: *bevacizumab, ranibizumab* – de administração intravítrea), que podem ser usados isoladamente ou em associação à fotocoagulação a laser para o tratamento do edema macular diabético... A presença de retinopatia diabética proliferativa sempre indica o tratamento específico, que deve ser feito com *fotocoagulação com laser panretiniana* (**FIGURA 4**). Este procedimento é feito em toda a periferia da retina e está associado à regressão dos neovasos. O mecanismo é desconhecido, mas uma das hipóteses mais aceitas é que a necrose de uma extensa área retiniana reduz a produção local de *fatores de crescimento*, responsáveis pela angiogênese descontrolada... Como a retina destruída é apenas a periférica, não há comprometimento iatrogênico da acuidade visual. O que pode ocorrer é uma visão atunelada (perda da visão periférica). A vitrectomia está indicada para os pacientes com hemorragia vítrea e/ou descolamento de retina, podendo ser também indicada na presença de neovascularização muito intensa mesmo na ausência de hemorragia vítrea...



**Fig. 4:** Fotocoagulação com laser panretiniana.

Outras complicações oculares dos pacientes diabéticos são a catarata e o glaucoma. A catarata pode ser explicada por dois mecanismos: glicosilação das proteínas do cristalino e excesso de sorbitol levando a alterações osmóticas do cristalino que resultam em opacificação e formação de catarata.

O glaucoma de ângulo aberto, que é indolor, é a forma mais comum de glaucoma em diabéticos, sendo 1,4 vezes mais comum em diabéticos do que na população geral. O glaucoma neovascular, que é doloroso, ocorre menos frequentemente, sendo resultado da neovascularização da íris.

## 2- Nefropatia Diabética

**Uma revisão mais detalhada deste tema encontra-se na apostila volume 3 de Nefrologia do Medcurso...**

O comprometimento renal decorrente do *diabetes mellitus* dá-se no glomérulo. A glomerulopatia diabética é um importante fator contri-



buinte para a morbimortalidade desses pacientes... Sua incidência varia entre **20-40%** em ambos os tipos de *diabetes mellitus*. A nefropatia ou glomerulopatia diabética geralmente se apresenta ao médico com proteinúria manifesta no exame de urina convencional (EAS) ou mais de 300 mg na urina de 24h. Estes pacientes costumam ser assintomáticos do ponto de vista renal, porém, já possuem uma glomerulopatia avançada que leva ao estado de rins terminais em menos de sete anos. Alguns pacientes, antes de evoluírem para insuficiência renal avançada, podem desenvolver proteinúria na faixa nefrótica (> 3,5 g/24h), eventualmente com repercussão clínica (*síndrome nefrótica*). A Nefropatia Diabética (ND) é a causa mais comum de insuficiência renal crônica terminal nos EUA e Europa. A maior importância da ND reside em ser um fator de risco para HAS e doenças do aparelho circulatório, aumentando a morbimortalidade dos pacientes.

A glomerulopatia diabética é caracterizada histopatologicamente pelo processo de glomerulosclerose difusa ou focal (lesão de Kimmestiel-Wilson, que, embora seja a mais característica da ND, não é a mais comum, nem patognomônica, também podendo ser observada na doença de cadeia leve), associado à expansão do mesângio e ao espessamento da membrana basal. Os marcos cronológicos da nefropatia diabética, desde fases subclínicas aos rins em estado terminal, serão citados de forma sucinta: (1) hipertrofia e hiperfiltração glomerular (há aumento do tamanho renal e hiperfunção do órgão); (2) espessamento da membrana basal glomerular e expansão mesangial; (3) microalbuminúria; (4) nefropatia manifesta, caracterizada pela proteinúria franca; (5) insuficiência renal progressiva; e (6) rins em fase terminal – síndrome urêmica. É interessante a constatação de que quase todos os diabéticos tipo 1 apresentam hiperfiltração glomerular, contudo apenas 30% desenvolvem a nefropatia. Isso demonstra que, apesar de haver um importante papel patogênico da hiperfiltração, outros fatores devem estar presentes para a ocorrência da nefropatia. Na fisiopatologia da ND está envolvida a deposição em excesso de proteínas da matriz extracelular nos glomérulos. O fator de crescimento transformador beta (TGF-beta) é um dos principais mediadores do acúmulo de proteínas da matriz extracelular na ND. A manifestação da ND é caracterizada por proteinúria, HAS e perda da função renal (síndrome urêmica). Os produtos de glicosilação não enzimática podem provocar alterações tanto quantitativas quanto qualitativas nos componentes da matriz extracelular, o que pode contribuir para a ocorrência de oclusão vascular glomerular. A ativação da via dos polióis também parece ter papel fisiopatogênico na ND. Foi demonstrada a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona pela hiperglicemia, contribuindo para muitas das alterações patológicas observadas na ND. A angiotensina II parece estar envolvida em muitos processos patológicos da ND, entre eles

alterações hemodinâmicas, hipertrofia, acúmulo de matriz extracelular, indução de fatores de crescimento etc.

As intervenções terapêuticas devem ser feitas nas fases mais precoces, uma vez que são bem menos eficazes quando já há proteinúria significativa ou insuficiência renal. O grande avanço na abordagem precoce está na identificação e tratamento da denominada **microalbuminúria**. Esta é definida como uma pequena quantidade de albumina eliminada na urina, incapaz de ser mensurada pelos métodos convencionais, porém acima dos valores normais. Considera-se microalbuminúria a presença de **30-300 mg** albumina na urina de 24h. Esse estágio é conhecido como *nefropatia incipiente*. A sua detecção pode ser feita de modo confiável em uma amostra aleatória de urina do paciente, medindo-se a relação albumina/creatinina. Considera-se positivo um valor > **30 mcg/mg** ou mg/g. O mecanismo da microalbuminúria é atribuído à perda das cargas aniônicas da membrana glomerular, consequente ao acúmulo de moléculas positivas (heparan sulfato proteoglicana) em seus poros. Este efeito é dependente da hiperglicemia persistente. Após o surgimento da macroalbuminúria (> 300 mg/24h), ocorre redução gradativa da taxa de filtração glomerular, a uma velocidade média de 12 ml/min/ano. Uma observação importante é que pacientes com diabetes podem também ser portadores de uma doença glomerular primária, sendo que tal situação deve ser suspeitada nos casos de uremia sem proteinúria, pois a elevação das escórias nitrogenadas sempre ocorre depois da proteinúria ou quando não houver retinopatia em um diabético com proteinúria (nefropatia e retinopatia diabética geralmente apresentam gravidade compatível) ou ainda se houver evidência de nefropatia antes de cinco anos de doença, nos casos de DM tipo 1 ou após 30 anos do diagnóstico. São fatores de risco para o aparecimento e progressão da ND: duração da doença, microalbuminúria, mau controle glicêmico, fatores genéticos, HAS, tabagismo, hipercolesterolemia, obstrução urinária, ITU de repetição, uso de drogas nefrotóxicas.

#### QUADRO DE CONCEITOS I

A microalbuminúria é uma fase precoce da nefropatia diabética que, se for tratada, pode prevenir a evolução para nefropatia manifesta (proteinúria franca). Os fatores determinantes da progressão da fase de microalbuminúria para a fase da proteinúria franca são a **hiperglicemia** e a **hipertensão arterial**, como claramente constatado nos estudos DCCT para o DM tipo 1 e UKPDS para o DM tipo 2. Por isso, recomenda-se uma triagem **anual** para a presença de microalbuminúria (utilizando-se, por exemplo, a relação albumina/creatinina em uma amostra aleatória) em todo diabético tipo 1, após pelo menos cinco anos de instalação da doença, e em todo o diabético tipo 2, desde o diagnóstico.

Uma importante observação é o fato de que a proteinúria pode estar aumentada em certas ocasiões, não refletindo necessariamente o grau de lesão renal pelo DM: exercícios, infecções, febre, mau controle glicêmico, ingestão de proteínas em excesso, HAS mal controlada, ICC e litíase renal. Por isso, sempre que atendemos um paciente com grande descontrole glicêmico, devemos primeiro compensá-lo antes de solicitar a pesquisa de microalbuminúria, sob o risco de estarmos superestimando a proteinúria.

### Tratamento da nefropatia diabética

A terapia é extremamente eficaz na fase da microalbuminúria e moderadamente eficaz na fase de proteinúria franca sem insuficiência renal. Eficácia significa a redução ou correção da albuminúria e a prevenção ou o retardo na progressão da nefropatia.

O tratamento da nefropatia diabética baseia-se (1) no *controle glicêmico rígido*; (2) no *controle da hipertensão arterial* com uso preferencial dos **IECA** (captopril, enalapril, lisinopril) ou dos **antagonistas da angio II** (losartan, ibesartan, candesartan). O controle glicêmico rígido reduz a progressão da microalbuminúria para a fase de proteinúria franca, porém não tem efeito depois de instalada a proteinúria manifesta. O controle da pressão arterial e o uso dos IECA ou dos antagonistas da angio II, além de reduzir drasticamente a progressão da microalbuminúria para proteinúria, também diminuem comprovadamente a progressão da fase de proteinúria franca para a insuficiência renal. Apesar da supremacia dos IECA ou dos antagonistas da angio II no tratamento da nefropatia diabética, na maioria das vezes é necessário associar outros anti-hipertensivos, como betabloqueadores, tiazídicos, antagonistas do cálcio, para se atingir a qualquer preço a pressão-alvo. O UKPDS demonstrou que para cada 10 mmHg de queda da pressão sistólica média, houve redução significativa de 13% do risco de complicações microvasculares. Com o uso do captopril foi observada redução de 50% na mortalidade e na necessidade de diálise e transplante em DM tipo 1. O efeito renoprotetor dos IECA não é dependente de sua capacidade hipotensora, podendo estar presente mesmo em indivíduos normotensos.



ATENÇÃO

Vale lembrar que a ADA e o *VIII Joint*, recomendam uma **PA < 140 x 90 mmHg**. A VII Diretriz Brasileira de HAS (2016) recomenda uma *PA < 130 x 80 mmHg* para diabéticos....

O mecanismo benéfico dos inibidores da ECA decorre do seu efeito redutor da pressão de filtração glomerular, por dilatarem predominantemente a arteríola eferente (onde a angiotensina II tem maior efeito vasoconstrictor). Em pacientes com estenose bilateral de artéria renal (entidade não rara nos diabéticos, pela maior prevalência da aterosclerose), ou em

alguns renais crônicos com creatinina > 3,0 mg/dl, os IECA ou antagonistas da angio II podem levar à insuficiência renal aguda pré-renal e/ou promover retenção importante de potássio. Por isso, as escórias nitrogenadas e a calemia devem ser monitoradas de perto no início da terapia. Os diuréticos tiazídicos e os bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos podem potencializar o efeito anti-proteinúrico do IECA.

**Atualmente os IECA estão indicados em todos os pacientes diabéticos com microalbuminúria ou proteinúria, mesmo na ausência de hipertensão arterial sistêmica!** Os antagonistas da angio II podem ser oferecidos àqueles que não toleram os IECA por tosse seca irritativa ou broncoespasmo.

O controle da dislipidemia (LDL < 100) também é importante no tratamento da ND.

Uma vez instalada a insuficiência renal (creatinina plasmática > 1,5 mg/dl), a progressão é rápida (média de 3-5 anos) para a fase de rins terminais. Estes pacientes devem ser acompanhados de perto, tendo-se especial cuidado com a ocorrência de hipoglicemia, já que a insulina é metabolizada preferencialmente pelos rins. Deve-se indicar a diálise precocemente, quando a creatinina for superior a 6,0 mg/dl (ClCr < 25 ml/min). O transplante renal é a terapia de escolha para esta fase da doença. Recomenda-se também o **transplante combinado pâncreas-rim**, com os trabalhos demonstrando excelentes resultados em curto e longo prazos e com redução importante da recidiva da nefropatia diabética.

A ADA sugere que o indivíduo seja encaminhado ao nefrologista quando a TFG < 70 ml/min e/ou creatinina sérica > 2 mg/dl, ou ainda se houver dificuldade no manuseio da HAS e da hipercalemia.

Quanto aos métodos dialíticos usados, a diálise peritoneal apresenta como vantagens: melhor controle da glicemia, menor incidência de hipotensão, sem necessidade de acesso vascular, mantém o hematócrito mais elevado, preserva a função renal residual e pode ser realizada em casa. Como desvantagens têm-se o risco de complicações infecciosas (ex.: peritonite), dislipidemia (pela absorção de substâncias calóricas pelo peritônio), desnutrição (pela perda de aminoácidos no líquido de diálise), anorexia. Os pacientes diabéticos em programa de diálise apresentam sobrevida menor que os demais portadores de doença renal crônica por outras etiologias.

### 3- Neuropatia Diabética

O comprometimento do sistema nervoso periférico é uma complicação crônica frequente do *diabetes mellitus*, afetando até 50% dos pacientes DM do tipo 2 e pacientes DM tipo 1 em menor proporção. Sabe-se que a hiper-

glicemia é um fator etiológico importante, conforme evidenciado pelos estudos DCCT e UKPDS, entretanto sua patogênese não é totalmente conhecida. Postula-se uma combinação de um efeito metabólico (hiperglicemia, glicação não enzimática, estresse oxidativo, ativação da proteína C quinase etc.) dependente do acúmulo de sorbitol nos axônios, associado ao comprometimento isquêmico endoneural, devido à lesão microvascular. Os fatores de risco para neuropatia diabética ainda não foram plenamente estabelecidos, porém a idade avançada, a duração do DM, susceptibilidade genética, glico/lipotoxicidade, inflamação e estresse oxidativo parecem interferir no curso desta complicação.

A neuropatia diabética possui várias formas de apresentação, sendo classificada nos seguintes tipos:

### Classificação clínica das neuropatias

#### Polineuropatias simétricas generalizadas:

- Sensitivomotora periférica (polineuropatia simétrica distal);
- Sensitiva aguda;
- Autonômica.

#### Neuropatias focais e multifocais:

- Cranianas;
- De membros (nervos mediano, ulnar, peroneal, lateral da coxa; compressivas: túnel do carpo e do tarso);
- Truncal – toracoabdominal;
- Proximal motora (femoral, amiotrofia);
- Coexistente neuropatia desmielinizante inflamatória crônica.

### 3.1- Polineuropatia Simétrica Distal

É a forma mais comum de neuropatia diabética. A base fisiopatológica é a lesão das fibras axonais grossas mielinizadas ou fibras A (que conduzem a sensibilidade vibratória e proprioceptiva) e de fibras finas não mielinizadas ou fibras C (que conduzem a sensibilidade térmica, dolorosa e tátil). A lesão, por iniciar-se distalmente, acomete primeiro os nervos periféricos dos membros inferiores. Muitos pacientes assintomáticos já apresentam sinais da neuropatia: hipoestesia plantar ou em pododáctilos para diversos tipos de sensibilidade (vibração, tato, picada de agulha, frio) e a perda do reflexo do Aquileu. O teste do monofilamento é o exame de maior acurácia para o diagnóstico precoce. Estes pacientes são propensos a ter úlceras plantares indolores, que podem infectar, acarretando gangrena úmida (pé diabético). Se não for feita uma adequada inspeção do pé pelo próprio paciente, uma pequena fissura causada pelo sapato ou uma calosidade passarão despercebidos, evoluindo para úlcera e infecção.

Está relacionada à exposição crônica à hiperglicemia, possui caráter insidioso e irreversível, podendo ser uma das manifestações de abertura do quadro de DM tipo 2. Estima-se que ocorra

aumento do risco de 10-15% para cada aumento de 18 mg/dl da glicemia de jejum e a cada aumento de 1% da HbA1C. Certos estudos populacionais verificaram a presença de sintomas dolorosos em 3-27% dos pacientes diabéticos. O uso de critérios diagnósticos combinados, sintomas e sinais e/ou testes quantitativos mostra variação quantitativa. É sempre importante lembrar que a ausência de sintomas não afasta a coexistência de neuropatia diabética, requerendo-se um exame clínico. Entretanto, os sintomas, por serem menos reprodutíveis, não devem ser usados como critério diagnóstico isolado.

Os pacientes sintomáticos são 25-30% dos casos. Os sintomas podem ser brandos ou extremamente limitantes. São referidos inicialmente nos pés, especialmente na região plantar. Variam de parestesias (dormência, formigamento), disestesias, dor neuropática ou hiperpatia (dor ao toque). A dor é o sintoma mais limitante, pode surgir em repouso, geralmente de caráter em queimação, com piora noturna (impedindo o paciente de dormir) e melhora com a deambulação. A piora noturna pode encontrar explicação possível na menor competição com outros estímulos dolorosos à noite ou ainda por influência do ritmo circadiano no limiar da dor. O caráter lancinante parece decorrer do disparo espontâneo no local da lesão ou em focos ectópicos na extensão do nervo, enquanto a sensação de queimação parece ser decorrente do disparo assíncrono de várias fibras. A *alodínea* consiste na intolerância a estímulos simples, como contato com roupas, lençóis etc.; sendo uma resposta intensa a estímulos geralmente indolores, diferentemente da *hiperalgesia*, que consiste em resposta intensa a estímulos de mínima intensidade dolorosa. Os sintomas podem progredir até a panturrilha (“em bota”) e posteriormente para as mãos, evoluindo para a distribuição “em luva”. No entanto, essa distribuição nem sempre é vista devido ao maior acometimento dos membros inferiores. As fibras motoras são menos afetadas no início do quadro, mas, com o avançar da doença, a disfunção é comum, podendo cursar com deformidades (ex.: dedos em martelo, dedos em garra etc.). Podem ainda ser encontradas atrofia dos músculos interósseos e limitação da extensibilidade articular das mãos, originando o “sinal do rezador” (incapacidade de pôr as palmas das mãos uma contra a outra, devido à flexão parcial dos dedos). É importante ressaltar que a resolução espontânea ocorre em 40-50% dos casos após um ano. Porém, algumas vezes os sintomas progridem e tornam-se refratários ao tratamento. Resultados de estudos espanhóis alertam para um risco de ulceração três vezes maior com a polineuropatia sensitivo-motora crônica desempenhando um papel permissivo em 90% das ulcerações dos pés. Há predomínio dos sintomas sensitivos, mas o comprometimento motor contribui para a variedade dos sintomas.

O tratamento deve ser o cuidado com o pé (uso de sapatos com solado macio, evitar deambular descalço, autoinspeção diária dos pés, inspeção no consultório médico) e a instituição da terapia

medicamentosa para controlar a dor neuropática ou a disestesia. No tratamento sintomático da neuropatia diabética dolorosa, várias medicações podem ser usadas... (1) **Antidepressivos tricíclicos**: vários estudos já demonstraram benefícios destas medicações no tratamento da dor neuropática, particularmente da amitriptilina e da imipramina. São drogas consideradas de primeira linha e que atuam através do efeito modulador da atividade dos receptores nociceptivos das fibras C e no bloqueio da recaptação sináptica de noradrenalina nos sistemas de controle da dor. A amitriptilina é utilizada na dose inicial de 25-50 mg VO à noite, com aumento progressivo até 150-200 caso não haja resposta. (2) **Anticonvulsivantes**: a gabapentina (900 a 3.600 mg/dia) e a pregabalina (300 a 600 mg/dia) são medicações que já demonstraram benefício no tratamento da neuropatia. (3) **Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina**: a duloxetina (60 a 120 mg/dia) é um representante deste grupo que já demonstrou benefício no tratamento da neuropatia diabética. (4) **Ácido alfalipoico**: também chamado de ácido tióctico (600 mg/dia), pode ser utilizado no tratamento da neuropatia pelo seu efeito antioxidante. Seus efeitos benéficos só foram demonstrados por alguns estudos de curto prazo. Por isso, esta medicação fica reservada para os pacientes que não responderam ou não toleram os tricíclicos ou os anticonvulsivantes. (5) **Crema de capsaicina a 0,075%**: substância presente na pimenta que age inibindo o neurotransmissor substância P, estando indicada mais para casos de dor localizada. (6) **Opioides**: drogas como o tramadol, a oxicodona e a metadona podem ser utilizadas em casos selecionados para o alívio da dor.

### 3.2- Polineuropatia Sensitiva Aguda

Esta forma de neuropatia tem início agudo ou subagudo, diante de um controle metabólico ruim, descompensação metabólica aguda, como a cetoacidose diabética, ou após melhora brusca no controle glicêmico (antigamente chamada de neurite insulínica). O quadro é marcado por dor importante, tipicamente com exacerbação noturna e durante o repouso, podendo ser uma dor lancinante, em queimação, hiperalgesia, choques, agulhadas e alodínea de contato bastante intensa, principalmente nas pernas e pés. Este tipo de neuropatia ocorre independente de outras complicações, não se apresenta geralmente com sinais neurológicos e tende a melhorar com o controle metabólico adequado.

### 3.3- Neuropatia Autonômica

Esta forma de neuropatia diabética pode ser detectada, na dependência dos critérios diagnósticos utilizados, em 25-50% dos pacientes DM tipo 1 e 34-70% dos DM tipo 2, podendo já estar presente na ocasião do diagnóstico de pacientes DM tipo 2 em até 40% dos casos. Subdivide-se nos seguintes componentes: (1) cardiovascular; (2) periférico; (3) gastrointesti-

nal e (4) geniturinário. De uma forma geral, os sintomas mais comuns relacionados à neuropatia autonômica diabética são a disfunção sexual (que pode ter um componente macrovascular associado), tontura postural (às vezes incapacitante), náuseas, vômitos e plenitude pós-prandial (sintomas da gastroparesia diabética), sudorese profusa da face e tronco superior, constipação e diarreia diabética (sintomas noturnos). Outras manifestações relatadas da neuropatia autonômica diabética são sudorese gustatória (sudorese intensa na porção superior do corpo após ingestão de certos alimentos) e alterações na acomodação pupilar. A hipoglicemia despercebida ou hipoglicemia induzida pela falência autonômica tem recebido maior atenção devido ao seu potencial de morbimortalidade. Parece se dever à redução da contrarregulação hormonal, principalmente a relacionada à epinefrina, manifestando-se com episódios repetidos de hipoglicemia sem os sinais de alerta. O diabetes instável é marcado por episódios de hipoglicemias e hiperglicemias frequentes, também é uma consequência da neuropatia autonômica.

Os pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos podem ser detectados por exames simples à beira do leito, tais como a pressão arterial supina e após dois minutos em ortostatismo (positivo, se houver hipotensão postural: queda  $\geq 20$  mmHg da PA sistólica ou queda  $\geq 10$  mmHg na PA diastólica) e o eletrocardiograma durante uma inspiração profunda comparado ao da expiração (mede-se os intervalos R-R). Outros achados no exame físico podem ser: frequência cardíaca fixa, entre 80-120 bpm, anidrose na porção inferior do corpo e hiperidrose na porção superior do corpo. A pressão arterial medida na M.A.P.A. pode ter um comportamento diferente, não apresentando o descenso noturno fisiológico. Testes mais sofisticados podem ser utilizados em casos selecionados, como a análise da variabilidade R-R no ECG-Holter, que está reduzida na disautonomia. Este último achado está associado ao risco de morte súbita. Outras manifestações cardiovasculares são taquicardia sinusal em repouso, alteração na fração de ejeção do ventrículo esquerdo etc.

**Disautonomia Cardiovascular**: é um sinal de maior risco de eventos cardíacos, principalmente devido a arritmias, infartos silenciosos e morte súbita. Isquemia miocárdica silenciosa já foi identificada em 10-20% dos indivíduos diabéticos assintomáticos e deve ser pesquisada após a idade de 35 anos. Decorre de alterações estruturais no neurônio autonômico periférico, mesmo diante de falhas funcionais sem uma lesão estrutural reconhecida. A hipotensão postural deve ser tratada com medidas gerais (levantar-se devagar, elevar a cabeceira da cama, cruzar as pernas ao levantar, aumentar a ingestão de sal, suspender ou substituir drogas relacionadas) ou com o uso do mineralocorticoide **fludrocortisona**, contraindicado na hipertensão arterial. Betabloqueadores cardiosseletivos, como o atenolol, são utilizados com boa resposta nas taquicardias decorrentes da disautonomia.

*Disautonomia Periférica:* é decorrente da desnervação simpática dos membros. Os sintomas podem ser a hiperidrose, alteração de temperatura e edema. Este tipo de neuropatia contribui importantemente para a úlcera do pé diabético, na medida em que provoca ressecamento dos pés, favorecendo a ocorrência de fissuras. O edema deve ser tratado com elevação das pernas e/ou meia elástica.

*Disautonomia Geniturinária:* pode levar às seguintes consequências: (1) bexiga neurogênica (presente em 42-87% dos DM tipo 1); (2) disfunção erétil; (3) ejaculação retrógrada; e (4) dispáreunia, pelo ressecamento vaginal. A bexiga neurogênica pode levar à retenção vesical residual, predispondo à infecção urinária de repetição, podendo também manifestar-se como incontinência urinária por transbordamento. O uso de colinérgicos (betanecol 10 mg quatro vezes ao dia) e alfabloqueadores (doxazosina 1 a 2 mg duas a três vezes ao dia) podem ser úteis para melhorar os sintomas.

**A DISFUNÇÃO ERÉTEL** ocorre em **25 a 75%** dos diabéticos de longa data, uma taxa bem maior do que a população de idade semelhante (15%). Os diabéticos tipo 1 podem ficar impotentes em idades relativamente jovens (40-50 anos). A causa geralmente é orgânica, e não psicológica, dividindo-se meio a meio entre vascular (aterosclerose da artéria peniana) e neuropática. O paciente deve ser investigado para hipogonadismo (dosagem hormonal), causa vascular (Doppler peniano), uso de medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, metildopa etc.) e causas locais (ex.: doença de Peyronie). A impotência vascular está comumente associada à claudicação intermitente (arteriopatia dos membros inferiores. A impotência devido à neuropatia autonômica geralmente apresenta resposta exagerada à injeção peniana de prostaglandinas. Alguns indícios de que a impotência é de origem orgânica, e não psicogênica, são os achados de início gradual, disfunção constante, idade maior que 50 anos, ausência de ereções noturnas/matinas e presença de fatores de risco para disfunção erétil (ex.: hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, lesões neurológicas, tabagismo, uso de álcool etc.). As drogas mais eficientes no tratamento da disfunção erétil são os inibidores da fosfodiesterase tipo 5: silfenafil, tadalafil e vardenafil. Na ausência de resposta com estas medicações, está indicado o teste de ereção farmacoinduzido. A papaverina (injeção peniana) deve ser feita para testar a resposta vascular local e predizer o sucesso do tratamento com injeção local de papaverina ou prostaglandina (alprostadil). A ausência de resposta às injeções indica a colocação de prótese peniana.

*Disautonomia Gastrointestinal:* manifestações gastrointestinais ocorrem em até 75% dos pacientes diabéticos, podendo acometer do esôfago ao ânus. A disautonomia deve ser suspeitada nos pacientes com sintomas dispépticos crônicos, como plenitude, náuseas e vômitos

(*gastroparesia diabética*), sem apresentar doença péptica endoscópica, e em pacientes com diarreia (*enteropatia diabética*) ou constipação de início recente, excluindo-se outras causas. É muito comum a presença de constipação intestinal, alternada com diarreia noturna e gastroparesia. Estas complicações podem dificultar o controle glicêmico e predispor à hipoglicemia iatrogênica. Os sintomas da gastroparesia devem ser controlados com *metoclopramida* 30 minutos antes das refeições, *domperidona*, *bromoprida* ou *cisaprida*. A *eritromicina* pode ser usada pelo seu efeito procinético (*motilina-like*), porém os estudos não mostraram uma melhora importante dos sintomas com essa droga. A diarreia crônica deve ser minuciosamente investigada antes de se considerar como de etiologia diabética. A hiperproliferação bacteriana intestinal, decorrente da hipomotilidade intestinal, pode justificar a diarreia em alguns casos, assim como a doença celíaca e as parasitoses. Na gastroparesia, o diagnóstico pode ser confirmado por cintigrafia de esvaziamento gástrico ou pela radiografia contrastada do abdome demonstrando retenção alimentar gástrica após período de jejum de 8-12h, na ausência de obstrução. Achados de dismotilidade esofágica e incontinência fecal são menos comuns.

### 3.4- Mononeuropatia

A mononeuropatia do **nervo mediano** é a mais comum deste grupo. A disfunção assintomática deste nervo ocorre em 25% dos diabéticos de longa data. Poucos manifestam a *síndrome da mão do pregador*, típica da lesão do mediano... Outros nervos periféricos que podem ser acometidos são o radial (punho caído), o ulnar e o fibular. Em relação ao acometimento dos nervos cranianos, algumas fontes (geralmente mais antigas) colocam o **nervo oculomotor** (3º par craniano) como o mais frequentemente afetado no DM. Já fontes mais recentes – como a última edição do Harrison – afirmam que o **nervo facial** (7º par) é o nervo craniano mais acometido no DM... Vale lembrar que o acometimento do 3º par cursa com um padrão característico no diabético: ptose, oftalmoparesia, sem alteração pupilar. As mononeuropatias diabéticas costumam ser autolimitadas guardando relação com o controle glicêmico.

### 3.5- Radiculoneuropatia

É uma forma rara de neuropatia diabética, também chamada de *amiotrofia diabética* ou neuropatia proximal assimétrica. Geralmente ocorre em pacientes mais velhos, que frequentemente apresentam a polineuropatia periférica associada. O acometimento mais comum é o das raízes lombares L2, L3 e L4, manifestando-se como dor na região dorsal da coxa que evolui insidiosamente para fraqueza muscular proximal amiotrófica, que pode acometer em seguida o membro contralateral. A doença atinge um platô em uma média de seis meses, apresentando melhora espontânea em

um período entre seis meses a dois anos. Alguns estudos não randomizados mostraram benefício terapêutico com a imunoglobulina venosa. Um tipo menos comum é a *radiculopatia torácica intercostal*, acometendo as raízes de T4 a T12 e manifestando-se como uma síndrome álgica toracoabdominal.

### 3.6- Mononeuropatia Múltipla

É diagnosticada quando há o comprometimento sintomático assimétrico de mais de um nervo periférico. O diagnóstico diferencial deve ser sempre feito com as vasculites sistêmicas, através de uma biópsia neural.

### 3.7- Coexistente Neuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica

Quando pacientes diabéticos apresentam grave polineuropatia progressiva predominantemente motora, deve-se considerar esta possibilidade, além de estenose medular. A presença de *deficits* motores progressivos (simétricos ou não), neuropatia sensitiva progressiva (a despeito de um controle glicêmico adequado) e de um aumento importante de proteínas no liquor é indicativa de subjacente neuropatia desmielinizante tratável.

## 4- Pé Diabético

***O diabetes mellitus é a principal causa de amputação de membro inferior não traumática em nosso país!!***

O pé diabético representa uma das complicações mais devastadoras do *diabetes mellitus* e envolve infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos profundos, associadas com anormalidades neurológicas e graus variados de doença arterial periférica. O desenvolvimento do pé diabético resulta da integração da neuropatia com a vasculopatia com ou sem a presença de infecção.

O pé diabético infectado e a gangrena úmida de pododáctilo, pé ou perna, são motivos mais comuns de internação de pacientes diabéticos. Um estudo mostrou uma prevalência de 11% de membros amputados em diabéticos de longa data. O que nos angustia é que boa parte dos

casos poderia ter sido prevenida, se houvesse um melhor cuidado e acompanhamento. Alguns dados epidemiológicos: mais de 70% dos pacientes diabéticos apresentam neuropatia, cerca de 10-15% das úlceras são puramente isquêmicas, 80-90% das úlceras são desencadeadas por trauma externo, 85% das amputações dos membros inferiores em diabéticos são precedidos por úlceras.

A gangrena diabética é multifatorial, contudo tem na neuropatia diabética, na vasculopatia diabética (isquemia) e na disfunção leucocitária (facilitando a ação dos micro-organismos) as suas principais causas. Se conseguimos palpar o pulso pedioso do membro acometido, provavelmente a principal causa desencadeante da lesão não foi vascular, mas, sim, neurológica. A neuropatia diabética tem um papel primordial, pois impede que o paciente note que apareceu uma calosidade ou ferida no pé, que acaba por ulcerar e infectar-se. A neuropatia autonômica contribui pela *secura podal* (anidrose), predispondo a fissuras ou pequenas rachaduras. A perda da sensibilidade proprioceptiva desestabiliza a musculatura do arco plantar, levando à distribuição de toda a pressão do peso do corpo para apenas uma área, geralmente a região tenar – um local comum de úlcera diabética. A infecção aliada à isquemia distal pode levar à gangrena úmida.

O “pé diabético” é classificado em cinco graus de lesão (classificação de Wagner) – **Tabela.**

**Grau 0** – Sinais de neuropatia e/ou isquemia, sem ulceração.

**Grau I** – Úlcera superficial.

**Grau II** – Úlcera profunda sem abscesso e sem osteomielite.

**Grau III** – Úlcera profunda com celulite, abscesso, possivelmente com focos de osteomielite e gangrena do subcutâneo.

**Grau IV** – Gangrena úmida localizada em pododáctilo.

**Grau V** – Gangrena úmida de todo o pé.



Fig. 5: GRAU 1.



Fig. 6: GRAU 2.



Fig. 7: GRAU 3 (esta lesão foi debridada sem a necessidade de amputação).

Os agentes infecciosos penetram nas feridas e infectam o tecido cutâneo e subcutâneo, provocando celulite. Bactérias Gram-positivas (estreptococo, estafilococo) costumam ser os únicos agentes nas infecções mais brandas. Estes agentes se associam aos Gram-negativos entéricos (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*) e aos anaeróbios (*Peptostreptococcus*, *Bacteroides*) nas infecções mais graves, frequentemente polimicrobianas. Os sinais principais clínicos que indicam infecção de uma úlcera diabética são: secreção purulenta, odor forte e celulite nos bordos da úlcera. Está indicada a antibioticoterapia empírica com antibiótico contra Gram-positivos nos casos leves (superficiais), utilizando-se, por exemplo, uma cefalosporina de primeira ou segunda geração, a amoxicilina/clavulanato ou a clindamicina. Nas infecções profundas, que ameaçam o membro, a antibioticoterapia deve ser de amplo espectro (exemplos: ampicilina/sulbactam, ceftriaxone + clindamicina, ciprofloxacina + clindamicina etc.) e **o debridamento cirúrgico dos tecidos desvitalizados torna-se parte essencial da terapia**. Não há necessidade de se esperar o resultado da cultura e antibiograma para começar o esquema antibiótico. Pode-se, entretanto, ajustar o esquema posteriormente de acordo com o resultado da cultura dos tecidos desbridados ou do *swab* do fundo da úlcera. Os casos avançados podem evoluir para osteomielite ou gangrena úmida, muitas vezes necessitando a amputação do membro afetado.

O desbridamento deve retirar todo o tecido morto e infectado, às vezes sendo necessário debridar até o osso (osteomielite por contiguidade – geralmente no calcâneo). A amputação é sempre necessária nos graus IV e V. No caso de osteomielite, a antibioticoterapia deve ser mantida por três semanas. O diagnóstico de osteomielite é feito pela ressonância magnética (melhor exame) ou por um *probe* inserido na úlcera: se chegar até o osso, o diagnóstico de osteomielite está praticamente certo...

A prevenção do pé diabético é um elemento fundamental da consulta ambulatorial no *diabetes mellitus*. Os pacientes devem olhar o próprio pé todos os dias, procurando qualquer tipo de lesão. Não podem andar descalços, nem usar calçados com solado duro ou demasiadamente apertados. Devem também evitar expor os pés à água quente ou ao solo quente. A tabela abaixo traz as principais recomendações sobre o pé diabético para os pacientes...

### Principais recomendações na prevenção do pé diabético

Não andar descalço.

Não colocar os pés de molho em água quente ou usar compressas quentes.

Cortar as unhas de forma reta.

Não usar calçados apertados, de bico fino, com sola dura ou tira entre os dedos.

Não usar remédios para os calos, nem cortá-los. Os calos devem ser avaliados pelos profissionais de saúde.

Enxugar bem os pés, inclusive entre os dedos, após o banho.

Inspeccionar o interior dos calçados antes de usá-los.

Só usar sapatos com meias, trocando-as diariamente. Usar as meias com costura para fora, ou sem costura.

Examinar os pés diariamente e procurar atendimento na presença de lesões (bolhas, feridas, mudança de cor etc.).

Exame regular dos pés por profissional de saúde.

## COMPLICAÇÕES MACROVASCULARES E MORTALIDADE

Sabemos que as causas mais comuns de óbito no DM tipo 1 são a doença coronariana precoce e a insuficiência renal (por nefropatia diabética). As causas predominantes de óbito no DM tipo 2 são o infarto agudo do miocárdio (75% dos eventos macrovasculares) e a doença cerebrovascular (AVE, demência vascular).

Hoje em dia está claro que o controle glicêmico rígido, aliado à correção da hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade, possui importante efeito redutor da incidência de eventos cardiovasculares no diabético tipo 2.

Inúmeros estudos da área básica e da área clínica comprovaram a relação entre *diabetes mellitus* e aterosclerose, porém ainda não se conhecem os mecanismos moleculares dessa associação. Sabe-se que o diabetes está relacionado a maiores níveis de fibrinogênio plasmático, de PA-1 (agente antifibrinolítico), maior agregação plaquetária e à presença da dislipidemia, particularmente a hipertrigliceridemia, à redução do HDL-colesterol e ao aumento da fração densa e pequena do LDL-colesterol. A hiperglicemia em si contribui para o processo de aterosclerose por mecanismos obscuros, que culminam para a disfunção endotelial. A síndrome metabólica apresenta o acúmulo de vários fatores de risco: obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia. Além disso, não devemos esquecer que a microalbuminúria por si só é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares e óbito cardíaco.

### 1- Doença Coronariana e Cardíaca

O famoso estudo Framingham mostrou que o *diabetes mellitus* é um fator de risco independente para eventos cardiovasculares (IAM, AVE), sendo **2-3 vezes maior** para o sexo masculino e **3-4 vezes maior** para o sexo feminino. O risco de IAM no diabético que nunca teve IAM é o mesmo do não diabético que já teve um IAM, em torno de 20%. Um estudo mostrou que o risco de IAM em indivíduos não diabé-

tos sem história prévia de infarto, em diabéticos sem história prévia de infarto, em não diabéticos com infarto prévio e em diabéticos com infarto prévio é de 3,5%, 18,8%, 20% e 45%, respectivamente. O IAM tem incidência maior nos diabéticos, ocorre em idade mais jovem e apresenta maior mortalidade precoce (primeiro mês pós-IAM), especialmente no IAM anterior (40% a mais) e tardio. Em um estudo, a mortalidade foi após um ano, dois anos e cinco anos pós-IAM, respectivamente, de 18%, 22% e 42% nos diabéticos *versus* 6%, 8% e 18% nos não diabéticos. O IAM nos diabéticos cursa com maior incidência de disfunção ventricular esquerda, insuficiência cardíaca, reinfarto e novos eventos isquêmicos. **Tanto aqueles que infartaram quanto os que apresentam angina estável ou instável possuem uma doença coronariana mais extensa, do ponto de vista do número de vasos acometidos e da complexidade das lesões.** O *diabetes mellitus* ainda aumenta significativamente a chance de reestenose após angioplastia, necessitando frequentemente do uso dos *stents* recobertos. O estudo BARI, que comparou angioplastia *versus* cirurgia de revascularização em pacientes com angina estável e lesão multivascular, sem disfunção de VE, não mostrou diferença significativa entre os dois métodos quanto à chance de eventos, exceto nos diabéticos, que apresentaram resultados bem mais favoráveis com a cirurgia (mortalidade de 19% *versus* 34% no grupo da angioplastia). Outros estudos, além do BARI, que utilizaram a angioplastia com *stent versus* a cirurgia demonstraram resultados semelhantes; ou seja: no diabético é melhor operar o paciente multivascular do que colocar *stent* nos vasos acometidos...

A disautonomia do diabetes aumenta a chance de um evento isquêmico se apresentar de forma atípica (dor atípica, sem dor) e aumenta a incidência de eventos isquêmicos silenciosos. Os estudos recentes têm revelado que a isquemia silenciosa tem um prognóstico no mínimo comparável ao dos pacientes que têm angina.

A insuficiência cardíaca congestiva por cardiopatia dilatada tem maior incidência nos diabéticos. A cardiomiopatia isquêmica, o infarto miocárdico e a cardiopatia hipertensiva são os principais fatores etiológicos. Entretanto, mesmo afastadas essas etiologias, a incidência de cardiopatia dilatada ainda permanece maior. O resultado da autópsia de alguns pacientes diabéticos com cardiopatia dilatada mostra múltiplos

pequenos infartos, com fibrose e doença microvascular. Esta é a *Cardiomiopatia Diabética*.

## 2- Doença Cerebrovascular

O risco de AVE isquêmico está aumentado (**duas vezes**) nos diabéticos, especialmente os do tipo 2. A associação entre *diabetes mellitus*, hipertensão e tabagismo é alto risco para eventos vasculares encefálicos. A doença carotídea aterosclerótica, bem como a doença aterosclerótica das artérias cerebrais de médio e pequeno calibre, é mais comum nos diabéticos. O grau de comprometimento é maior, havendo menor capacidade de redes colaterais. Talvez por isso, a gravidade dos AVEs tende a ser maior. A hiperglicemia aguda durante a fase do acidente vascular pode contribuir para as complicações hospitalares e a maior mortalidade desses pacientes.

Outro tipo de doença cerebrovascular que é mais comum nos diabéticos é a demência vascular.

## 3- Arteriopatia Periférica

A aterosclerose das artérias dos membros inferiores frequentemente acompanha os diabéticos de longa data e contribui bastante para a má resolução das úlceras e feridas do “pé diabético”. A doença vascular acomete muito mais o território tibioperoneiro (artérias tibiais e fibulares) do que o território fêmoro-poplíteo, isto é, a aterosclerose arterial dos membros inferiores é mais distal nos pacientes diabéticos. Isso dificulta os procedimentos de revascularização em alguns pacientes, aumentando o índice de amputações por isquemia. A hipertensão arterial e, especialmente, o tabagismo são fatores de risco que aumentam acentuadamente a incidência da doença isquêmica dos membros inferiores nos diabéticos (e também nos não diabéticos).

A isquemia de membros inferiores sintomática, diagnosticada pela alteração de cor da extremidade (eritrocianose com o membro para baixo e palidez com o membro para cima), queda da temperatura e ausência de pulsos arteriais, deve ser tratada. Se a conduta conservadora for ineficaz, ou houver isquemia aguda por trombose, deve-se indicar a cirurgia de revascularização. A arteriografia é mandatória para programar o procedimento. Os diabéticos apresentam comumente doença difusa do leito distal, dificultando a cirurgia ou contraindicando-a.

## SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care, Vol. 40, Supplement 1, January 2017.*
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2015.*

3. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
4. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine. 25<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
5. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica. 3<sup>a</sup> ed. São Paulo: Roca, 2016.*





# Cap. 3

**DIABETES MELLITUS – PARTE 3**  
COMPLICAÇÕES AGUDAS

# DIABETES MELLITUS – PARTE 3

## COMPLICAÇÕES AGUDAS

### INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* pode descompensar o seu quadro metabólico de forma exacerbada, trazendo graves problemas para o paciente, que se apresenta com níveis glicêmicos extremos associados a uma perda hidroeletrolítica bastante acentuada.

No diabetes tipo 1, a cetoacidose diabética é a complicação que participa da história natural desta doença, quando não tratada adequadamente com insulina ou quando surge um grave estresse metabólico. No diabetes tipo 2, a cetoacidose ocorre somente em condições de estresse máximo, como na sepse. Entretanto, níveis glicêmicos superiores a 1.000 mg/dl podem ocorrer, determinando por si só um quadro neurológico potencialmente fatal por conta da hiperosmolaridade. Veremos que o tratamento precoce das complicações metabólicas agudas do DM pode literalmente salvar a vida do paciente.

Infelizmente, o que vemos em nossas unidades de emergência é a falta completa de organização e de interação entre o médico emergencista e o técnico do laboratório. Isso pode custar a vida desses pacientes que tanto precisam de uma terapia regrada e ao mesmo tempo agressiva...

Entre as diversas complicações agudas do diabetes, quatro se distinguem pela sua frequência: hipoglicemia, cetoacidose diabética, estado hiperosmolar não cetótico e cetoacidose alcoólica.

### HIPOGLICEMIA

Hipoglicemia é **complicação mais frequente do tratamento do DM e a causa mais comum de coma nesses pacientes**, ocorrendo geralmente em pacientes sabidamente diabéticos, que deixam de se alimentar regularmente, abusam de insulina ou submetem-se a algum exercício físico imprevisto. Pode também ser precipitada por falência renal ou hepática, etilismo agudo, drogas ou associação com outras endocrinopatias, como a doença de Addison. A hipoglicemia costuma ser definida bioquimicamente como um valor de glicose < 50-54 mg/dl, mas pode haver sintomas com níveis mais altos de glicemia, ao mesmo tempo em que o indivíduo pode estar assintomático com níveis menores de glicose. Por esta razão, a ADA propõe classificar a hipoglicemia em:

- Hipoglicemia grave: evento que requer a assistência de outra pessoa para administração de carboidrato, glucagon etc. Esta forma implica em neuroglicopenia suficiente para induzir convulsão, alteração do comportamento ou coma.

- Hipoglicemia sintomática documentada: evento com sintomas e glicemia < 70 mg/dl.
- Hipoglicemia assintomática: evento sem sintomas típicos, mas com glicemia < 70 mg/dl.
- Hipoglicemia sintomática provável: evento no qual os sintomas não são confirmados por glicemia.
- Hipoglicemia relativa: evento no qual o paciente com DM apresenta sintomas de hipoglicemia com glicemia > 70 mg/dl. Isto pode ser observado quando o controle glicêmico é inadequado e ocorre uma queda brusca e acentuada da glicemia.

### SAIBA MAIS...

Os mecanismos contrarreguladores são desencadeados em pessoas normais de maneira bem reproduzível: (1) Quando a glicemia é < 85 mg/dl, ocorre redução da secreção de insulina; (2) Quando a glicemia é < 70 mg/dl, há aumento dos hormônios contrarreguladores; (3) Quando a glicemia atinge níveis inferiores a 55 mg/dl, aparecem os sintomas; e (4) Níveis < 35 mg/dl cursam com disfunção cognitiva, convulsão e coma. Cabe ressaltar que nos pacientes com DM estes limiares são dinâmicos e dependentes do controle glicêmico... Pacientes com controle ruim apresentam sintomas com níveis maiores de glicemia; enquanto pacientes com ótimo controle não reconhecem que estão em hipoglicemia até que os níveis de glicemia estejam extremamente baixos.

Alguns fatores de risco para hipoglicemia em diabéticos: omissão ou atraso das refeições, sobredose de insulina ou hipoglicemiante oral, excesso de álcool, variação na absorção de insulina, exercícios prolongados, uso de drogas que prejudicam o reconhecimento da hipoglicemia, mecanismo defeituoso de contrarregulação hormonal, insuficiência renal ou suprarrenal, hipotireoidismo, síndrome de má absorção intestinal etc. O mais comum, sem sombra de dúvida, é a omissão ou atraso de refeições, seguido pela dose excessiva de insulina ou hipoglicemiante oral.

Foram relatados casos de hipoglicemias graves e resistentes em indivíduos que fizeram uso ao mesmo tempo de glibenclamida e um antibiótico da classe das quinolonas, especialmente, o gatifloxacino. O uso das insulinas de ação lenta, como a glargina e detemir e análogos ultrarrápidos como lispro e aspart, tem contribuído para a redução da ocorrência hipoglicemias. A presença de HbA1C < 7% é um fator de risco para a ocorrência de hipoglicemia, além de fatores como redução da percepção da hipoglicemia, neuropatia periférica e tabagismo. Diante um paciente que vem apresentando hipoglicemias frequentes, devemos investigar

a ocorrência de situações que cursem com menores necessidades de insulina, como por exemplo insuficiência renal, hipotireoidismo, insuficiência adrenal etc.

Deve-se pensar em hipoglicemia em todo paciente que dê entrada em um serviço de emergência em coma sem causa evidente, principalmente se for diabético ou houver suspeita de etilismo. O quadro clínico inclui sinais e sintomas relacionados ao excesso de adrenalina circulante (sudorese, tremor, taquicardia, ansiedade e fome) e à disfunção do sistema nervoso central por deficiência de seu principal substrato energético (cefaleia, vertigem, mal estar, escurecimento da visão, confusão mental, convulsão e coma). Há casos de *deficit* neurológico focal reversível desencadeado pela hipoglicemia.

**A conduta na suspeita clínica de hipoglicemia grave é a imediata coleta de sangue para avaliação da glicemia seguida da administração de 25 a 50 g de glicose intravenosa (50 a 100 ml de glicose a 50%), enquanto se aguarda o resultado. Sempre que houver a possibilidade de associação com etilismo crônico ou desnutrição, a administração de glicose deverá ser precedida pela aplicação intramuscular – ou intravenosa lenta – de 100 mg de tiamina ou 5-10 ampolas de complexo B, para prevenção do desenvolvimento de encefalopatia de Wernicke. Pacientes conscientes com sintomas de hipoglicemia devem ingerir alimento contendo açúcar. Para pacientes inconscientes, que apresentam hipoglicemia em ambiente extra-hospitalar, um acompanhante (familiar, amigo etc.) pode aplicar glucagon IM ou SC (1 mg para adultos e 0,5 mg para crianças), caso disponível, que costuma restaurar a consciência do paciente em 10-15 minutos. Uma vez consciente, o paciente deve ingerir algo com açúcar.**

A resposta à infusão de glicose é imediata. Entretanto, se a hipoglicemia for consequente do uso excessivo de insulina de liberação lenta (NPH) ou de hipoglicemiante oral, poderá ocorrer nova queda após utilização da dose de glicose oferecida. Nestes casos deve-se manter uma infusão contínua de glicose (soro glicosado a 10%) e estreita monitoração da glicemia por, pelo menos, 24 horas.

A clorpropamida pode provocar hipoglicemia prolongada, que pode durar vários dias, necessitando que o paciente permaneça internado infundindo-se soluções glicosadas, especialmente no paciente portador de nefropatia, devido ao aumento da meia-vida da medicação que é excretada basicamente pelos rins. Pacientes que apresentam hipoglicemia relacionada ao uso de acarbose devem ser tratados também com glucagon, já que a ingestão de alimentos contendo açúcar pode não ser útil, pois a absorção intestinal de glicose está prejudicada pela medicação.

## CETOACIDOSE DIABÉTICA (CAD)

**É a complicação mais grave do DM tipo 1**, com uma mortalidade em torno de 100% se não tratada (e de 5% se adequadamente tratada). As alterações metabólicas presentes na cetoacidose podem ser compreendidas como uma exacerbação do que ocorre normalmente no jejum. É marcada por três achados clínicos: hiperglicemia, cetonemia e acidose metabólica com ânion-*gap* elevado. Ocorre em cerca de 30% dos adultos e 15-67% das crianças e adolescentes no momento do diagnóstico de DM tipo 1, sendo a principal causa de óbito em diabéticos com menos de 24 anos. Entre alguns fatores de risco para cetoacidose, podemos citar: sexo feminino, doenças psiquiátricas, baixo nível socioeconômico, episódios prévios de cetoacidose etc. No DM tipo 2, a ocorrência de cetoacidose é mais rara, geralmente surgindo em condições de estresse, como infecções graves. No entanto, como já mencionado anteriormente, parece haver um fenótipo de indivíduos com DM tipo 2, especialmente afro-americanos, que comumente abrem o quadro com cetoacidose, mas, revertido esse episódio, são controlados com medicação oral e dieta. Cetoacidose também pode ser encontrada nos casos de diabetes secundário, como ocorre em algumas doenças endócrinas (ex.: acromegalia, Cushing, hipertireoidismo), pancreatite etc.

Quando o organismo é privado de fontes energéticas exógenas (alimentos), há queda da glicemia e dos níveis plasmáticos de insulina, com elevação concomitante dos hormônios contrainsulínicos (glucagon, cortisol, GH e catecolaminas).

As reservas energéticas endógenas passam a ser utilizadas, ocorrendo consumo do glicogênio hepático, lipólise com produção de ácidos graxos e glicerol e catabolismo muscular, gerando aminoácidos. No fígado, os ácidos graxos serão convertidos em cetonas (cetogênese). No jejum, este processo é revertido pela alimentação, quando ocorre aumento da secreção pancreática de insulina. No DM tipo 1, a ausência de insulina perpetua e agrava este desarranjo metabólico, com um aumento absurdo da produção hepática de corpos cetônicos que traz graves consequências clínicas.

### 1- Hiperglicemia

A hiperglicemia é consequência, principalmente, do aumento de produção hepática de glicose, mas, também, devido à diminuição relativa de sua utilização pelos tecidos, à hemoconcentração resultante da diurese osmótica por ela induzida e, tardiamente, pela diminuição da excreção de glicose na urina secundária à deterioração da função renal. A glicemia varia em média entre **400-800 mg/dl** e, isoladamente, não serve como parâmetro de gravidade.

## 2- Cetonemia

Os corpos cetônicos são produzidos em larga escala devido à lipólise excessiva (liberando uma grande quantidade de ácidos graxos livres na circulação), situação que ocorre quando os níveis de insulina encontram-se extremamente baixos. Os principais cetoácidos produzidos na cetoacidose diabética são o ácido beta-hidroxi-butírico, o ácido acetoacético e a acetona (essa última, por ser volátil, é eliminada na respiração – hálito cetônico), ocorrendo seu acúmulo devido a uma produção muito maior que a capacidade de consumo e excreção. No plasma se dissociam em cetoânions (beta-hidroxi-butirato e acetoacetato) e H<sup>+</sup>. São produzidos, em média, 500 a 1.000 mEq por dia de cetoácidos neste distúrbio metabólico. Sua excreção pelo rim depende da função renal prévia e do grau de desidratação do paciente. Parte dos ácidos graxos livres resultantes da lipólise no tecido adiposo é convertida em triglicerídeos no fígado, ocorrendo hipertrigliceridemia grave. Fato interessante é que, como as fitas reagentes que detectam corpos cetônicos só identificam o acetoacetato, os níveis de corpos cetônicos podem estar inicialmente baixos, pelo excesso relativo de beta-hidroxi-butirato. À medida que ocorre o tratamento da cetoacidose, ocorre a conversão de beta-hidroxi-butirato a acetoacetato, podendo paradoxalmente “piorar” a cetonúria. Por esse motivo, não devemos usar a cetonúria como parâmetro no tratamento da cetoacidose.

## 3- Acidemia

A acidose metabólica, consequente ao excesso de cetoácidos, é do tipo ânion-gap aumentado, devido ao acúmulo dos cetoânions, neste caso o beta-hidroxi-butirato e o acetoacetato (ver mais detalhes no volume 4 de Nefrologia). No curso da cetoacidose podem também associar-se acidose metabólica do tipo ânion-gap normal (hiperclorêmica) e acidose láctica por hipoperfusão tissular (que também cursa com ânion-gap aumentado). A acidose com AG normal ocorrerá se os cetoânions forem eliminados ou consumidos antes da correção do excesso de H<sup>+</sup>.

## 4- Distúrbios Hidroeletrólíticos

A elevação da osmolaridade sérica provoca a saída de fluido do compartimento intra para o extracelular, carreando eletrólitos como potássio, cloro e fosfato. Uma vez no espaço intravascular, estes elementos são eliminados em grande quantidade na urina devido à diurese osmótica consequente à hiperglicemia.

Na cetoacidose, temos uma situação paradoxal em relação ao potássio e ao fosfato: apesar de uma grande perda urinária e grave espoliação corporal destes elementos, os seus níveis séricos mantêm-se normais ou elevados. São basicamente três motivos: (1) a depleção de insulina predispõe à saída de potássio e fosfato

das células; (2) a hiperosmolaridade extrai água e potássio das células; e (3) a acidemia promove a entrada de H<sup>+</sup> nas células em troca da saída de potássio. A gravidade do quadro permite que se estime o *deficit* de água e eletrólitos (**Tabela 1**).

**Tab. 1:** Deficit estimado de água e eletrólitos na cetoacidose diabética moderada a grave.

ÁGUA	100 ml/kg
SÓDIO	7 a 10 mEq/kg
CLORO	5 a 7 mEq/kg
POTÁSSIO	5 a 10 mEq/kg
FOSFATO	1 mmol/kg
MAGNÉSIO	1 mmol/kg
CÁLCIO	1 a 2 mmol/kg

Fontes: Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic Ketoacidosis. In: Endocrine Emergencies. Med Clin Nor Am 1995 1:9-37. e Alberti KG. Diabetic Emergencies. Br Med Bull 1989 45:242-63.

## 5- Anamnese e Exame Físico

### Fatores precipitantes

Em cerca de 40% dos casos o fator desencadeante da cetoacidose é infeccioso, devendo ser pesquisado na história clínica. As **infecções** (pneumonia, ITU, gastroenterite etc.) compõem a causa mais comum de cetoacidose diabética em diabéticos tipo 1!!! Outras causas comuns de descompensação são o abuso de bebidas alcoólicas, o uso de doses inadequadamente baixas de insulina e a gestação, principalmente na segunda metade. Em 10% dos casos, o diagnóstico de diabetes é estabelecido por ocasião da instalação da cetoacidose. Em geral, as causas desencadeantes mais frequentes são: infecções, omissão ou uso inadequado da insulina, diabetes de início recente entre outras. Em pacientes mais idosos, sempre devemos lembrar do infarto agudo do miocárdio como fator precipitante, principalmente porque esses pacientes muitas vezes apresentam infartos silenciosos. Algumas medicações que podem desencadear cetoacidose são: glicocorticoides, inibidores da protease, tiazídicos, betabloqueadores, agentes simpaticomiméticos, antipsicóticos atípicos (entre eles, olanzapina e clozapina)...

### Sinais e sintomas

O paciente frequentemente refere poliúria, polidipsia ou polifagia, associados a astenia e perda ponderal, principalmente nos dias anteriores à instalação do quadro. Náuseas e vômitos por gastroparesia são frequentes e contribuem para a espoliação do paciente. Dor abdominal, principalmente em crianças, por atrito entre os folhetos do peritônio desidratado e por distensão e estase gástrica, pode estar presente e ser intensa a ponto de simular um abdome cirúrgico. O paciente tipicamente se apresenta hipo-hidratado, taquicárdico e hiperventilando (**respiração de Kussmaul** – respiração rápida e profunda), como resposta à acidemia. A ausência de derrame pleural ou infiltrado pulmonar no paciente severamente hipovolêmico não

exclui o diagnóstico de infecção respiratória, podendo evidenciar-se com a reidratação. O hálito cetônico (cheiro de “maçã podre”) é característico. Alterações do nível de consciência, incluindo o coma, podem ocorrer, especialmente com níveis muito elevados de glicemia. Em cerca de 10% dos casos o indivíduo pode se apresentar em coma, ocorrendo geralmente quando acontece elevação significativa da osmolaridade sérica > 320 mOsm/kg.

### Laboratório inespecífico

Leucocitose é a regra, entre 10.000-25.000/mm<sup>3</sup> com ou sem desvio à esquerda, mesmo na ausência de infecção, devido à intensa atividade do córtex adrenal, com aumento dos glicocorticoides. Culturas devem ser obtidas conforme os prováveis sítios de infecção, assim como os métodos de imagem e outros exames (ECG) devem ser direcionados para as possíveis patologias associadas (fator precipitante).

Na cetoacidose, é comum encontrarmos normocalemia e a hipercalemia (apesar da grande espoliação corporal de potássio). O mesmo vale para o fosfato. A ureia e a creatinina podem se elevar pela desidratação (azotemia pré-renal) ou então ocorre um falso aumento da creatinina, que pode ser confundida com acetoacetato pelo método colorimétrico do laboratório. É comum a hiponatremia, embora geralmente seja uma pseudo-hiponatremia. A hiperglicemia, pelo seu efeito osmótico, “puxa” água das células diluindo o sódio plasmático. Estima-se que para cada aumento de **100** pontos acima de 100 mg/dl da glicemia, o sódio cai **1,6** pontos. Portanto, devemos corrigir o sódio sérico pela hiperglicemia, adicionando 1,6 ao sódio dosado para cada aumento de 100 da glicemia, pela seguinte fórmula:

$$\text{Na}^+ \text{ corrigido} = (\text{Na}^+) + 1,6 \times \frac{(\text{glicose, em mg/dl}) - 100}{100}$$

Deve-se lembrar que hipertrigliceridemia grave diminui falsamente o nível sérico do sódio, provocando também pseudo-hiponatremia. Na cetoacidose, é importante lembrar que o sódio plasmático pode estar normal, elevado ou baixo, embora o sódio corporal total esteja quase sempre diminuído.

Outros achados laboratoriais que podem ser encontrados são: elevações discretas da amilase (geralmente de origem salivar), creatinina, transaminases, CKMB.

## 6- Diagnóstico

O diagnóstico definitivo exige a presença de hiperglicemia, acidose metabólica e cetonemia ou cetonúria significativa (**Tabela 2**). Deve-se lembrar que o método habitualmente usado na pesquisa de corpos cetônicos na urina e no sangue utiliza a reação do nitroprussiato, a qual detecta a presença de acetoacetato e de cetona, mas não de beta-hidroxibutirato, o principal cetoânion produzido na cetoacidose diabética. Por esse motivo, a não detecção de corpos cetônicos não *exclui* a presença destes. Podemos repetir o exame de urina da cetonúria adicionando peróxido de hidrogênio (água oxigenada), capaz de promover a conversão não enzimática do beta-hidroxibutirato em acetoacetato, revelando, então, o diagnóstico. Uma forma mais confiável é a pesquisa indireta através do cálculo do ânion-gap:

$$\text{Ânion-Gap} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

Caso o valor encontrado esteja acima do normal, basta a exclusão de hiperlactatemia grave (lactato arterial 5 mM/L) para inferir a presença de cetonemia.

No diagnóstico diferencial, devemos lembrar da cetose de jejum, cetoacidose alcoólica, acidose pelo uso de medicamentos, como no caso dos salicilatos, e metformina, entre outras causas de acidose metabólica com ânion-gap elevado, como acidose láctica e insuficiência renal crônica.

**Tab. 2:** Critérios diagnósticos de cetoacidose diabética – ADA (2006).

	CAD leve	CAD moderada	CAD grave
<b>Glicemia plasmática (mg/dl)</b>	> 250	> 250	> 250
<b>pH arterial</b>	7,25-7,30	7,00-7,24	< 7,00
<b>Bicarbonato (mEq/L)</b>	15-18	10-15	< 10
<b>Cetonúria</b>	Positiva	Positiva	Positiva
<b>Cetonemia</b>	Positiva	Positiva	Positiva
<b>Osmolaridade plasmática</b>	Variável	Variável	Variável
<b>Ânion-gap</b>	> 10	> 10	> 12
<b>Nível de consciência</b>	Alerta	Alerta/Sonolento	Torpor/Coma

## 7- Conduta

A conduta terapêutica específica tem por objetivo o restabelecimento da volemia, a queda da glicemia até níveis aceitáveis, a resolução da cetoacidose e a correção dos distúrbios eletrolíticos. A **FIGURA 1** resume o tratamento da CAD.

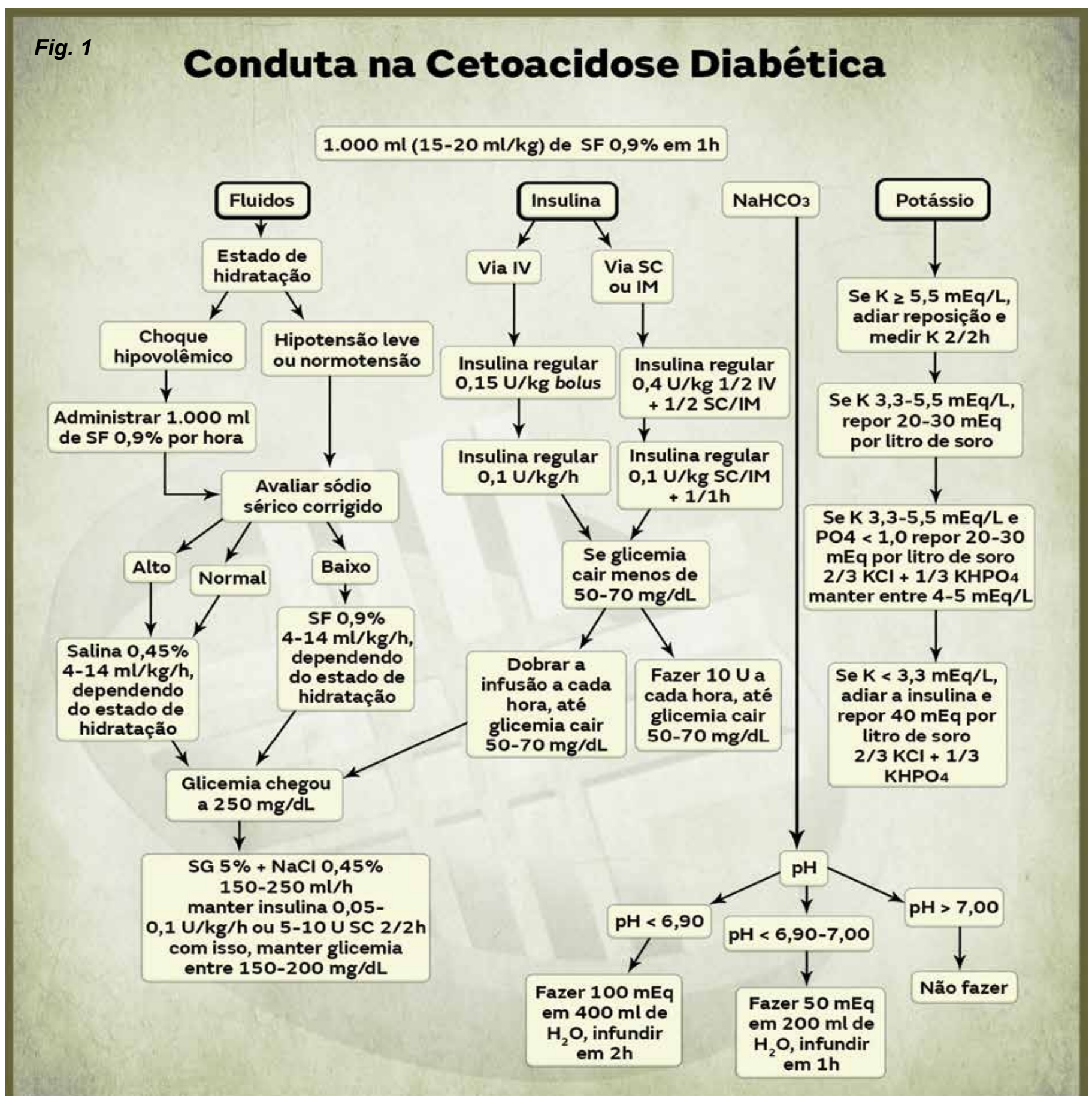
### 7.1- Reposição Volêmica Vigorosa

Deve ser prontamente iniciada, pois é a medida isolada de maior impacto no tratamento da cetoacidose. A solução de escolha é a salina isotônica (SF a 0,9%), com um volume na primeira hora em torno de **1.000 ml**. O ringer lactato deve ser usado com cautela no início, pois contém potássio, mas tem como vantagem a menor concentração de cloro. Em cardiopatas ou outros pacientes de risco para a infusão de grandes quantidades de fluidos, a reposição deve ser cuidadosamente monitorada. Os objetivos da reposição volêmica são: repor o *deficit* de água, manter a pressão arterial, reduzir os níveis de glicemia e melhorar a perfusão tissular e renal, o que contribui para a reversão da acidose.

Após a primeira hora de hidratação, o ideal é a dosagem do sódio sérico, que deve ser

corrigido pela hiperglicemia. Se o sódio corrigido estiver normal ou elevado (> 150 mEq/l), a reposição deve continuar com salina a 0,45%, se baixo, a solução continua sendo o soro fisiológico a 0,9%. Nesse momento, a velocidade da reposição é ajustada para **4-14ml/kg/h** (200 e 800 ml/hora), conforme as necessidades de cada paciente. As perdas hídricas na cetoacidose são, em sua maioria, hipotônicas. Em crianças e adolescentes, a reposição hídrica inicial deve ser em média de 20 ml/kg rápido, para a estabilidade circulatória, podendo ser repetida caso persista o choque.

Quando a glicemia atinge 250 mg/dl, a reposição de fluidos deve ser feita com solução glicosada a 5% e com NaCl a 0,45% para prevenção de hipoglicemia e para a prevenção do edema cerebral, que poderia ocorrer com uma queda muito rápida da glicemia. A infusão deve variar entre **150-250 ml/h**, mantendo-se a glicemia entre 150-200 mg/dl. A reposição excessiva de líquidos, que alguns autores consideram como mais de cinco litros em um período de 8h, pode contribuir para o surgimento de complicações da cetoacidose, como edema cerebral e síndrome da angústia respiratória, que serão mais bem discutidos adiante.



## 7.2- Insulinoterapia

Embora seja parte essencial do tratamento da cetoacidose diabética, a insulinoterapia só será eficaz se as medidas para restabelecimento da volemia estiverem em curso. O início da insulina antes da reposição volêmica pode agravar a hipovolemia e precipitar o choque hipovolêmico, pois a insulina promove a captação celular de glicose, que provoca a entrada de água nas células, espoliando o intravascular!!!

Deve ser realizada, inicialmente, uma dose de ataque de insulina regular intravenosa (0,1 a 0,15 U/kg) para sensibilizar os receptores insulínicos, seguida de infusão venosa contínua de 0,1 U/kg/h. O objetivo é uma queda média da glicemia de 50 a 75 mg/dl/h. A dose da infusão deve ser dobrada caso esta queda não ocorra. Deve-se evitar quedas da glicemia acima de 100 mg/dl/h, devido ao risco de hipoglicemia e de edema cerebral. A ausência de queda da glicemia pode sugerir a presença de um processo infeccioso ou de hidratação inadequada. A infusão contínua deverá ser mantida enquanto durar a cetonúria ou, preferentemente, até a normalização do pH e bicarbonato, passando-se então para a via SC. Na presença de hipocalemia ( $K < 3,3$ ), a insulina não deve ser iniciada!!! Existe um esquema alternativo de insulinoterapia com insulina regular IM ou SC (ver **FIGURA 1** adiante).

Quando a glicemia atinge valores  $\leq 200-250$  mg/dl, a infusão de insulina deve ser diminuída (0,02-0,05U/kg/h) e SG 5% deve ser adicionado à hidratação. O objetivo é manter uma glicemia entre 150-200 mg/dl até que a CAD se resolva.

A cetonemia pode ser acompanhada pelo cálculo do ânion-gap, o que deve ser feito a cada duas horas inicialmente e, posteriormente, a cada quatro horas. A normalização da acidose e da cetonemia demora, normalmente, o dobro do tempo necessário para que a glicemia atinja 250 mg/dl. Para avaliação do bicarbonato e do pH séricos, pode-se utilizar amostras de sangue venoso, desde que se corrija o pH conforme a seguinte equação:

$$\text{pH sangue arterial} = \text{pH sangue venoso} + 0,03$$

Os critérios de resolução da CAD são: pH  $> 7,3$ ; bicarbonato  $> 18$  mEq/l; e glicemia  $< 200$  mg/dl. Quando isto é alcançado, é possível liberar a dieta e iniciar o esquema de insulinização subcutânea conforme valores de glicemia capilar a cada 3 ou 4h. A infusão contínua de insulina venosa só será suspensa após 1-2h da dose de insulina SC... Com o paciente estável e se alimentando corretamente, pode-se retornar (ou iniciar) a insulina NPH/Glargina/Detemir.

### • Esquema de insulinização SC

Glicemia capilar:

- $\geq 160-200$  mg/dl  $\rightarrow$  0,1 U/kg (máximo 4 U);
- $\geq 200-300$  mg/dl  $\rightarrow$  valores intermediários;

$\geq 300-500$  mg/dl  $\rightarrow$  valores intermediários;  
 $\geq 500$  mg/dl  $\rightarrow$  0,4 U/kg (máximo 14 U).  
 Fazer doses menores antes de dormir e na madrugada.

Estudos recentes têm demonstrado que, nos casos de CAD não complicados, o uso de análogos ultrarrápidos de insulina (lispro, aspart ou glulisina) por via SC de hora em hora ou de 2/2h podem ser utilizados. A dose inicial é de 0,3 U/kg SC, seguida de 0,2 U/kg SC. Assim como no esquema de infusão IV, se a glicemia não cair na taxa adequada, a dose de insulina deve ser dobrada. Quando a glicemia atinge 200 mg/dl, a dose é reduzida para 0,1 U/kg SC a cada 2h, até resolução da CAD.

## 7.3- Reposição de Potássio e Fosfato

Apesar de a hiponatremia ser o distúrbio mais frequentemente visto no momento do diagnóstico da cetoacidose diabética, são as variações do potássio sérico que carregam maior risco para o paciente. A acidose e a hiperosmolaridade elevam o nível deste eletrólito no sangue, mesmo com uma importante depleção do potássio corporal total. A reposição de potássio pode ser iniciada caso os níveis séricos estejam  $< 5$  mEq/l, na presença de um fluxo urinário adequado.

A administração de insulina na presença de hiperglicemia equivale à glicoinulinoterapia, desviando o potássio para o interior das células e agravando a hipopotassemia. Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, o potássio é geralmente repostado após o início da diurese. Não há consenso quanto à administração de cloreto ou fosfato de potássio, sendo o primeiro mais utilizado. Se houver necessidade de reposição de fósforo conforme mencionado a seguir, pode-se usar um terço do total em fosfato monopotássico a 20% (1 ml = 1,48 mEq de K) e o restante em KCl a 10% (1 ml = 1,3 mEq).

- Se  $< 3,3$  mEq/l  $\rightarrow$  reposição com 40 mEq de potássio.
- Se  $\geq 3,3$  e  $< 5,0$  mEq/l  $\rightarrow$  adicionar 20 a 30 mEq de potássio por soro.
- Se  $\geq 5$  mEq/l  $\rightarrow$  não administrar potássio inicialmente, mas checá-lo de 2/2h.

O fósforo apresenta um aumento falso pela acidose, mas as reservas estão diminuídas. Em geral, sua deficiência não apresenta repercussões clínicas, mas as questões teóricas envolvidas são de que deficiência de fósforo ( $< 1$ ) pode levar à queda nos níveis de 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG), diminuindo a oferta de oxigênio aos tecidos. Sua reposição é controversa e em geral deve ser avaliada somente nas seguintes situações: (1) disfunção cardíaca; (2) anemia; (3) depressão respiratória; e (4) nível sérico de fosfato  $< 1,0$  mg/dl. Quando necessário, 20-30 mEq/L de fosfato de potássio podem ser administrados, em velocidade não superior a 3-4 mEq/h. A reposição pode levar à queda de Ca e Mg.

A reposição de bicarbonato ainda é controversa, pois os estudos não demonstraram benefícios da reposição de bicarbonato em pacientes com pH entre 6,9 e 7,1. Segundo a ADA, somente pacientes adultos com pH < 6,9 devem receber reposição de bicarbonato, devido aos efeitos potencialmente graves da acidose. A dose usual é de 100 mEq/L de bicarbonato de sódio diluída em 400 ml de água destilada, com 20 mEq de KCl (se K < 5,3) IV em duas horas. Algumas complicações da administração de bicarbonato são: hipocalcemia, arritmias cardíacas, sobrecarga de sódio, diminuição da oxigenação tissular pelo desvio da curva de dissociação da hemoglobina e acidose liquórica paradoxal. Para pacientes pediátricos, alguns autores recomendam o uso de bicarbonato quando o pH for < 7,1. A dose a ser administrada pode ser calculada pela seguinte fórmula:  $\text{HCO}_3^-$  oferecido (mEq) =  $(\text{HCO}_3^- \text{ desejado} - \text{HCO}_3^- \text{ encontrado}) \times 0,3 \times \text{peso}$ , sendo que o bicarbonato desejado é 12 mEq... O bicarbonato de sódio é diluído em água destilada (1:1) e administrado em duas horas.

## 8- Complicações

As complicações podem ser divididas entre aquelas consequentes à doença ou ao tratamento. No primeiro grupo situam-se a infecção, a hipertrigliceridemia grave (triglicérides > 1.000 mg/dl) e sua decorrência, e a pancreatite aguda. Entre as complicações da terapêutica, algumas merecem destaque...

Em uma pequena percentagem dos pacientes pode instalar-se a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), complicação de alta mortalidade. A fisiopatogenia inclui a queda da pressão coloidosmótica intravascular e o aumento da pressão capilar pulmonar, devido à correção da volemia e ao aumento da permeabilidade do capilar pulmonar, permitindo a fuga de fluido e proteína para o interstício e daí para o interior do alvéolo. Pacientes com suspeita de SDRA devem ser monitorados com cateter de *Swan-Ganz* para confirmação diagnóstica e orientação terapêutica. A velocidade da ressuscitação volêmica parece ser um fator de risco ou, ao menos, um fator desencadeante da síndrome.

### 8.1- Edema Cerebral

É observado em < 1% das crianças com cetoacidose, sendo uma complicação ainda mais rara em adultos. Porém, quando presente, contribui para uma taxa de mortalidade que pode exceder 70%. O estado de hiperosmolaridade sérica leva à produção de substâncias osmoticamente ativas no interior das células do SNC (osmoles idiogênicos), na tentativa de manter um gradiente osmótico adequado. Durante a ressuscitação volêmica, há rápida queda da osmolaridade sérica (especialmente quando a glicemia cai mais do que 100 mg/dl/h) e influxo de água e eletrólitos para o meio intracelular, com lento desaparecimento dos osmoles idiogênicos.

O consequente aumento do gradiente osmótico leva ao edema cerebral cuja intensidade é diretamente proporcional à velocidade da reidratação e à quantidade de sódio ofertado. Deve-se pensar nesta complicação quando há piora do nível de consciência algumas horas após o início do tratamento, principalmente se houver rápida queda da osmolaridade sérica e oferta excessiva de água e sódio. Outras manifestações que podem ser encontradas são: cefaleia súbita de forte intensidade, incontinência esfincteriana, vômitos, agitação, desorientação, alteração dos sinais vitais (sinais de hipertensão intracraniana, como hipertensão arterial e bradicardia), oftalmoplegia e alterações pupilares... Confirma-se o diagnóstico por tomografia computadorizada ou ressonância magnética de crânio, caso a gravidade justifique tal procedimento. A terapia consiste no suporte do paciente em depressão do sensorio (que pode incluir uso de manitol e ventilação mecânica) e na lentificação da correção do *deficit* hidroeletrólítico. Alguns fatores de risco identificados para a ocorrência de edema cerebral são: idade < 5 anos, diagnóstico recente, hiper-hidratação, acidose grave, uso de bicarbonato, hipocapnia, hipoglicemia e aumento na concentração de sódio sérico.

### 8.2- Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

Embora alterações na função de troca gasosa pulmonar sejam comuns na fase de reidratação, raramente há repercussão clínica. Limitam-se a anormalidades detectadas pela análise da gasometria arterial, como a queda da  $\text{PaO}_2$  e o aumento do gradiente alvéolo-arterial de  $\text{O}_2$ . Em uma pequena percentagem dos pacientes pode instalar-se a SDRA, complicação de alta mortalidade. A fisiopatogenia inclui a queda da pressão coloidosmótica intravascular, o aumento da pressão capilar pulmonar devido à correção da volemia e ao aumento da permeabilidade do capilar pulmonar, permitindo a fuga de fluido e proteína para o interstício e daí para o interior do alvéolo. Pacientes com suspeita de SDRA devem ser monitorados com cateter de *Swan-Ganz* para confirmação diagnóstica e orientação terapêutica. A velocidade da ressuscitação volêmica parece ser um fator de risco ou, ao menos, um fator desencadeante da síndrome.

### 8.3- Acidose Metabólica Hiperclorêmica

Com a implementação das medidas para correção das alterações metabólicas, os cetoânions circulantes são utilizados na produção de bicarbonato pelo fígado. Entretanto, uma grande quantidade foi eliminada pelos rins devido à diurese osmótica. O *deficit* se evidencia pela acidose hiperclorêmica (ânion-*gap* normal), que é agravada pela oferta excessiva de cloro na fase de ressuscitação volêmica. Este tipo de acidose deve ser diferenciado da cetoacidose, pois não justifica qualquer medida específica e, com o controle do diabetes, desaparecerá em poucos dias.



## 8.4- Mucormicose

A cetoacidose diabética é um dos principais fatores de risco para esta grave micose profunda. É causada por fungos saprófitas do gênero *Rhizopus* ou *Mucor*, que invadem o seio nasal, o palato, atingindo os seio cavernoso e o cérebro. Esta é a forma rinocerebral da mucormicose, caracterizada pela eliminação de uma secreção enegrecida da cavidade nasal, fruto da extensa necrose (provocada pela formação de microtrombos vasculares). Se não reconhecida e tratada precocemente, a mucormicose é rapidamente fatal. A terapia é feita com anfotericina B venosa e cirurgia de extenso desbridamento. Existem outras formas de mucormicose, como a pulmonar e a gastrointestinal.

## 8.5- Trombose Vascular

Uma das características que marcam as complicações da cetoacidose diabética é o risco aumentado de eventos trombóticos venosos e arteriais, o que parece ser consequência da desidratação e aumento da viscosidade e coagulabilidade do sangue. Deve-se considerar heparina profilática para pacientes em coma, com idade > 50 anos ou fatores de risco para trombose.

## 9- Prognóstico

A mortalidade da CAD geralmente é menor que 5% nos centros de medicina de ponta e está mais relacionada aos fatores precipitantes da CAD (infecção, infarto etc). O coma e a hipotermia são sinais de mau prognóstico.

### ESTADO HIPERGLICÊMICO HIPEROSMOLAR NÃO CETÓTICO

Até recentemente se utilizava a expressão *coma hiperosmolar* para definir a síndrome, eventualmente observada em diabéticos, que associa hiperglicemia grave, hiperosmolaridade sérica e depressão do sensorio, sem cetoacidose. Entretanto, o coma só ocorre de fato em cerca de 10% dos casos, justificando a substituição pelo termo *síndrome ou estado hiperglicêmico hiperosmolar não cetótico do diabetes mellitus* (EHHNC). Trata-se de uma forma de descompensação típica do portador de DM tipo 2 idoso e, se comparada à cetoacidose, com mortalidade mais elevada (10 a 17%). Recentemente, a EHHNC tem também sido descrita em crianças com DM tipo 2.

**Para que ocorra o EHHNC é necessária a presença de hiperglicemia e ingestão de líquidos inadequadamente baixa.** Estes dois fatores associam-se com frequência no paciente com DM tipo 2 idoso, pois há uma diminuição da percepção de sede nesta faixa etária. Assim como na cetoacidose diabética, o fator precipitante mais comum é infeccioso (30 a 60% dos casos), principalmente de foco pulmonar ou urinário.

Dentre os fatores não infecciosos, destacam-se os acidentes cerebrovasculares, o IAM, os quadros abdominais que cursem com vômitos ou diarreia e as endocrinopatias (Hipertireoidismo, Cushing e Acromegalia). Algumas drogas têm como parafefeito a inibição da secreção ou da ação periférica da insulina, podendo desencadear o EHHNC. Incluem-se nesta lista betabloqueadores, fenitoína, cimetidina, tiazídicos, simpaticomiméticos e corticosteroides. O consumo excessivo de bebidas alcoólicas também pode ser um fator precipitante, assim como a diálise peritoneal (feita com uma solução de glicose).

## 1- Patogênese

A patogênese pode ser compreendida como um progressivo aumento da osmolaridade sérica consequente à hiperglicemia e à hipernatremia, sem uma elevação equivalente da osmolaridade intracelular. Resulta disso o desvio de fluido do intra para o extracelular. A diurese osmótica provocada pela hiperglicemia leva à perda de água em maior proporção que de eletrólitos, agravando a hiperosmolaridade sérica. Com a contração do volume intravascular adiciona-se ao comprometimento prévio da função renal um componente pré-renal, diminuindo a eliminação de glicose e elevando mais ainda seu nível sérico.

Tais eventos só são possíveis em um estado de hipovolemia persistente, pois a reidratação levaria à queda da osmolaridade sérica e ao aumento da eliminação da glicose pelos rins. **Portanto, o estado hiperosmolar só se desenvolve naqueles pacientes cujo mecanismo da sede (ou o acesso a fluidos) está prejudicado.**

Como se pode observar, em vários aspectos a fisiopatologia do EHHNC se assemelha à da cetoacidose, distinguindo-se essencialmente pela ausência de acidose com cetonemia. Como no DM tipo 2 há insulina circulante, mesmo em pequenos níveis séricos, já é suficiente para prevenir a lipólise e a cetogênese, mas não a gliconeogênese excessiva. A inibição da cetogênese pode ser atribuída à presença de uma quantidade residual de insulina endógena, em níveis mais baixos de hormônios contra-insulínicos quando comparado à cetoacidose e ao próprio estado de hiperosmolaridade sérica.

## 2- Anamnese e Exame Físico

Embora a história possa ser pobre ou ausente em alguns casos, a simples presença de depressão do nível de consciência em um paciente idoso nos obriga a pensar no diagnóstico de EHHNC. Em até 40% dos casos o diagnóstico de diabetes pode não ter sido ainda estabelecido.

Tipicamente há relato de desidratação progressiva ao longo de vários dias, associado à pneumonia ou infecção urinária. Pacientes demen-

ciados ou acamados estão sob maior risco de desenvolver o EHHNC devido à incapacidade de ajustar sua ingesta hídrica às variações diárias. O uso das drogas anteriormente citadas ou mesmo à submedicação com insulina são fatores potencialmente desencadeantes e devem ser questionados.

Sinais clínicos de desidratação intensa estão geralmente presentes. Hipotensão e oligúria são manifestações de hipovolemia importante, com perda de 20 a 40% da água corporal total. Infecção respiratória ou de outro sítio pode ser evidenciada pelo exame físico cuidadoso. Distensão e dor abdominal com náusea e vômitos são comuns devido à gastroparesia ocasionada pelo estado de hiperosmolaridade. Os achados do exame neurológico são extremamente variados, desde o *deficit* motor focal à crise convulsiva generalizada e coma.

Semelhante à cetoacidose, sonolência ou coma profundo só devem ser atribuídos à hiperosmolaridade se esta se encontrar acima de **320-350 mOsm/L**, respectivamente. Convulsões focais ou generalizadas ocorrem em até 25% dos casos.

O estado de hemoconcentração e hiperviscosidade sanguínea predispõe a fenômenos tromboembólicos, evidenciados por empastamento e edema de membros ou, na presença de embolia pulmonar, pela dispneia e demais manifestações características.

### 3- Diagnóstico

Os critérios diagnósticos da ADA (*American Diabetes Association*) para o EHHNC são: (1) Glicose plasmática > 600 mg/dl; (2) pH arterial > 7,3; (3) HCO<sub>3</sub> > 18; e (4) Osmolaridade plasmática efetiva > 320 mOsm/kg.

A diferenciação laboratorial entre cetoacidose diabética e EHHNC vai além da presença ou não de cetonemia (**Tabela 3**). A glicemia atinge níveis mais elevados nesta última, podendo chegar a 2.000 mg/dl, assim como o sódio e a ureia séricos costumam ser mais altos. A osmolaridade efetiva deve ser calculada pela fórmula:

$$\text{Osm} = 2 \times \text{Na} + \text{Gl}/18$$

Acidose metabólica com ânion-gap aumentado pode ocorrer devido à acidose láctica ou urêmica. Alguns pacientes apresentam um padrão laboratorial que mescla os achados da cetoacidose e do EHHNC, com discreta cetonemia, hiperosmolaridade sérica e acidose moderada.

### 4- Conduta

A avaliação clínica e laboratorial segue os mesmos passos daquela proposta para a cetoacidose diabética (**FIGURA 1**). A identificação e correção dos fatores desencadeantes são feitas paralelamente à instituição das medidas espe-

**Tab. 3:** Diferenciação laboratorial entre cetoacidose diabética e EHHNC no momento da admissão.

	Cetoacidose Diabética	EHHNC
Glicemia (mg/dl)	> 250	> 600
pH	< 7.30	≥ 7.30
Bicarbonato sérico (mEq / l)	< 15	> 18
Cetonúria	≥ 3+	≤ 2+
Cetonemia	positiva	negativa
Sódio sérico (mEq/L)	130 a 140	145 a 155
Potássio sérico (mEq/L)	5 a 6	4 a 5
Ureia (mg/dl)	38 a 53	43 a 86
Ácidos graxos (nM)	1.6	1.5

Fonte: Adaptado de Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic Ketoacidosis. In: Endocrine Emergencies. Med Clin Nor Am 1995 1:9-37.

cíficas. Um aspecto da conduta terapêutica merece ser destacado: enquanto na cetoacidose, a insulino-terapia venosa sem a concomitante correção do *deficit* hidroeletrólítico é simplesmente ineficaz, no EHHNC constitui medida extremamente arriscada, podendo levar ao colapso vascular imediato. O influxo de glicose nas células consequente à insulina ofertada desequilibra o gradiente osmótico entre o intra e o extracelular, carreando água para o interior das células e agravando a hipovolemia. Portanto, a insulino-terapia só deve ser instituída após generosa reposição hídrica. Aqui é obrigatório o uso da insulina regular IV em bomba de infusão, pois os demais esquemas não foram avaliados nos estudos. A hidratação venosa é iniciada com solução salina isotônica mesmo na presença de hipernatremia, pois a concentração de sódio da solução é menor do que a sérica, se esta estiver acima de 154 mEq/L.

Após infusão de 1 a 2 litros nas duas primeiras horas, deve-se substituir a solução por salina hipotônica (salina a 0,45%), com um volume total de 6 a 8 litros nas doze horas restantes. Com a hidratação em curso inicia-se insulino-terapia venosa contínua. A maior sensibilidade à insulina observada nestes pacientes em comparação com aqueles com cetoacidose, o efeito de hemodiluição e o restabelecimento da diurese concorrem levando à rápida queda da glicemia.

Nas primeiras 24 horas a glicemia deve ser mantida acima de 250 mg/dl, devido ao risco de edema cerebral. A velocidade de queda da glicemia não deve ser maior que 50-70 mg/dl.

A reposição de potássio é a mesma da cetoacidose. Esses pacientes estão depletados de potássio, embora a caemia possa estar normal ou elevada, pelo efeito da hiperosmolaridade.

O tratamento das comorbidades e dos fatores desencadeantes é simultâneo à correção do *deficit* hidroeletrólítico. Antibioticoterapia deve ser iniciada imediatamente após a obtenção de culturas, quando o quadro clínico sugerir infecção. A profilaxia da doença tromboembólica com baixas doses de heparina subcutânea é

mandatória. Devido à gastroparesia frequentemente observada nesses pacientes, indicam-se a drenagem do conteúdo gástrico por sonda e a utilização de enterocinéticos.

## CETOACIDOSE ALCOÓLICA

Cetoacidose alcoólica não é uma complicação exclusiva do paciente diabético, podendo ocorrer em portadores de desnutrição ou endocrinopatias, como doença de Addison, hipopituitarismo e hipertireoidismo, ou mesmo em pacientes sem qualquer outra patologia. Por tratar-se de uma complicação envolvendo o metabolismo glicídico, será discutida junto com as demais complicações. Quando não reconhecida e tratada a tempo, encerra um mau prognóstico com mortalidade elevada.

A ingestão de álcool etílico é o fator desencadeante. Adultos jovens não etilistas e crianças que tenham ingerido acidentalmente estão sob risco de desenvolvê-la, principalmente se houver atividade física intensa.

O acúmulo de álcool no organismo leva à depleção de  $\text{NAD}^+$  cuja disponibilidade é fundamental para o processo de gliconeogênese. Com o esgotamento das reservas de glicogênio

hepático, há queda da glicemia e da insulínea. O desarranjo metabólico se assemelha à cetoacidose diabética, se o paciente não estiver se alimentando, ocorrendo lipólise com produção de ácidos graxos e corpos cetônicos. A cetonemia e o acúmulo de ácido láctico causam acidemia grave. A hipoglicemia, se prolongada, resulta em dano neurológico irreversível.

Geralmente, há relato de alimentação inadequada por vários dias, seguida de libação alcoólica. O paciente se apresenta torporoso, com hálito característico, sudorese fria e taquipneia. Náuseas e vômitos são frequentes, eventualmente levando à broncoaspiração. As manifestações neurológicas decorrem da hipoglicemia, incluindo *deficit* motor focal, hiper-reflexia, convulsão ou coma.

O diagnóstico é estabelecido em bases clínicas e confirmado laboratorialmente, pela presença de hipoglicemia, acidemia e cetonúria.

O tratamento consiste da administração de glicose em *bolus* (50 a 100 ml de glicose a 50%), seguida de reidratação venosa com cristalóide contendo glicose. Como foi descrito anteriormente, deve-se administrar tiamina (100 mg IM ou IV) antes do *bolus* de glicose para profilaxia da encefalopatia de Wernicke.

## SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care, Vol. 40, Supplement 1, January 2017.*

2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2015.*
3. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics. 20<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
4. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine. 25<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*





# Cap. 4

OBESIDADE

# OBESIDADE

## INTRODUÇÃO

No Brasil, cerca de 40% da população adulta tem *sobrepeso*, sendo que 10% apresenta *obesidade*. Apesar desses índices serem bem inferiores à prevalência de sobrepeso/obesidade nos EUA (em torno de 66%), os dados demonstram que está havendo, desde o final da década de 1970, um aumento progressivo em nosso meio. Isso nos parece alarmante, já que a obesidade, como veremos, é um importante fator de risco para diversas patologias, como hipertensão arterial, *diabetes mellitus* tipo 2, dislipidemia, doença cardiovascular (incluindo IAM e AVE), apneia do sono, osteoartrose dos membros inferiores, entre outras. Não é de se estranhar que a mortalidade também aumenta nos pacientes obesos, sendo proporcional ao grau de obesidade.

### 1- Diagnóstico e Classificação

Atualmente, o diagnóstico é dado por um cálculo simples: o IMC (Índice de Massa Corporal):

$$\text{IMC} = \text{Peso(kg)} / [\text{Altura(m)}]^2$$

Por exemplo, uma pessoa que pesa 90 kg e mede 1,68 m, tem um  $\text{IMC} = 90 / (1,68)^2 = 31 \text{ kg/m}^2$ .

Obesidade é definida por um  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , sendo classificada da seguinte forma (Tabela 1):

Tab. 1

#### Classificação da obesidade segundo o Índice de Massa Corpórea (IMC) e o risco de doença – OMS

IMC	Classificação	Grau de Obesidade	Risco de Doença
< 18,5	Baixo peso (magreza)	0	Elevado
18,5-24,9	Normal	0	Normal
25,0-29,9	Sobrepeso	0	Pouco elevado
30,0-34,9	Obesidade	I	Elevado
35,0-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
$\geq 40,0$	Obesidade grave	III	Extremamente elevado

Existe um grupo de pacientes que ainda não está na faixa da obesidade, mas encontra-se acima do peso normal. Estes pacientes têm o que se chama de **sobrepeso**, definido por um  $\text{IMC} = 25\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$ .

O risco de problemas de saúde relacionados à obesidade começa a se elevar a partir de um IMC de  $25 \text{ kg/m}^2$  (sobrepeso). Esta categoria é considerada “médio risco”, quando comparada ao chamado “peso ideal” ( $\text{IMC} = 18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$ ), desde que o aumento de peso seja secun-

dário a um excesso verdadeiro de gordura (alguns pacientes classificados sobrepeso têm na realidade um aumento da massa magra, por exemplo: homens extremamente musculosos)... Acima de  $30 \text{ kg/m}^2$  (obesidade), o risco de complicações começa a aumentar em progressão geométrica! A obesidade leve (grau I) já é considerada “alto risco”, enquanto as obesidades graus II e III são consideradas “muito alto risco” e “extremo alto risco”, respectivamente.



Outra questão que vem recebendo destaque nos últimos anos é o modo como a gordura corporal se distribui no corpo. Uma forma objetiva de avaliar essa distribuição é através da medição do **Perímetro da Cintura (PC)** e da **Relação Cintura-Quadril (RCQ)**. Segundo a OMS, em pacientes caucasianos, um perímetro de cintura  $\geq 94 \text{ cm}$  no homem (ou RCQ maior que 0,9), ou  $\geq 80 \text{ cm}$  na mulher (ou RCQ maior que 0,85) acarreta maior risco de complicações metabólicas, principalmente hipertensão arterial. Fontes mais antigas (como o *National Cholesterol Education Program ATP III*) referem como ponto de corte um PC  $\geq 102 \text{ cm}$  em homens e  $\geq 88 \text{ cm}$  em mulheres, porém recentes revisões brasileiras (Diretrizes Brasileiras de Obesidade) sugerem que os valores da OMS são válidos em nosso meio. Outros autores ainda propõem variações no ponto de corte do PC em função da etnia do indivíduo... Asiáticos, por exemplo, teriam aumento no risco de complicações metabólicas a partir de valores ainda mais baixos de PC ( $\geq 90 \text{ cm}$  em homens e  $\geq 80 \text{ cm}$  em mulheres)... Seja como for, o grande vilão da história parece ser a gordura visceral, que se relaciona fortemente com aumento no risco cardiovascular!

Em crianças, a obesidade é definida por um IMC maior que o percentil 95 para sexo e idade.

Nos pacientes com **mais de 60 anos de idade**, devido à progressiva perda de massa muscular (sarcopenia), que se acompanha de

um aumento proporcional no tecido adiposo, considera-se como normal um *IMC na faixa*  $> 22$  e  $< 27$ .

### SAIBA MAIS...

A utilização do IMC para o diagnóstico da obesidade apresenta algumas limitações: (1) O IMC não distingue massa gordurosa de massa magra; (2) O IMC não reflete a distribuição da gordura corporal; (3) O IMC pode subestimar a presença de gordura visceral intra-abdominal, que é um fator de risco para a doença cardiovascular; e (4) O IMC não reflete necessariamente o mesmo grau de gordura em diferentes populações, particularmente por causa das diferentes proporções corporais.

Existem, atualmente, diversas formas de avaliar a massa gordurosa corporal e sua distribuição, como: bioimpedância, ultrassonografia, TC, RNM, absorciometria com raios X de dupla energia (DEXA) e espectrometria por raios infravermelhos. Na prática, todavia, tais exames não são feitos de rotina com este intuito, pois, na maioria das vezes, não se mostram necessários.

## 2- Patogênese e Etiologia

A etiologia da obesidade é complexa e multifatorial, resultando da interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais. Em 95-99% das vezes, a patogênese exata não é conhecida (“obesidade primária”) e, nos 1-5% restantes, uma causa pode ser estabelecida (“obesidade secundária”). Nestes últimos, a correção da causa base pode reverter a obesidade... Entre as causas de obesidade secundária, podemos citar (**Tabela 2**):

Tab. 2

### Causas de obesidade secundária

- Síndrome de Cushing.
- Hipotireoidismo.
- Insulinoma.
- Síndrome dos ovários policísticos.
- Doença hipotalâmica.
- Síndrome de Prader-Willi.
- Síndrome de Bardet-Biedl.
- Cirurgia hipotalâmica.
- Distúrbios psiquiátricos:
  - Depressão;
  - Síndromes compulsivas (ex.: bulimia).
- Uso de medicações:
  - Anticoncepcionais orais\*.
  - Corticosteroides.
  - Betabloqueadores.
  - Antidiabéticos (sulfonilureias, insulina, glitazonas).
  - Antidepressivos: tricíclicos e paroxetina.
  - Neurolépticos (olanzapina, clozapina, clorpromazina).
  - Anticonvulsivantes (valproato, gabapentina, carbamazepina).
  - Sais de lítio.
  - Inibidores da protease.

\*Particularmente nas doses antigas (mais elevadas), agora em desuso.

Portanto, uma das funções do médico no atendimento ao paciente obeso é descobrir se, por acaso, uma das causas apontadas na **Tabela** anterior está presente, para que possa ser devidamente corrigida, se possível.

Os principais fatores de risco para obesidade primária são a **história familiar** (a obesidade é uma doença de forte componente genético, aliado ao ambiental), os **baixos níveis socioeconômicos** e o **sexo feminino**.

### E quanto à patogênese da obesidade primária?

Não existe uma teoria única e universalmente aceita para explicar a obesidade na maioria dos pacientes. Entretanto, existem alguns preceitos básicos...

Como sabemos, a verdadeira obesidade é provocada pelo acúmulo de tecido adiposo no corpo. Este tecido, composto pelos adipócitos, reveste as vísceras e está presente no subcutâneo. Todo excesso de “energia” absorvido pelo organismo é armazenado sob a forma de triglicerídeos nos adipócitos. Este é o ponto fundamental da obesidade: “o excesso de energia acumulada”...

Tudo parece simples e resolvido por uma mera fórmula matemática: para manter o peso normal do corpo (representado, neste caso, pela gordura corporal), a quantidade de quilocalorias consumida nos alimentos deve ser igual à quantidade gasta pelo metabolismo basal e pelas atividades diárias. Ou seja, ninguém se tornará obeso ou subnutrido se:

### Energia consumida = Energia gasta

Pensando de forma simplista, a obesidade ocorrerá quando o indivíduo consumir uma quantidade de quilocalorias nos alimentos acima da quantidade de quilocalorias gasta (“queimada”) pelo organismo. Apesar do modelo fazer sentido, sabe-se que todas essas variáveis se interrelacionam de formas diferentes em cada pessoa...

Por exemplo: o consumo de alimentos depende de centros hipotalâmicos que regulam o apetite (“fome”) e a saciedade, os quais são estimulados ou inibidos por atividade neural e por hormônios provenientes do tubo digestivo, pâncreas e do próprio tecido adiposo. Ainda não se conhecem bem os principais passos fisiológicos e patológicos deste processo, mas novas informações têm surgido constantemente...

Um hormônio denominado **leptina** é secretado pelos adipócitos em resposta à hiperalimentação e ao ganho de gordura corporal. A leptina inibe o apetite e ativa a saciedade, ao bloquear a liberação hipotalâmica do neuropeptídeo Y (“o maior estimulante central do apetite”) e ao mesmo tempo estimular a secreção do alfa-MSH (um promotor de saciedade), derivado da POMC (pró-opiomelanocortina). Durante certo tempo, os estudiosos acharam que a obesidade primária pudesse ser causada pela deficiência de leptina ou pela resistência central à

leptina, até que esta teoria foi abandonada, pois quase todos os obesos possuem níveis altos de leptina, e não há sinais bioquímicos de resistência central a este hormônio. Na verdade, a leptina é um marcador da obesidade: quanto mais obeso o paciente, maior é o nível plasmático de leptina. A leptina é importante fisiologicamente para evitar a desnutrição: quando o indivíduo se alimenta pouco e perde peso, há um bloqueio fisiológico de sua produção pelos adipócitos, estimulando o apetite e fazendo a pessoa ingerir mais alimentos...

Assim como a leptina, diversas outras substâncias ou respostas neurais influem sobre o hipotálamo, regulando a relação apetite-saciedade. Umas são liberadas periféricamente (tal como a leptina), e outras, no próprio sistema nervoso central. Umas são **anorexígenas** (inibem o apetite ou estimulam a saciedade) e outras são **orexígenas** (aumentam o apetite e inibem a saciedade). Após uma refeição, a resposta vagal e diversos hormônios liberados (colecistoquinina, peptídeo YY, peptídeo glucagon-like tipo 1 etc.) inibem a vontade de comer, mas existe um hormônio, chamado **grelina**, liberado pelo estômago e duodeno, que tem o efeito contrário: aumenta o apetite. Este princípio explica em parte o efeito de uma das diversas cirurgias bariátricas, que ao modificarem a configuração do trato gastrointestinal reduzem a secreção de grelina (ver adiante)... No sistema nervoso central, destacamos como orexígenos o **neuropeptídeo Y** (principal) e como anorexígenos a **serotonina**, a **noradrenalina**, o alfa-MSH, o CRH, o TRH e o fator de transcrição regulado pela cocaína e anfetamina.

Agora vamos falar sobre o gasto energético diário... Cerca de **70%** do gasto energético é dado pela Taxa Metabólica Basal (TMB), definida com o paciente deitado, acordado e em jejum (após uma noite de sono). Ela varia muito entre as pessoas, sendo encontrada numa faixa entre **1.200-3.000 kcal/dia**. A TMB é proporcional ao peso magro do indivíduo e é menor nas mulheres. Cerca de **10%** de nosso gasto energético ocorre após uma refeição, pela termogênese dos alimentos. Os **20%** restantes dependem das nossas atividades físicas, uma porção inexistente nos indivíduos sedentários. É fato sabido que o sedentarismo aumenta o risco de obesidade, inclusive entre as crianças. Há estudos mostrando, por exemplo, que o risco é proporcional ao número de horas diárias assistindo televisão...

Dois conceitos básicos sobre o gasto energético diário são importantes no tratamento da obesidade: (1) **quando um obeso perde peso, automaticamente há uma redução da taxa metabólica basal, numa tentativa de fazê-lo voltar a seu peso anterior;** (2) **a taxa metabólica basal nunca cai abaixo de 1.200 kcal/dia, o que significa que não há necessidade de uma dieta que ofereça menos do que 1.200 kcal/dia para tratar a obesidade.**

## COMPLICAÇÕES DA OBESIDADE

Não há dúvida quanto ao mal que a obesidade faz à saúde, tanto física quanto mental. A obesidade é um fator de risco independente para uma sobrevida abreviada, ao aumentar a chance da ocorrência de diversas patologias. Quanto maior o grau de obesidade, maior o risco; este sobe em progressão geométrica, sendo extremo na obesidade mórbida. Indivíduos com sobrepeso e aumento do perímetro da cintura ou da relação cintura-quadril também apresentam um risco maior que o da população com peso ideal.

Na **Tabela 3**, listamos as principais complicações da obesidade:

**Tab. 3** Complicações da obesidade

- Hipertensão arterial.
- Resistência insulínica.
- *Diabetes mellitus* tipo 2.
- Dislipidemia:
  - Hipertrigliceridemia;
  - Redução do HDL;
  - Aumento das partículas pequenas e densas do LDL.
- Osteoartrose dos membros inferiores:
  - Joelho;
  - Quadril.
- Gota.
- Doença coronariana aterosclerótica.
- Insuficiência cardíaca congestiva.
- Fibrilação atrial.
- AVE isquêmico.
- Síndrome da apneia do sono.
- Asma brônquica.
- Doença do refluxo gastroesofágico.
- Litíase biliar.
- Nefrolitíase.
- Aumento do risco de certos cânceres:
  - Homem: próstata, estômago;
  - Mulher: mama, endométrio, ovário.
- Hipomenorreia, amenorreia.
- *Acantose nigricans*.
- Hirsutismo.
- Depressão.

Muitas dessas complicações também são fatores de risco diretos para eventos cardiovasculares, tais como hipertensão, resistência insulínica, diabetes e dislipidemia. O risco de morte ou morbidade em obesos é proporcional à idade e ao número de fatores de risco cardiovasculares associados e isso deve influir na tomada de decisão terapêutica (maior risco = maior agressividade da conduta).

**OBESIDADE X CÂNCER:** Recentes estudos mostraram que a chance de morrer de câncer aumenta sobremaneira nos indivíduos obesos, e que o sobrepeso e a obesidade são responsáveis por 14% das mortes por câncer em homens e 20% nas mulheres. Tanto em homens quanto em mulheres, um IMC elevado se associa com maiores taxas de mortalidade de câncer por: (1) esôfago; (2) cólon e reto; (3) fígado;

(4) vesícula biliar; (5) pâncreas; (6) rim; (7) linfoma não Hodgkin; e (8) mieloma múltiplo... Além disso, alguns tumores relacionados à obesidade têm um risco aumentado na dependência do sexo do paciente: HOMENS = estômago e próstata; MULHERES = mama, endométrio, colo uterino e ovário. A obesidade também se relaciona à ingestão de dietas ricas em gorduras e calorias, o que representa outro fator associado ao câncer. Por isso, é difícil distinguir o quanto do risco aumentado para câncer se deve à obesidade *per se*, ou aos fatores dietéticos.

## TRATAMENTO

O principal objetivo da terapia antiobesidade é a redução global de risco, que deve ser considerada mais importante do que a estética! Diversos trabalhos mostraram que reduzir peso em obesos diminui consideravelmente o risco de todas as complicações listadas anteriormente!!! É claro que a melhora estética (um critério subjetivo) é importante, pois aumenta a autoestima e reduz o efeito estigmatizante da doença...

Vejamos os pontos terapêuticos essenciais. Em primeiro lugar, o médico deve orientar o paciente quanto aos objetivos reais do tratamento: o “peso dos sonhos” é muito difícil de ser atingido e não deve ser o objetivo central da abordagem.

Muitos obesos procuram o médico para perder bastante peso em pouco tempo e com pouco esforço, confiando no efeito de um “remédio mágico”. Alguns viram um remédio na televisão, ou fulano e beltrano tomaram uma fórmula e emagreceram... A “má notícia” é que este remédio não existe... As fórmulas para emagrecimento são um perigo, pois geralmente contêm substâncias do grupo das anfetaminas, diuréticos e/ou hormônio tireoidiano. Arritmias cardíacas (ex.: *flutter* e fibrilação atrial), insônia, cefaleia e síndrome coronariana aguda são efeitos adversos conhecidos dessas fórmulas.

Em resumo, os objetivos do tratamento da obesidade são: (1) reduzir o peso do paciente, em pelo menos **5-10%** do peso anterior, num período de seis meses; (2) reduzir o peso numa taxa de **0,5-1,0 kg por semana**; (3) manter o peso após a perda, de preferência indefinidamente. Os dois primeiros objetivos são fáceis de ser alcançados, mas o terceiro é o mais difícil, pois exige uma grande disciplina e, na verdade, uma mudança completa nos hábitos de vida e até no modo de pensar do paciente.

Para dar certo, a terapia tem que ser multidisciplinar! Deve sempre incluir:

- 1- Dieta hipocalórica;
- 2- Exercícios físicos regulares;
- 3- Terapia comportamental.

A terapia medicamentosa e a cirurgia bariátrica têm as suas indicações, de acordo com *guidelines* e consensos, conforme veremos adiante.

Há indícios científicos que, se o paciente mantiver o peso durante **2-3 anos**, sua tendência a engordar de novo torna-se cada vez menor, provavelmente por uma “reestruturação” de seu controle metabólico.

### 1- Dieta para o Obeso

A base da dieta para os obesos é a redução do total de quilocalorias ingeridas por dia (**dieta hipocalórica**), visando provocar um balanço negativo calórico de aproximadamente 500-1.000 kcal/dia, o que gera a perda de 0,5-1 kg/semana. Para isso, uma dieta contendo **1.000-1.500 kcal/dia para mulheres** e **1.200-1.800 kcal/dia para homens** é suficiente. Dietas com restrição calórica mais acentuada reduzem mais rapidamente o peso, porém aumentam a chance de ganhar peso num futuro próximo, retornando ao valor pré-dieta (ver adiante). A chamada “dieta de muito baixa caloria” (400-800 kcal/dia) é restrita a casos selecionados, como no preparo para cirurgias que não podem ser adiadas... Esta dieta possui riscos de arritmia cardíaca e *deficit* nutricional, devendo ser feita em regime de internação hospitalar, sob rigorosa supervisão médica.

Para que o paciente tenha boa adesão à dieta, o segredo é a orientação: a **educação alimentar**. O paciente deve aprender sobre a quantidade calórica dos principais alimentos, discutindo com o médico ou o nutricionista qual é a dieta que melhor se enquadra no seu paladar e nos seus hábitos de vida. Pacientes com dificuldades de aderir à dieta podem ser encaminhados para um terapeuta comportamental especialista em obesidade. Regras básicas de educação alimentar são ensinadas, como disciplinar o horário das refeições, evitar pensamentos autodestrutivos, sentar à mesa para comer, concentrando-se nos alimentos, evitando distrações, como conversações e televisão, fazer compras no supermercado após ter se alimentado (para não escolher alimentos pela fome!), evitar “repetir o prato” e as sobremesas.

Uma grande controvérsia atual é sobre a qualidade dos alimentos que devem compor a dieta do obeso. Todos conhecem ou já ouviram falar na dieta do Dr. Atkins, chamada “**dieta de muito baixo carboidrato**”. Nesta dieta, o paciente se alimenta basicamente de produtos ricos em proteína e gordura (dando-se preferência pelas gorduras insaturadas e a carne de peixe, para não aumentar o risco de dislipidemia e coronariopatia) e come muito pouco carboidrato. Esta dieta se baseia no princípio do baixo estímulo à insulina e, portanto, à fome no período interprandial. Além disso, a baixa insulínica promove cetose, que, por sua vez, tem efeito natriurético e diurético, contribuindo para a perda de peso. A dieta do Dr. Atkins realmente provoca uma importante e acelerada



perda de peso em comparação com outras dietas, no entanto, possui inconvenientes: (1) incapacidade do paciente manter a dieta em longo prazo; (2) a maioria dos pacientes ganha peso e retorna ao peso pré-dieta no final de doze meses. Existem outras dietas que usam o mesmo princípio e são menos radicais. São chamadas “**dietas de baixo carboidrato**”. Nestas, utiliza-se o princípio do uso de alimentos de baixo índice glicêmico, isto é, carboidratos que aumentam pouco a glicemia pós-prandial (alimentos integrais, centeio, aveia, cevada, fibras), estimulando menos a liberação de insulina. Esses carboidratos aumentam lentamente a glicose, evitando queda abrupta da glicemia no período interprandial, o que estimularia a fome.

O outro lado da moeda é a “**dieta com baixa gordura**”, preconizada por alguns médicos e nutricionistas, alegando que os lipídios contêm uma alta densidade calórica (maior que a dos carboidratos e proteínas) e, portanto, uma pequena quantidade ingerida elevaria o total de calorias diárias sem causar saciedade (pois esta estaria relacionada à distensão gástrica).

### ***Enfim, qual é a melhor dieta para obesidade?***

Por enquanto, a resposta a esta pergunta é simples: DIETA HIPOCALÓRICA. Em relação à qualidade dos alimentos (dieta com baixo carboidrato *versus* dieta com baixa gordura), ainda não se sabe a melhor estratégia. Estudos randomizados compararam diversos tipos de dieta e mostraram que, após doze meses, os resultados foram semelhantes quanto à perda de peso, ao controle lipídico, glicídico e das complicações da obesidade. Do ponto de vista filosófico, a melhor dieta é aquela a que melhor o paciente se adapta...

## **2- Exercício Físico Regular**

É outra parte fundamental da terapia... Curiosamente, exercício físico sem dieta não exerce efeito significativo na perda ponderal! Quando associado à dieta hipocalórica, a principal função do exercício é **evitar o ganho de peso no futuro, ou seja, ele ajuda o paciente a manter o peso após a dieta**. Como o objetivo mais difícil de ser alcançado é manter o peso após a perda inicial, o exercício físico passa a ser um componente ESSENCIAL do tratamento, sendo este benefício amplamente comprovado!

Cada paciente deve ter um programa de exercícios regulares prescritos de acordo com suas aptidões e limitações. De uma forma geral, o exercício deve ser aeróbico e realizado por pelo menos 150min/semana (atividade moderada), ou 75min/semana (atividade vigorosa), de preferência dividido em várias ocasiões e com duração mínima de pelo menos 10min por sessão.

## **3- Terapia Medicamentosa**

A terapia medicamentosa antiobesidade é um método *adjuvante* de tratamento! A base terapêutica é sempre dieta + exercício físico! Se-

gundo a ABESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica), os critérios aceitos para o tratamento farmacológico da obesidade são:

- **IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>;**
- **IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup> (no caso da liraglutida) na presença de comorbidades;**
- **Falha em perder peso com o tratamento não farmacológico (a história prévia de falência com dieta hipocalórica já é suficiente).**

No Brasil, dispomos de três medicamentos aprovados para o tratamento da obesidade: **sibutramina, orlistate e liraglutida**. *Amfepramona, manzidol e femproporex* foram retirados do mercado pela ANVISA em 2011.

### **Sibutramina**

É um inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina no SNC. O aumento dessas substâncias no SNC tem efeito sacietógeno. A redução média do peso é de 7% e os estudos mostraram ser superior ao placebo após seis meses de tratamento. Sua suspensão acarreta novo ganho de peso e, por isso, a droga deve ser mantida por pelo menos 1-2 anos. Os pacientes que não responderam dentro dos primeiros dois meses devem ter o medicamento suspenso, pois o mesmo não terá eficácia.

A dose inicial é de 10 mg e a máxima de 15 mg. O tratamento com sibutramina leva a uma pequena elevação, proporcional à dose, de 3-5 mmHg na pressão arterial diastólica, e de 2 a 4 bpm na FC. Os efeitos adversos mais comuns são: cefaleia, boca seca, constipação, insônia, rinite e faringite. A droga está contraindicada nas seguintes situações: hipersensibilidade à sibutramina, anorexia nervosa, bulimia nervosa, hipertensão não controlada, AVE, doença arterial coronariana, arritmia, ICC e durante tratamento com inibidores da MAO. A sibutramina deve ser utilizada com cuidado em paciente com IRC leve-moderada (nos casos graves deve ser evitada), disfunção hepática, doenças psiquiátricas, glaucoma, epilepsia, coagulopatias, colelitíase e síndrome de Tourette.

Recentemente, o estudo SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*) encontrou aumento no risco cardiovascular com a sibutramina. Tal estudo mostrou que 11,4% dos pacientes com fatores de risco que utilizaram a sibutramina desenvolveram algum evento cardiovascular, em comparação com 10% dos que tomaram placebo. Ao contrário da Europa e dos EUA, no Brasil a droga continua a ser vendida... Entretanto, foi recomendado que **não se utilize a sibutramina em pacientes com doença cardiovascular (incluindo diabéticos com pelo menos mais um fator de risco)**. A ANVISA mudou a classificação da sibutramina de C1 (“outras substâncias sujeitas a controle especial”) para B2 (“psicotrópico anorexígeno”) e, agora, para a dispensação do medicamento, tanto o médico quanto

o paciente precisam assinar um termo de responsabilidade com cópia retida na farmácia, sendo permitida a venda de no máximo 60 cápsulas por receita...

### Orlistate

O orlistate é um potente inibidor das lipases pancreáticas, enzimas que catalisam a quebra dos triglicérides em ácidos graxos livres e monoglicerídes. Ao se ligar de maneira irreversível ao sítio ativo da lipase, o orlistate faz com que cerca de um terço dos triglicérides ingeridos permaneça não digerido e, portanto, não absorvido. A droga já mostrou ser eficaz na redução do peso, melhora do perfil lipídico (independente da perda de peso), melhora da glicemia de jejum e diminuição na incidência de diabetes.

A dose recomendada é de 120 mg antes das três principais refeições (360 mg/dia) e os principais efeitos adversos são decorrentes do seu mecanismo de ação: diarreia, esteatorreia, flatos com descarga, desconforto abdominal e até urgência fecal.

**Uma grande preocupação com o orlistate é a possibilidade de má absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), principalmente em usuários de cumarínicos, onde a baixa da vit. K poderia levar ao alargamento do INR... Estudos mostram que com até dois anos de uso não há redução significativa dessas vitaminas, porém, após quatro anos a chance de hipovitaminose aumenta. Logo, pessoas que mantêm o uso de orlistate por muito tempo devem monitorar essas vitaminas e repô-las**

**conforme a necessidade! O orlistate pode ser associado à sibutramina (mecanismos de ação diferentes), trazendo benefícios adicionais para o paciente (ex.: redução da esteatose hepática).**

### Liraglutida (3 mg)

A liraglutida é um análogo do GLP-1 (incretina endógena) que em doses elevadas exerce o efeito adicional de bloquear a liberação de **neuropeptídeo Y** nos centros hipotalâmicos, favorecendo a perda de peso. É importante ressaltar que ela é a única droga indicada somente quando se tem **IMC  $\geq$  27 kg/m<sup>2</sup>, na presença de comorbidades...** Lembre-se que o neuropeptídeo Y é um dos principais *orexígenos* centrais (substâncias que aumentam o apetite)... A dose que promove este efeito é 3 mg, via subcutânea, 1x/dia, o que é superior à dose habitualmente empregada no tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2, que vai até 1,8 mg...

A liraglutida pode ser ministrada ao paciente obeso independentemente da existência ou não de DM tipo 2, pois, como todos os incretinomiméticos, não acarreta hipoglicemia! A perda de peso é superior ao observado com orlistate, e pacientes não diabéticos têm diminuição do risco de diabetes no futuro. Quando o paciente já era previamente diabético, o uso da dose de 3 mg NÃO é superior que a dose de 1,8 mg em relação ao controle glicêmico... Outra vantagem demonstrada na literatura foi que a liraglutida em dose alta ajuda a reverter a apneia obstrutiva do sono relacionada à obesidade.

### SAIBA MAIS...

Várias outras medicações também conseguem produzir perda de peso, apesar de não serem aprovadas pelas agências reguladoras para tal fim...

É o chamado “uso *off-label*” que, quando esgotadas as possibilidades de usar as terapias aprovadas, NÃO consiste em infração ética ou má prática médica, conforme a própria ANVISA reconhece (desde que o paciente seja devidamente informado a esse respeito).

As drogas *off-label* mais usadas são: **topiramato**, associação de **bupropiona com naltrexona**, e o **dimesilato de lisdexanfetamina**.

O **topiramato** é uma droga antiepiléptica que também pode ser empregada na profilaxia da enxaqueca. Vários estudos mostraram perda de peso significativa com seu uso, podendo ser feita uma associação com a sibutramina. Diversos efeitos colaterais são esperados (parestésias, *deficit* de memória e concentração), sendo a medicação teratogênica (logo, contraindicada na gestação).

A **bupropiona** é um antidepressivo (usado no tratamento do tabagismo) e o **naltrexone** é um antagonista de receptor opioide. Isoladamente, cada droga mostra pequeno efeito de perda ponderal, mas em associação ambas mostram efeito sinérgico, principalmente quando são utilizadas formulações de liberação lenta (bupropiona SR 90 mg + naltrexone SR 8 mg, titulando-se a dose até 2 comprimidos 2x ao dia).

A **lisdexanfetamina** é uma pró-droga, sendo convertida no organismo a dextroanfetamina. Foi liberada para o tratamento do transtorno de compulsão alimentar periódica na dose de 50-70 mg, reduzindo os episódios de libação alimentar e promovendo perda de peso. Só é vendida com receita “amarela” (receita “A”, a mesma exigida para todas as substâncias entorpecentes, como a morfina).

Recomenda-se que o uso de medicamentos *off-label* para tratamento da obesidade ou sobrepeso com alto risco seja feito apenas por especialistas ou profissionais com grande experiência no assunto. O uso de fórmulas para emagrecer (que misturam diversos componentes como anfetamínicos, hormônio tireoideano, diuréticos e ansiolíticos) é considerado antiético e prejudicial.

Seus principais efeitos colaterais decorrem da *lentificação do esvaziamento gástrico*: náuseas e vômitos, geralmente leves e transitórios, sem levar à suspensão do tratamento. Questiona-se se os incretinomiméticos (incluindo a liraglutida) não aumentariam o risco de toxicidade pancreática, de modo a causar mais câncer de pâncreas e/ou pancreatite. Até o momento, porém, não há nenhuma evidência definitiva de que isso de fato aconteça! De forma análoga, apesar de uma associação com carcinoma medular da tireoide em cobaias, não há indícios de que isso aconteça em humanos...

#### 4. Cirurgia Bariátrica

Grandes avanços ocorreram no campo da cirurgia bariátrica (cirurgia antiobesidade), inclusive com o treinamento dos cirurgiões no método laparoscópico. As cirurgias bariátricas mais utilizadas nos EUA e em nosso meio são a **banda gástrica ajustável** e a **gastroenteroanastomose em Y de Roux** (*cirurgia de Capella*). Ambas têm sido realizadas pela via laparoscópica!

As cirurgias bariátricas agem de duas formas para promover a redução de peso. A primeira é a restrição da acomodação gástrica, por redução do estômago (com isso, o paciente tem saciedade precoce com os alimentos sólidos) – componente “restritivo”; a segunda é a redução da absorção intestinal de nutrientes – componente “disabsortivo”.

O Conselho Federal de Medicina (CFM), através da **resolução CFM 2.131/2015**, publicada em 2016, modificou os critérios para a realização de cirurgia bariátrica vigentes desde 2010 em nosso país. A principal mudança é que agora 21 doenças foram elencadas como “comorbidades” que, num paciente com  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ , podem indicar a realização do procedimento, respeitados outros quesitos igualmente imprescindíveis (ver adiante).

- As atuais indicações de cirurgia bariátrica PARA PACIENTES COM > 18 ANOS DE IDADE são:

- $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ;

- $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$  + presença de pelo menos uma das 21 comorbidades listadas na **Tabela 4**;
- Falha no tratamento clínico após 2 anos;
- Obesidade grave instalada há mais de 5 anos.

- Pacientes com IDADE ENTRE 16-18 ANOS também podem ser operados, desde que:

- (1) Haja um PEDIATRA na equipe multiprofissional que acompanhe o paciente;
- (2) As cartilagens de crescimento nas epífises dos punhos já tenham se consolidado.

- Para pacientes com IDADE INFERIOR A 16 ANOS a cirurgia bariátrica só será permitida em caráter experimental, dentro dos protocolos da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/Conep).

- Pacientes com MAIS DE 65 ANOS DE IDADE podem ser submetidos ao procedimento desde que sejam respeitadas as indicações já descritas para o paciente adulto e, é claro, após cuidadosa avaliação da relação risco-benefício. O risco de uma cirurgia bariátrica em idosos é comparativamente muito maior que o de adultos mais jovens...

- Outro conceito importante enfatizado pela nova resolução: *doenças psiquiátricas como transtornos de humor grave, psicose em atividade e quadros demenciais* agora constituem PRECAUÇÕES para a realização de cirurgia bariátrica, e não mais “contraindicações absolutas”!

#### SAIBA MAIS...

A **síndrome de Prader-Willi** é considerada por muitos autores uma contraindicação à cirurgia bariátrica, já que o problema destes pacientes é uma hiperfagia de origem hipotalâmica, que não se resolverá com a cirurgia. Outra contraindicação clássica é a **síndrome de Cushing**, dado que o risco cirúrgico se torna extremamente alto nesta situação.

Tab. 4

#### Comorbidades que indicam cirurgia bariátrica no paciente com $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$

1. Diabetes mellitus.
2. Hipertensão arterial.
3. Apneia do sono.
4. Dislipidemia.
5. Doenças cardiovasculares (DAC, IAM, ICC, fibrilação atrial, AVC).
6. Cor pulmonale.
7. Síndrome da hipoventilação.
8. Asma grave não controlada.
9. Osteoartrose.
10. Hérnias discais.
11. DRGE com indicação cirúrgica.
12. Colecistopatia calculosa.
13. Pancreatites de repetição.
14. Esteatose hepática.
15. Incontinência urinária de esforço na mulher.
16. Infertilidade (homem e mulher).
17. Disfunção erétil.
18. Síndrome dos ovários policísticos.
19. Veias varicosas e hemorroidas.
20. Pseudotumor cerebral.
21. Estigmatização social e depressão.

Por fim, os únicos procedimentos bariátricos endossados pelo CFM são:

- Banda Gástrica Ajustável;
- Derivação Gastroduodenal em Y de Roux;
- Gastrectomia Vertical;
- Cirurgia de Scopinaro;
- “Switch Duodenal”.

Quaisquer outros procedimentos que não os anteriormente listados são considerados “experimentais” e não devem ser feitos de rotina.

A eficácia da cirurgia é medida em termos do percentual de redução do excesso de peso, que varia de 50-60% após 1-2 anos de acompanhamento. Vejamos agora os principais tipos de cirurgia e suas características...

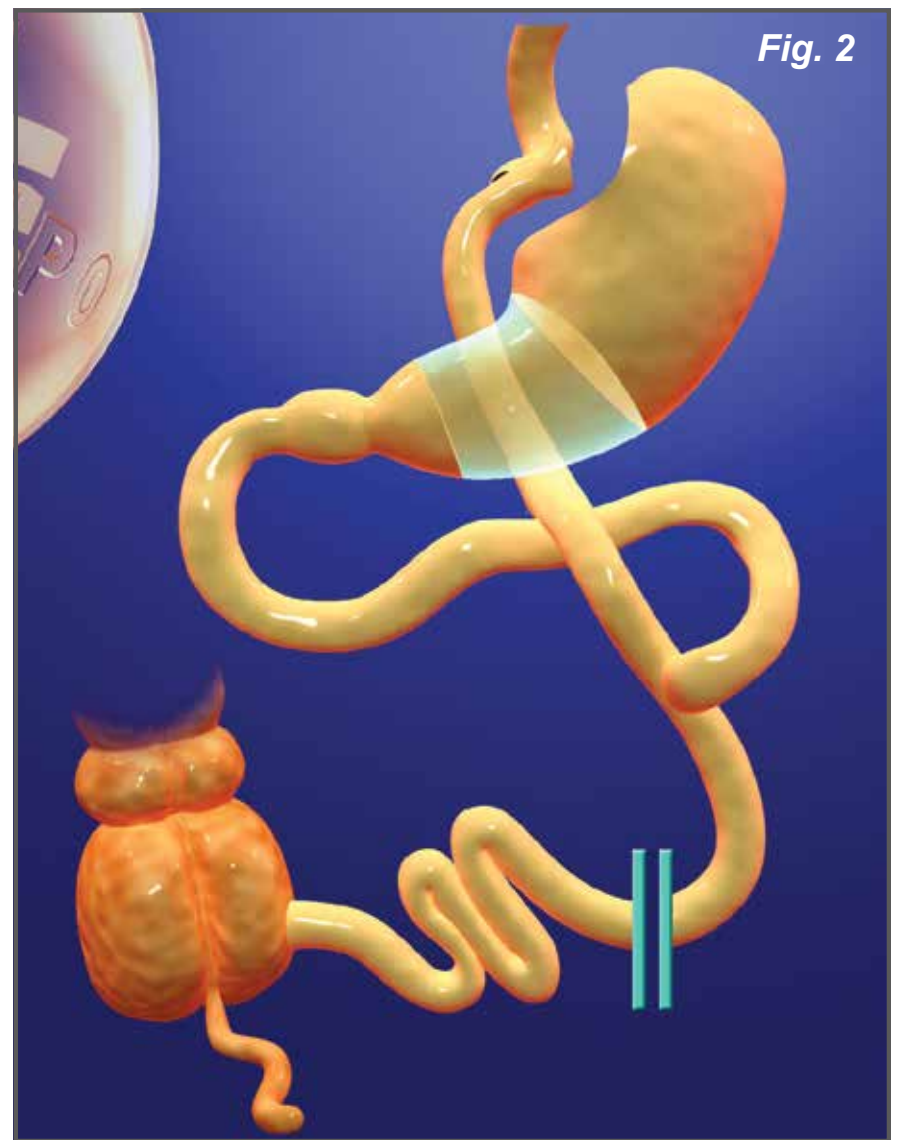
**Banda gástrica ajustável (FIGURA 1)**



Esta cirurgia é um procedimento restritivo puro, realizado por via laparoscópica, no qual se coloca um anel (“banda”) de silicone no estômago superior. Este anel é ligado a um dispositivo subcutâneo que pode ser facilmente acessado por uma agulha, para o ajuste do grau de constrição gástrica (injetando ou aspirando solução salina). Sua grande vantagem é o fato de a constrição gástrica ser ajustável. Por exemplo, se a mulher ficar grávida, a banda pode ser ajustada para uma constrição menor, permitindo um aporte calórico mais adequado para a gestação... A desvantagem é que o paciente pode voltar a engordar pela ingestão de líquidos de alto valor calórico (esta

possibilidade deve ser discutida previamente com o paciente). As complicações deste procedimento podem ser divididas em precoces e tardias... As complicações precoces são: obstrução estomacal aguda; infecção da banda; perfuração gástrica; hemorragia; broncopneumonia; esvaziamento gástrico retardado e tromboembolismo pulmonar (causa mais comum de mortalidade precoce). As complicações tardias são: erosão da banda; deslocamento do anel (gerando quadro semelhante à acalasia); esofagite etc. Aproximadamente 1/3 dos pacientes necessitam de revisão cirúrgica ou remoção da banda.

**Gastroenteroanastomose em Y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella) (FIGURA 2)**



A cirurgia de Fobi-Capella, também chamada de derivação gástrica (ou *by-pass*) em Y de Roux parece ser a cirurgia de maior eficácia, e por isso representa o método mais utilizado. Pode ser realizada por meio aberto ou por via laparoscópica. É um procedimento restritivo e disabsorativo (misto), pois reduz a câmara gástrica que recebe o alimento e deriva uma parte do fluxo intestinal. Vejamos a técnica... O cirurgião divide o estômago, ligando uma alça intestinal em Y de Roux no remanescente gástrico proximal de pequena capacidade (menos de 30 ml). O delgado é seccionado a cerca de 30-50 cm distal ao ângulo de Treitz. Acompanhando a figura, você compreende que o procedimento cria uma espécie de alça cega contendo grande parte do estômago, duodeno e início do jejuno.

Complicações da cirurgia da derivação gástrica em Y de Roux		
Complicações Perioperatórias	Complicações Pós-Operatórias Imediatas	Complicações Pós-Operatórias Tardias
Sangramentos (por lesão esplênica, por exemplo); lesões do trato gastrointestinal e acidentes com grampeador.	Infecção de ferida operatória; seromas do tecido adiposo; deiscência da sutura; peritonite e embolia pulmonar.	Hérnia incisional; colecistite calculosa; anemia ferropriva; má absorção de: ácido fólico, cálcio, vitaminas lipossolúveis, vitamina B12 e outras vitaminas do complexo B; síndrome de <i>dumping</i> ; estenose do estoma e úlceras marginais.

O alimento passa pelo pequeno remanescente gástrico e ganha diretamente a alça do delgado, mas só recebe as secreções digestivas 30-50 cm depois do ângulo de Treitz, quando então o processo de digestão e absorção tem início.

Esta cirurgia tem seu principal efeito na restrição gástrica, porém ganha mais dois importantes efeitos auxiliares. O primeiro é a discreta disabsorção de nutrientes pela perda funcional de parte do delgado. O segundo foi descoberto recentemente... É a redução da liberação do peptídeo **grelina** pela mucosa do estômago e duodeno (já que o alimento não passa mais por esses segmentos). Como vimos anteriormente, a grelina é uma substância orexígena, secreta no período pós-prandial.

Uma complicação clássica é a síndrome de *dumping*, que você já aprendeu no módulo de Gastroenterologia... Aproveite e faça uma revisão desse tema! A **Tabela** acima traz as principais complicações da cirurgia de Fobi-Capella...

A peritonite ocorre em 1 a 2% das cirurgias convencionais e em até 3% das cirurgias laparoscópicas. A embolia pulmonar ocorre também em 1 a 2% dos casos, sendo a principal causa de morte no pós-operatório imediato desta e de qualquer técnica de cirurgia bariátrica. As hérnias incisionais ocorrem em 10 a 20% dos casos e a colecistite calculosa em 3-30% dos casos.

As principais deficiências nutricionais que se desenvolvem em um paciente submetido à cirurgia bariátrica são: ferro, vitamina B12 e cálcio. Vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), tiamina (B1) e folato também podem ocorrer. O ferro é absorvido principalmente no duodeno (assim como o cálcio) e no jejuno proximal; o *by-pass* gástrico exclui essas áreas do trânsito intestinal! A deficiência de absorção da vitamina B12 é causada pelo retardo de mistura com o fator intrínseco. A vitamina B1 é absorvida principalmente na segunda porção do jejuno. Portanto, a carência desta vitamina pode ocorrer nos pacientes que não fazem suplementação. A deficiência dessa vitamina pode gerar: (1) *beri-beri*, caracterizado por neuropatia e acometimento cardíaco (cardiomegalia, ICC, taquicardia, edema periférico); (2) *encefalopatia de Wernicke*, caracterizada pela tríade – encefalopatia, disfunção oculomotora e ataxia de marcha; (3) *encefalopatia de Korsakoff*, que refere-se à síndrome amnésica crônica secundária à encefalopatia de Wernicke; e (4) *síndrome de Leigh*, uma encefalopatia subaguda necrosante que se manifesta por ataxia, disartria, distúrbios do movimento, arreflexia, atrofia e fraqueza muscular.

Os pacientes submetidos a essa cirurgia devem receber suplementação de: (1) polivita-

mínicos contendo tiamina (1,2 mg), vitamina K (90-120 mcg); biotina (30 mcg); zinco (8-11 mcg); folato (400 mcg); (2) cálcio, idealmente sob a forma de citrato de cálcio (1.200 a 2.000 mg/dia), já que o carbonato de cálcio não costuma ser bem absorvida após esta cirurgia; (3) vitamina D 400-800 unidades/dia; (4) ferro elementar (40 a 65 mg/dia para mulheres pré-menopausa e 18-27 mg/dia para os demais casos); e (5) vitamina B12 (350 a 500 mcg/dia VO; ou 1.000 mcg/sem IM; ou 3.000 mcg a cada seis meses IM; ou 500 mcg intranasal/semana).

## Outros procedimentos

**Gastrectomia em manga (sleeve gastrectomy):** é outra técnica puramente restritiva na qual se confecciona um tubo vertical através da retirada da grande curvatura do fundo gástrico. Essa ressecção é feita a partir de 7 cm do piloro até o ângulo de His, deixando um estômago com volume entre 150 e 200 ml (**FIGURA 3**). Existem evidências de que este procedimento também diminui os níveis de grelina. Outra grande vantagem desta cirurgia é a sua menor incidência de complicações e mortalidade. As suas principais complicações são: sangramento, estenose e fístulas.

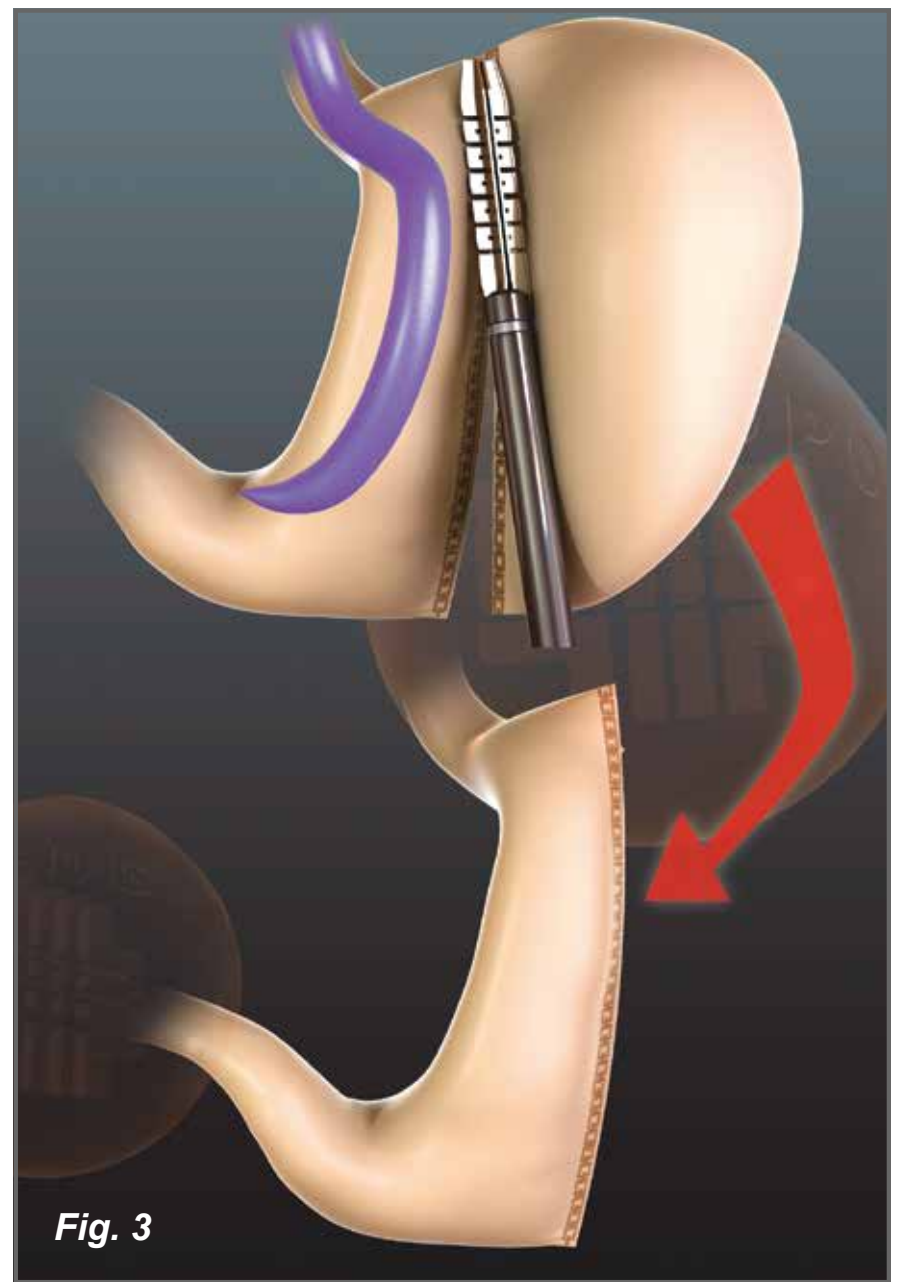
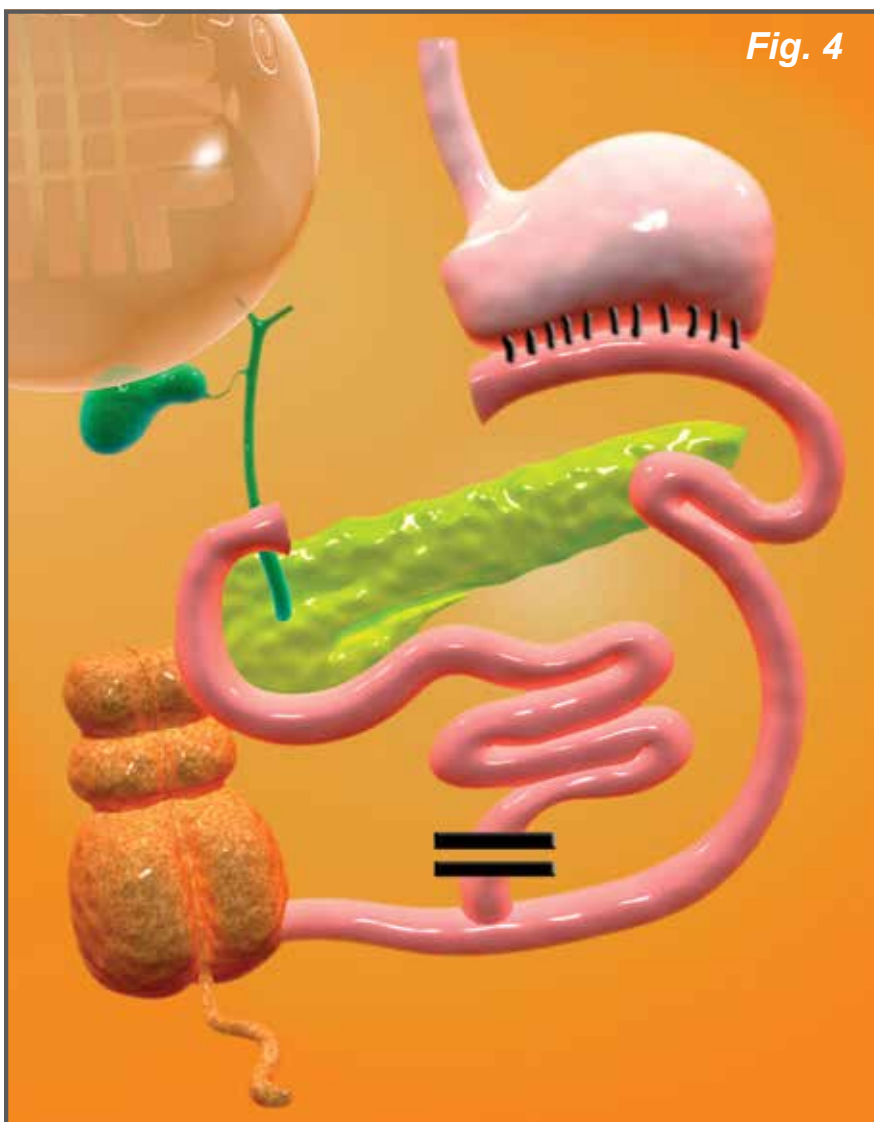
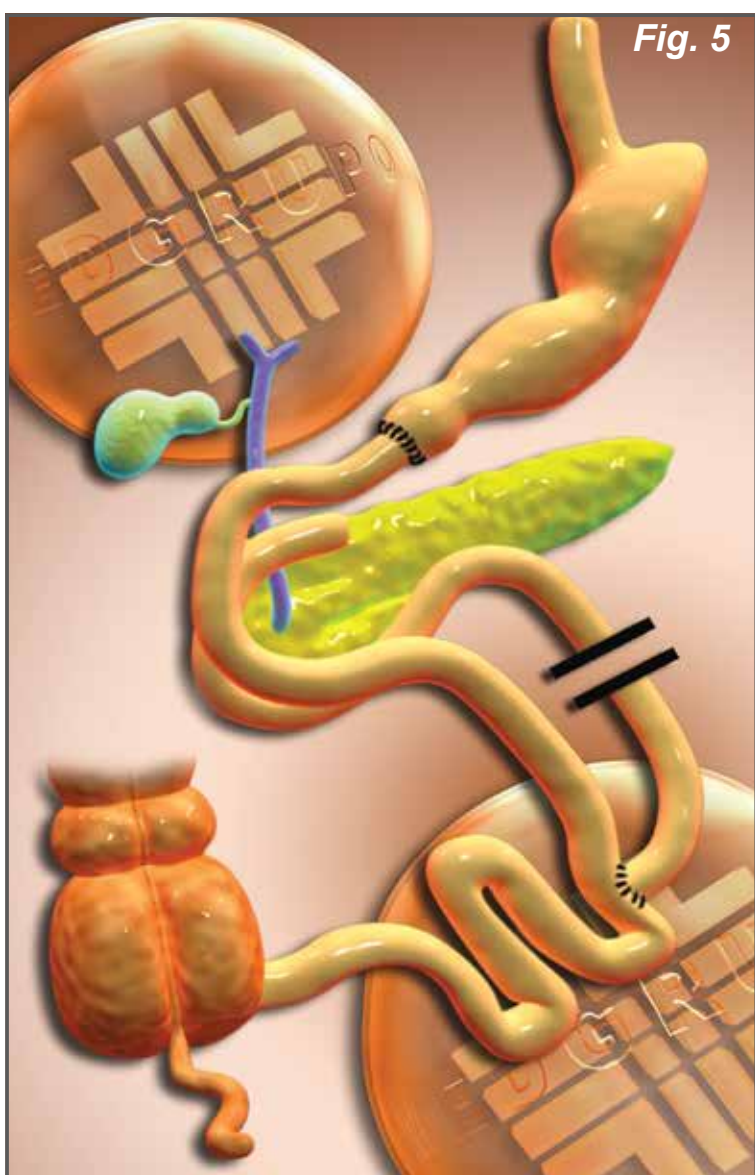


Fig. 3

**Derivação biliopancreática com gastrectomia distal (cirurgia de Scopinaro):** é uma cirurgia basicamente disabsortiva que consiste numa gastrectomia parcial + gastroileostomia com um longo segmento em Y de Roux levado até o remanescente gástrico (**FIGURA 4**). A principal complicação deste procedimento é a desnutrição proteica, que ocorre em quase 12% dos pacientes. *Deficits* nutricionais como os da cirurgia de Capella também ocorrem.



**Derivação biliopancreática com switch duodenal (cirurgia de Hess-Marceau):** na derivação biliopancreática com desvio duodenal (*duodenal switch*) é realizada uma gastrectomia vertical, criando um estômago de volume aproximado de 100 ml; o duodeno é dividido por meio de grampeamento 4 a 5 cm distal ao piloro; e o próximo passo é a divisão do intestino delgado em três segmentos – alça biliopancreática, alça alimentar e alça comum. Este procedimento, quando comparado à derivação biliopancreática sem *duodenal switch* (Scopinaro), apresenta menor incidência de úlcera estomacal e diarreia. (**FIGURA 5**).



**Balão intragástrico:** no Brasil, tem se usado muito a terapia endoscópica, introduzindo-se um balão intragástrico de restrição. O balão permanece na câmara gástrica, preenchido com solução salina. Os resultados preliminares dos estudos mostraram um alto índice de falha após um ano de colocação do balão. Sua principal indicação pelo CFM é a perda ponderal antes da cirurgia bariátrica em pacientes superobesos (IMC > 50). A ANVISA aceita como opção pacientes com IMC > 27...

#### SAIBA MAIS...

Devido aos resultados satisfatórios no controle dos distúrbios metabólicos associados à obesidade, vários procedimentos cirúrgicos vêm sendo estudados para o tratamento dos pacientes diabéticos tipo 2 com obesidade leve (IMC entre 30 e 35). É a chamada **CIRURGIA METABÓLICA**... Tais procedimentos cirúrgicos se baseiam no efeito incretínico (ver capítulo 1). Por exemplo, a transposição do intestino distal para uma posição mais proximal provocaria uma estimulação precoce de GLP-1, GIP e PYY. Este assunto permanece **CONTROVERSO**, pois os estudos tiveram resultados conflitantes e foram conduzidos com pequeno número de pacientes, com seguimento de curto a médio prazo apenas. Mais estudos são necessários... Alguns procedimentos propostos são: derivação duodenojejunal e gastrectomia vertical com anel + interposição ileal no jejuno.

#### SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. *Diretrizes brasileiras de obesidade 2016/ABESO – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. – 4ª ed. – São Paulo, SP.*
2. Brasil, Conselho Federal de Medicina. *Resolução CFM nº 2.131/2015.*
3. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.*
4. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
6. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
7. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica. 3ª ed. São Paulo: Roca, 2016.*

## Valor calórico dos alimentos mais consumidos

ALIMENTO	QUANTIDADE	CALORIAS
<b>Massas e Pizzas</b>		
Canelone de presunto e queijo à bolonhesa	2 unidades (150 g)	552
Capelete de carne	1 xícara de chá (100 g)	278
Capelete de frango	1 xícara de chá (100 g)	279
Espaguete comum cozido	1 prato (160 g)	233
Espaguete ao sugo	1 prato (160 g)	163
Lasanha	1 porção (100 g)	139
Macarrão à carbonara	1 prato (100 g)	362
Macarrão integral cozido	1 prato (160 g)	195
Macarrão cozido	1 xícara de chá (100 g)	154
Macarronada	1 prato	289
Nhoque s/ molho	1 prato (160 g)	227
Pizza alho e óleo	1 fatia (140 g)	276
Pizza de calabresa	1 fatia (140 g)	412
Pizza de catupiry com tomate	1 fatia (140 g)	324
Pizza de champignon c/ muçarela	1 fatia (140 g)	249
Pizza de escarola c/ muçarela	1 fatia (140 g)	246
Pizza de frango com catupiry	1 fatia (140 g)	305
Pizza de muçarela	1 fatia (140 g)	304
Pizza Margherita	1 fatia (140 g)	275
Pizza portuguesa	1 fatia (140 g)	396
Pizza quatro queijos	1 fatia (140 g)	432
<b>Pães</b>		
Baguete	1 fatia grossa	70
Bisnaguinha	1 unidade	45
Brioche	1 unidade	210
Broa de milho	1 unidade	150
Croissant	1 unidade (60 g)	247
Pão de batata-inglesa	1 unidade (30 g)	90
Pão de centeio integral	1 fatia	58
Pão francês	1 unidade (50 g)	135
Pão de forma tradicional	1 fatia	74
Pão de hambúrguer	1 unidade (100 g)	278
Pão de cachorro-quente	1 unidade (100 g)	286

ALIMENTO	QUANTIDADE	CALORIAS
Pão de queijo	1 unidade (20 g)	68
Pão integral de trigo	1 fatia (100 g)	261
Pão sírio integral	1 unidade (50 g)	147
<b>Sanduíches</b>		
Beirute	1 unidade	510
Cachorro-quente com maionese e molho vinagrete	1 unidade	624
Cachorro-quente com ketchup	1 unidade	314
Cachorro-quente com mostarda	1 unidade	330
Cachorro-quente com ketchup e mostarda	1 unidade	342
<i>Cheeseburger</i>	1 unidade	305
<i>Cheese</i> salada com maionese	1 unidade	738
Hambúrguer	1 unidade	296
Misto-quente	1 unidade	283
Sanduíche de linguiça	1 unidade	370
Sanduíche de peito de peru	1 unidade	220
Sanduíche de queijo quente	1 unidade	340
Sanduíche de salada de atum	1 unidade	417
<b>Ovos</b>		
Omelete	1 porção (100 g)	170
Ovo de codorna	1 unidade	33
Ovo de galinha cozido	1 unidade	78
Ovo de galinha frito	1 unidade	108
Ovo mexido	1 porção (100 g)	195
<b>Legumes, Verduras e Grãos</b>		
Abóbora	1 porção (100 g)	40
Agrião	1 porção (100 g)	28
Aipim frito	1 pires de chá (100 g)	353
Alface	2 folhas (20 g)	4
Amendoim	1 porção (100 g)	549
Arroz branco cozido	1 colher de sopa (25 g)	41
Arroz integral cozido	1 colher de sopa (20 g)	22
Aspargo cozido	2 talos (20 g)	4
Azeitona preta	1 unidade (3 g)	4
Azeitona verde	1 unidade (4 g)	5
Batata-doce assada	1 unidade (100 g)	143
Batata-doce frita	1 unidade (100 g)	383
Batata palha frita	1 porção (70 g)	220
Berinjela	1 unidade (250 g)	489

ALIMENTO	QUANTIDADE	CALORIAS
Beterraba	1 pequena (125 g)	55
Brócolis	1 pires de chá (80 g)	23
Cebola	1 unidade (70 g)	32
Cebola cozida	1 unidade (100 g)	54
Cenoura	1 unidade (100 g)	45
Cenoura cozida	1 unidade (100 g)	54
Couve-flor cozida	1 porção (100 g)	41
Ervilha em conserva	1 colher de sopa (20 g)	19
Escarola	2 folhas (20 g)	7
Espinafre	1 pires de chá (100 g)	38
Feijão-branco cozido	1 colher de sopa (20 g)	24
Feijão cozido e desidratado	1 colher de sopa (20 g)	78
Feijão-preto cozido	1 colher de sopa (20 g)	14
Mandioca frita	1 pires de chá (100 g)	352
Palmito cru	1 pires de chá (100 g)	26
Palmito em conserva	1 unidade (100 g)	22
Pepino cru com casca	1 unidade (150 g)	21
Pepino cru sem casca	1 unidade (150 g)	5
Repolho	1 porção (100 g)	33
Repolho cozido	1 porção (100 g)	13
Tomate cozido	1 unidade (100 g)	18
Tomate maduro	1 unidade (100 g)	20
Vagem cozida	1 porção (100 g)	52
<b>Embutidos</b>		
Apresentado	1 fatia (15 g)	22
Blanquet de peru	1 fatia (10 g)	13
Copa fatiada maturada	1 fatia (6 g)	22
Linguiça calabresa	1 porção (100 g)	300
Linguiça de frango	1 porção (100 g)	166
Linguiça de peru defumada	1 porção (100 g)	148
Linguiça toscana	1 porção (100 g)	255
Lombo canadense	1 fatia (15 g)	21
Lombo defumado	1 fatia (15 g)	29
Morcela	1 porção (100 g)	258
Mortadela	1 fatia fina (15 g)	41
Mortadela de frango	1 fatia fina (15 g)	20

ALIMENTO	QUANTIDADE	CALORIAS
Paio	1 unidade (100 g)	314
Peito de peru defumado	1 fatia (15 g)	14
Presunto cozido	1 fatia (15 g)	18
Presunto cru	1 fatia (15 g)	54
Salame italiano	1 fatia pequena (2,5 g)	10
Salaminho	1 fatia pequena (2,5 g)	10
Salsinha	1 unidade (40 g)	120
Salsicha light de chester	1 unidade (40 g)	64
Salsicha <i>hot dog</i>	1 unidade (50 g)	115
Salsichão	1 fatia (10 g)	30
<b>Carnes</b>		
Alcatra assada	2 fatias (150 g)	301
Alcatra frita	2 fatias (100 g)	235
Almôndega caseira de carne	1 unidade (30 g)	61
Almôndega de frango	1 unidade (25 g)	54
Almôndega de peru	1 unidade (25 g)	46
Antecoxa de frango assada	2 unidades (100 g)	109
Baby beef	1 unidade (100 g)	120
Bacon fatiado	1 fatia (10 g)	54
Bacon frito	2 cubos (30 g)	198
Bisteca de porco	1 unidade (100 g)	337
Costeleta de porco	2 unidades (100 g)	483
Coxa de frango	1 unidade (100 g)	144
Coxa de frango assada c/pele	1 unidade (100 g)	110
Coxa de frango assada s/pele	1 unidade (100 g)	98
Coxa de frango cozida	1 unidade (100 g)	120
Cupim	2 fatias (150 g)	375
Fígado de boi frito	1 fatia (100 g)	210
Fígado de galinha	1 colher de sopa (25 g)	35
Filé de frango	2 filés (100 g)	101
Filé mignon	1 fatia (100 g)	140
Hambúrguer bovina	1 unidade (56 g)	116
Hambúrguer de calabresa	1 unidade (56 g)	149
Hambúrguer de chester	1 unidade (56 g)	105
Hambúrguer de frango	1 unidade (96 g)	179
Lagarto de boi assado	3 fatias (100 g)	170
Leitão	2 pedaços (170 g)	308



ALIMENTO	QUANTIDADE	CALORIAS
Língua de boi cozida	2 pedaços (100 g)	287
Lombo assado	1 fatia (100 g)	272
Maminha	1 fatia (100 g)	141
Miolo de coxão mole	1 filé (100 g)	120
Moela de galinha	1 pires (100 g)	78
Músculo cozido	3 pedaços (100 g)	180
Patinho de boi assado	3 fatias (100 g)	200
Peito de frango s/pele	1 filé (100 g)	100
Pernil de porco assado	1 fatias (100 g)	196
Peru	2 filés (100 g)	155
Picanha	1 fatia (100 g)	287
Rã	1 unidade (200 g)	128
Rabo de porco salgado	3 unidades (100 g)	426
Rosbife	1 fatia (50 g)	83
Tender	4 fatias (100 g)	210
<b>Pratos caseiros</b>		
Arroz com feijão	2 colheres de sopa (40 g)	75
Arroz de carreteiro	1 colher de sopa (20 g)	56
Bife à parmegiana	1 bife	485
Carne de panela	1 bife (100 g)	230
Creme de milho c/ leite e maizena	1 colher de sopa (20 g)	72
Empadão de frango	1 fatia (100 g)	359
Estrogonofe	1 concha	332
Farofa	1 colher de sopa (20 g)	169
Feijoada	1 concha	273
Frango xadrez	1 porção	180
Leitão à pururuca	1 porção	966
Moqueca de peixe	1 concha	325
Panqueca	1 unidade (30 g)	60
Pimentão assado com carne	1 unidade (200 g)	298
Rabada	1 porção	389
Risoto caseiro	1 colher de sopa (20 g)	52
Salada de batata	1 xícara de chá (100 g)	147
Tabule	1 colher de sopa (20 g)	52

ALIMENTO	QUANTIDADE	CALORIAS
Torta de camarão	1 fatia (100 g)	310
Vatapá	1 concha	227
<b>Peixes e Frutos do Mar</b>		
Anchova cozida	1 filé (100 g)	118
Anchova à milanesa	1 filé (100 g)	210
Atum cru	1 posta (100 g)	146
Bacalhau cozido	1 porção (100 g)	100
Cação cozido	1 posta (100 g)	129
Camarão cozido	1 porção (100 g)	82
Camarão frito	1 porção (100 g)	310
Casquinha de caranguejo	1 unidade	250
Casquinha de siri	1 unidade (200 g)	413
Caviar	1 colher de chá (10 g)	24
Dourado	1 posta (100 g)	88
Haddock cozido	1 filé (100 g)	100
Kani-kama	1 <i>stick</i> (16 g)	13
Lagosta cozida s/ molho	1 unidade (200 g)	196
Linguado assado ou grelhado	1 filé (100 g)	90
Lula cozida	1 pires de chá (100 g)	93
Lula frita empanada	1 pires de chá (100 g)	373
Mariscos cozidos	1 xícara de chá (100 g)	96
Mexilhão cozido	½ xícara de chá (100 g)	79
Namorado cozido	1 filé (100 g)	122
Ostras	3 unidades (100 g)	81
Ovas de peixe cruas	1 porção (100 g)	125
Pescada cozida	1 filé (100 g)	97
Pintado grelhado	1 posta (200 g)	208
Polvo cru	1 xícara de chá (100 g)	64
Robalo	1 posta (100 g)	72
Salmão assado ou grelhado	1 posta (100 g)	292
Salmão cru	1 filé (100 g)	211
Sardinha grelhada	1 unidade (33 g)	97
Sardinha em óleo comestível	4 unidades (100 g)	174
Sardinha em conserva com azeite	3 unidades (100 g)	298

ALIMENTO	QUANTIDADE	CALORIAS
Tainha cozida	1 posta (100 g)	204
Truta assada ou grelhada	1 unidade (200 g)	378
<b>Frutas</b>		
Abacate	1 porção (100 g)	177
Abacaxi	1 fatia (80 g)	50
Acerola	1 unidade (12 g)	4
Banana-maçã	1 unidade (65 g)	72
Banana-nanica	1 unidade (90 g)	87
Banana-prata crua	1 unidade (65 g)	55
Caju	1 unidade (100 g)	37
Castanha de caju picada	1 xícara de chá (150 g)	835
Cereja	1 porção (100 g)	97
Coco ralado fresco	1 colher de sopa (20 g)	50
Figo maduro	1 unidade (50 g)	68
Goiaba vermelha	1 unidade (100 g)	43
Kiwi	1 unidade	46
Laranja	1 unidade	46

ALIMENTO	QUANTIDADE	CALORIAS
Limão	1 unidade	12
Maçã vermelha	1 unidade (130 g)	85
Mamão maduro	1 fatia (100 g)	36
Manga	1 unidade (350 g)	230
Maracujá comum (polpa)	1 unidade (50 g)	28
Melancia	1 fatia (100 g)	24
Melão	1 fatia (70 g)	19
Morango	9 unidades (100 g)	43
Nozes	1 unidade (10 g)	71
Pera crua	1 unidade (110 g)	68
Pêssego	1 unidade (150 g)	63
Tangerina	1 unidade (100 g)	50
Uva branca nacional	1 cacho pequeno	130
Uva passa	1 colher de sopa (18 g)	54



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: [medgrupo@medgrupo.com.br](mailto:medgrupo@medgrupo.com.br) que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

# SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO  
BOTÃO **GABARITO**



O **GABARITO** SERÁ  
EXIBIDO DESTA FORMA



# SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SÃO PAULO – SP



1 – Homem de 62 anos de idade vem ao ambulatório de clínica geral para controle de diabetes. Ele usava metformina 1.000 mg 2x ao dia e glibenclamida 5 mg 3x ao dia, mas há 2 anos a glibenclamida foi suspensa e iniciada insulina glargina. Ele agora usa 30 unidades de glargina à noite e levanta 2x à noite com episódios de hipoglicemia, mas durante o dia a glicemia varia entre 150-200 mg/dl. A hemoglobina glicada é 7,5%. Qual a melhor conduta neste momento?

- Suspender a glargina e iniciar insulina detemir à noite.
- Diminuir a dose da glargina e associar insulina rápida antes das refeições.
- Suspender a insulina glargina e reiniciar glibenclamida.
- Aplicar a insulina glargina pela manhã.
- Pedir para o paciente comer um lanche antes de dormir.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
DA UNICAMP – SP



2 – Homem, 57a, diabético há 20 anos, retorna em consulta de rotina com os seguintes exames: glicemia de jejum: 168 mg/dl; hemoglobina glicada: 8,4%; colesterol total: 232 mg/dl; HDL: 32 mg/dl; LDL: 175 mg/dl; triglicérides: 205 mg/dl; ureia: 40 mg/dl; creatinina: 1.0 mg/dl. Em uso regular de 20 mg de glibenclamida, 2 g de metformina, 75 mg de captopril. Faz dieta adequada. A CONDUTA É:

- Substituir a sulfanilureia por glimepirida 4 mg por dia; introduzir estatina.
- Substituir metformina por rosiglitazona; dieta hipolipemiante.
- Acrescentar insulina na hora de dormir (*bedtime*); introduzir estatina.
- Suspender a sulfanilureia; dieta hipolipemiante.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)  
INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO  
SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP



3 – Trata-se de um homem de 39 anos, com peso de 110 kg, altura de 1,75 m e IMC 35,9, diabético, hipertenso e doença do refluxo, com tratamento clínico sem sucesso por 2 anos. Assinale a alternativa que apresenta, respectivamente, o grau de obesidade desse paciente e a modalidade cirúrgica que teria melhores resultados pós-operatórios:

- Obesidade grau II e *by-pass* gástrico.
- Obesidade grau II e duodenal *switch*.
- Obesidade grau II e banda gástrica.
- Obesidade grau III e gastrectomia vertical.
- Obesidade grau III e Scopinaro.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO – RJ



4 – A estabilização dos níveis de glicemia e redução do apetite em paciente submetido ao *by-pass* gástrico com y de Roux, decorre de:

- Diminuição de Glicose-6-Fosfato (G6P).
- Aumento de Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4).
- Diminuição de *Glucokinase* (GK).
- Aumento de *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1).

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO DE JANEIRO – RJ



5 – Homem, 55 anos, com *Diabetes Mellitus* (DM) tipo 2, apresenta glicemia de 300 mg/dl e HbA1C 10%. No esquema terapêutico inicial deve constar, obrigatoriamente:

- Inibidores da dipeptidil peptidase-4.
- Biguanidas.
- Sulfonilureia.
- Insulina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
PEDRO ERNESTO – RJ



6 – Uma paciente de 48 anos com obesidade grau II procurou atendimento médico relatando ter verificado glicemia capilar acima do valor da normalidade. Negou perda ponderal, polifagia, polidipsia e poliúria. A avaliação clínica não evidenciou lesões atribuíveis à alteração glicêmica. Contudo, o diagnóstico de *diabetes mellitus* poderá ser firmado se houver:

- Glicemia pós-prandial de duas horas de 160 mg/dl.
- Glicemia de jejum repetida de 120 mg/dl.
- Glicemia randômica de 180 mg/dl.
- Hemoglobina glicada de 7%.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
ANTÔNIO PEDRO – RJ



7 – Em relação às complicações agudas no *Diabetes Mellitus* (DM), é CORRETO afirmar que:

- Na cetoacidose diabética, os níveis baixos da glucagon são fundamentais no seu desenvolvimento.
- No estado hiperosmolar não cetótico, caracteristicamente, os níveis glicêmicos não estão muito elevados.
- O estado hiperosmolar não cetótico acomete mais indivíduos com DM tipo1 do que os portadores de DM tipo 2.
- A cetoacidose diabética não é uma complicação exclusiva do DM tipo 1.
- Na cetoacidose diabética, o bicarbonato deve ser sempre usado.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)  
SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE  
RIO DE JANEIRO – RJ



8 – O agonista do receptor de GLP-1 liraglutida deve ser iniciado para pacientes diabéticos em doses baixas, com o objetivo de diminuir a ocorrência de:

- Náuseas.
- Cefaleia.
- Sonolência.
- Gosto metálico na boca.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO - SP**

9 – Mulher com 49 anos veio à consulta médica angustiada, com exames laboratoriais de rotina realizados em outro serviço. Observam-se dois resultados distintos de glicemia de jejum: o primeiro de 112 mg/dl e o segundo de 108 mg/dl. Qual a melhor conduta a ser tomada?

- Iniciar metformina e orientar mudança no estilo de vida.
- Acalmar a paciente explicando que não se trata de diabetes e solicitar nova glicemia de jejum em 6 meses.
- Solicitar hemoglobina glicada.
- Recomendar início de atividade física e nova glicemia de jejum em 6 meses.
- Solicitar teste de tolerância oral à glicose.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL ALVORADA - SP**

10 – Quando da necessidade de controle metabólico de pacientes graves, devemos nos atentar aos níveis de glicemia. Sendo hoje documentado piora da evolução quando da ocorrência da hiperglicemia, bem como da hipoglicemia. Qual das afirmativas abaixo MELHOR caracteriza a hipoglicemia?

- Achado de glicemia abaixo de 40 mg%.
- Achados de glicemia abaixo de 70 mg%.
- Quadro clínico de hipoglicemia, valores baixos de glicose e melhora do quadro após reposição da glicose.
- Quadro clínico de agitação, valores abaixo de 40 mg% e melhora após glucagon.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS - RJ**

11 – Qual das opções a seguir representa uma operação bariátrica com mecanismo de ação puramente restritivo?

- Colocação de banda gástrica ajustável.
- Derivação gástrica em y de Roux.
- Desvio biliopancreático.
- Cirurgia de Fobi-Capella.
- Exclusão duodenal.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL PRÓ-CARDÍACO - RJ**

12 – Em relação ao tratamento diabetes tipo 2, assinale a alternativa INCORRETA:

- A metformina constitui primeira linha de tratamento.
- A glimepirida promove redução da glicemia com a menor dose em relação à qualquer outra sulfonilureia.
- As tiazolidinedionas (rosiglitazona e pioglitazona) são indicadas em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que tem moderado efeito diurético.

d) A acarbose é inibidor da alfa-glicosidase, enzima que digere amido e frutose na luz intestinal e reduz a hiperglicemia pós-prandial em 30% a 50%.

e) A linagliptina é um inibidor da enzima DPP-4 e tem excreção primária pelo fígado, não necessitando de ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**CASA DE SAÚDE NOSSA SENHORA DO CARMO - RJ**

13 – Qual das afirmações abaixo é a CORRETA?

- Carvedilol, metoprolol e bisoprolol são drogas cardiosseletivas que diminuem a mortalidade da IVE com disfunção sistólica.
- Liraglutida deve ser utilizada em pacientes com DM tipo II, pelo baixo risco de hipoglicemia e efeito neutro sobre o peso corporal.
- Empagliflozina é uma droga glicosúria de bom perfil de segurança cardiovascular.
- Prasugrel deve ser de escolha em pacientes com IAMSSST de alto risco e tratados conservadoramente.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO - RJ**

14 – Homem, 54 anos, diabético, não aderente ao tratamento, relata há 2 meses diminuição de sensibilidade e de força, inicialmente nos pés e agora também nas mãos. À noite, refere sensação de queimadura nos pés, perturbando o sono. Exame neurológico mostra *deficit* bilateral de sensibilidade em luva e bota. Este paciente provavelmente apresenta:

- Mielopatia carencial.
- Mononeurite múltipla.
- Polimiosite.
- Polineurite.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**PROCESSO SELETIVO UNIFICADO - MG**

15 – Sobre os medicamentos orais utilizados no manejo do *diabetes mellitus* tipo 2, assinale a alternativa ERRADA:

- Clorpropamida atua no aumento da secreção de insulina, favorece a perda de peso e protege contra a retinopatia.
- Metformina, além da ação benéfica sobre o metabolismo da glicose, proporciona diminuição de eventos cardiovasculares e redução de peso corpóreo.
- Pioglitazona proporciona aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito, mas pode apresentar efeitos colaterais como ganho ponderal e insuficiência cardíaca.
- Sitagliptina aumenta o nível de GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1) com aumento de síntese de insulina e apresenta bons níveis de segurança e tolerância.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG**

16 – Um paciente diabético de 59 anos é admitido com pneumonia bacteriana adquirida na comunidade. O diagnóstico foi definido por quadro clínico de febre, tosse com expectoração, leucocitose com desvio para a esquerda, nível sérico de proteína C-reativa muito elevado e opacidade pulmonar na radiografia de tórax. O controle prévio do diabetes era feito com metformina e gliclazida. A dosagem de HbA1C, cinco dias antes do quadro agudo, foi de 9,8%. Em relação ao controle glicêmico desse paciente durante a internação, assinale o plano de ação MAIS ADEQUADO a esta situação, dentre as opções abaixo:

- Usar insulina NPH pela manhã e insulina regular ajustada por dosagens da glicemia.
- Aplicar insulina regular para corrigir as glicemias acima de 140 mg/dl, mantendo os hipoglicemiantes orais nas mesmas doses anteriores.
- Iniciar insulina regular para corrigir glicemias acima de 180 mg/dl, suspendendo os hipoglicemiantes orais.
- Substituir os hipoglicemiantes orais por um esquema basal-*bolus* de insulina com, pelo menos, duas doses de insulina NPH e doses pré-prandiais de insulina regular ajustadas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG**

17 – Jessyca, 25 anos, submetida a *by-pass* gástrico em y de Roux para tratamento de obesidade, recebeu alta hospitalar no segundo dia de pós-operatório. Um mês após de sua operação, começou a ter vômitos intermitentes, que persistiram até há dois meses. No momento, refere parestesia simétrica bilateral nas coxas e dificuldade para caminhar. A investigação revelou subestenose da anastomose gastroyejunal. A causa mais provável de seus sintomas neurológicos é uma deficiência de:

- Ferro.
- Folato.
- Vitamina B1 (tiamina).
- Vitamina B6 (piridoxina).
- Vitamina B12 (cobalamina).

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



**SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE  
SUS – BAHIA – BA**

18 – Mulher, 36 anos de idade, vem à consulta com endocrinologista por causa da obesidade, presente desde a adolescência. Diz que come muito, principalmente carboidratos. Já tentou todo tipo de dieta e fez uso de medicações com prescrição médica, sem sucesso. No interrogatório sistemático, queixa-se de sonolência diurna inexplicada e desperta frequentemente à noite. Nega etilismo ou tabagismo. Não faz exercícios porque sente muitas dores em joelhos e tornozelos. Ao exame físico, apresenta bom estado geral. Altura: 1,50 m; peso: 85 kg; circunferência abdominal: 89 cm; PA: 150 X 100 mmHg; FC: 80 bpm; FR: 14 irpm. Apresenta acantose *nigricans* em região cervical e crepitações em joelhos. Demais exames sem alterações significativas. Exames laboratoriais solicitados pelo clínico geral apresentam glicemia de jejum: 205 mg/dl; triglicérides: 100 mg/dl; CT: 152 mg/dl; HDL: 55 mg/dl; LDL: 77 mg/dl; Hb: 13 g/dl; Ur: 23 mg/dl; Cr: 0,69 mg/dl; AST: 18 U/L; ATL: 20 U/L; FA: 59 U/L; GGT: 37 U/L; BT:

0,34 mg/dl; TSH: 1,0 mUI/L. Frente a esse caso, indique a medida terapêutica não farmacológica mais efetiva para a paciente, justificando a indicação.

**Questão discursiva**

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO  
ALEGRE – RS**

19 – Paciente de 60 anos foi internado na enfermaria para tratamento de pneumonia adquirida na comunidade. Em seu histórico não constavam doenças prévias nem consultas ou exames há mais de 20 anos. Negou poliúria, polidipsia ou perda de peso. Na chegada ao hospital, a glicemia capilar era 252 mg/dl. A tabela abaixo reproduz os valores da glicemia capilar nos dois primeiros dias de internação.

Dias de internação	Antes do café	Antes do almoço	Antes do jantar	Às 22 horas
Primeiro	182 mg/dl	211 mg/dl	251 mg/dl	202 mg/dl
Segundo	195 mg/dl	256 mg/dl	188 mg/dl	–

A HbA1c dosada no segundo dia de internação foi de 5,6%. Diante desse quadro, considere as assertivas propostas:

- Trata-se de um paciente sem diabetes prévio, a hiperglicemia provavelmente é decorrente do estresse desencadeado pela infecção;
  - O tratamento mais adequado no momento consiste na monitorização da glicemia capilar antes do café, do almoço e do jantar e na prescrição de uma dose de insulina regular (4-6 UI) se o valor da glicemia capilar for  $\geq 200$  mg/dl (sliding scale);
  - O alvo da glicemia pré-prandial é de  $< 140$  mg/dl e o alvo nos demais horários é de  $< 180$  mg/dl, tendo-se o cuidado de evitar as hipoglicemias. Quais são CORRETAS?
- Apenas I.
  - Apenas II.
  - Apenas III.
  - Apenas I e III.
  - I, II e III.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO  
RIO GRANDE DO SUL – RS**

20 – Na abordagem de pacientes com cetoacidose diabética, é CORRETO afirmar que:

- Nas primeiras 3h, devemos repor apenas 1 L de SF 0,9%.
- A infusão contínua de insulina regular deve ser imediatamente iniciada, independente do nível sérico de potássio.
- A reposição intravenosa de potássio deve ser realizada logo que identificamos que o nível sérico de potássio esteja abaixo de 6 mEq/L.
- A glicemia capilar deve ser medida a cada 4h.
- Devemos diminuir a dose de insulina regular contínua quando a glicemia estiver entre 150-210 mg/dl e a acido-se resolvida.



**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR**

21 – Um paciente de 62 anos, sexo masculino, portador de doença arterial coronariana submetido à revascularização cirúrgica de 3 artérias coronárias, procura assistência médica, pois observou que a sua glicemia de jejum aumentou de 112 mg/dl para 132 mg/dl, após o início do medicamento rosuvastatina 20 mg ao dia. Qual das condutas terapêuticas abaixo é a mais apropriada para esse paciente?

- Suspender a estatina e iniciar ácido nicotínico.
- Manter a rosuvastatina 20 mg ao dia, apesar de existir uma relação entre o uso de estatinas e a elevação da glicemia.
- Suspender a rosuvastatina e iniciar colestiramina.
- Suspender a rosuvastatina e iniciar um fibrato.
- Suspender a rosuvastatina e iniciar ezetimiba.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR**

22 – Paciente do sexo masculino, de 36 anos de idade, veio para consulta de rotina. Encontra-se assintomático. Nega comorbidades. História familiar de hipertensão arterial. Ao exame apresenta PA: 124 x 78 mmHg; peso: 62 kg; estatura: 1,70 m; exame segmentar normal. Traz exames: glicemia em jejum: 100 mg/dl; HbA1c: 6%; colesterol total: 182 mg/dl; HDL colesterol: 55 mg/dl; triglicérides: 110 mg/dl. A melhor estratégia preventiva e a conduta recomendada são, respectivamente:

- Metformina, seguimento em 3 meses.
- Metformina, seguimento em 6 meses.
- Modificação intensiva do estilo de vida, seguimento anual.
- Modificação intensiva do estilo de vida e seguimento em 3 meses.
- Modificação intensiva do estilo de vida, metformina e seguimento em 3 meses.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**ALIANÇA SAÚDE – PR**

23 – Paciente do sexo masculino, 62 anos de idade, diabético tipo 2 desde os 45 anos. Apresenta-se assintomático, porém procurou auxílio médico devido ao descontrole das suas glicemias. Está em uso de metformina 850 mg três vezes ao dia, vildagliptina 50 mg 2x/dia e pioglitazona 45 mg em dose única diária. Refere que está fazendo acompanhamento nutricional há seis meses e mantém boa aderência às recomendações. Há cerca de um ano, pratica caminhadas de 30 a 40 minutos, entre quatro e seis vezes por semana. O exame físico encontra-se normal, com sinais vitais normais, mas peso = 81 kg e altura = 1,65 m. Suas glicemias capilares, medidas diariamente em domicílio, apresentam-se todas entre 180 e 350 mg/dl, tanto nos períodos de jejum como nos pré-prandiais e pós-prandiais. A hemoglobina glicada dosada recentemente está em 9,2%. Assinale a alternativa CORRETA em relação ao caso.

a) Deve-se retirar as medicações orais e iniciar insulino-terapia basal na dose de 40 U, preferencialmente ao deitar, com possibilidade de autotitulação da dose pelo próprio paciente em intervalos de três a sete dias, com base na sua glicemia de jejum. As insulinas de escolha são a NPH, glargina, detemir ou degludeca.

b) Deve-se manter as medicações orais e iniciar insulino-terapia em *bolus* na dose de 4 U antes de cada refeição, com possibilidade de autotitulação da dose pelo próprio paciente em intervalos de três a sete dias, com base na sua glicemia pós-prandial. As insulinas de escolha são a regular, lispro, asparte e glulisina.

c) Deve-se retirar a pioglitazona, que provoca ganho de peso, substituindo-a por um agonista de GLP-1 injetável, como a liraglutida. Essas drogas provocam uma queda adicional de 2 a 3 pontos percentuais na hemoglobina glicada quando associadas a uma terapia dupla ou tripla para o diabetes tipo 2.

d) Uma sulfonilureia segura, como a gliclazida MR, pode ser acrescentada ao esquema terapêutico do paciente, visto que apresenta baixo risco de hipoglicemias, não aumenta o peso e é uma alternativa para pacientes em terapia tripla, com hemoglobina glicada > 9% e que não desejam usar medicações injetáveis.

e) Deve-se manter as medicações orais e iniciar insulino-terapia basal na dose de 16 U, preferencialmente ao deitar, com possibilidade de autotitulação da dose pelo próprio paciente em intervalos de três a sete dias, com base na sua glicemia de jejum. As insulinas de escolha são a NPH, glargina, detemir ou degludeca.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE CURITIBA – PR**

24 – O uso de metformina é um importante recurso no manejo da resistência à insulina e tratamento do *diabetes mellitus*. Em quais das situações abaixo seu uso deve ser suspenso?

a) Insuficiência renal grave, choque hemodinâmico, descompensação clínica grave e uso de contraste endovenoso pelo risco de acidose láctica.

b) Em pacientes não obesos, por não apresentarem resistência à insulina.

c) Em pacientes com taxa de filtração glomerular abaixo de 60 ml/min pelo risco de hipoglicemia.

d) Quando for necessário início de insulino-terapia pela falta de benefício clínico e risco de hipoglicemia.

e) Em pacientes com gastroparesia diabética pela intolerância gastrointestinal.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL ANGELINA CARON – PR**

25 – Qual das alternativas abaixo não faz parte das indicações para cirurgia bariátrica?

a) IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>.

b) IMC > 35 Kg/m<sup>2</sup> associado à comorbidade clínica.

c) Síndrome de Prader-Willi.

d) Obesidade mórbida.

e) As alternativas acima estão incorretas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM**

26 – Qual substância é produzida e liberada em quantidades equimolares à insulina pela célula beta do pâncreas?

- a) Glucagon.
- b) Polipeptídeo pancreático.
- c) Peptídeo C.
- d) Somatostatina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

27 – Homem de 56 anos, hipertenso, obeso, sedentário, recebeu diagnóstico recente de *diabetes mellitus*. Seus exames na consulta inicial revelaram uma glicemia de jejum de 126 mg/dl, hemoglobina glicada de 8,0%, triglicérides de 250 mg/dl e HDL-colesterol de 30 mg/dl. Retornou para consulta de reavaliação referindo intolerância gastrointestinal à metformina. Além das medidas não farmacológicas, a conduta medicamentosa mais adequada nesse momento é prescrever:

- a) Gliptina.
- b) Metiglinida.
- c) Sulfonilureia.
- d) Insulina NPH subcutânea.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DISTRITO FEDERAL – DF**

28 – Em relação ao *Diabetes Mellitus* (DM), julgue o item subsequente. Inúmeras evidências relacionam o DM a fatores genéticos, logo a grande maioria dos pacientes com DM tipo 1 apresentam antígenos de classe II HLA DR3 ou DR4.

- a) CERTO.
- b) ERRADO.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO BANCO DE OLHOS DE GOIÁS – GO**

29 – Atualmente, é proposto controle glicêmico, independente da ocorrência ou não de diabetes previamente, pois o paciente gravemente enfermo tem sua evolução piorada pelo descontrole metabólico relacionado à hiperglicemia. Entretanto, a tentativa de manter a glicemia, durante o tratamento, pode levar a diversas complicações relacionadas NOTADAMENTE a:

- a) Hipocalcemia.
- b) Hipercalemia.
- c) Hipoglicemia.
- d) Edema Cerebral.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO BANCO DE OLHOS DE GOIÁS – GO**

30 – Paciente feminina, 15 anos, deu entrada no hospital com dispneia, mal-estar e grande agitação. Sua respira-



ção era ruidosa, com alta frequência e com hiperventilação. Em seus exames, foi encontrada acidose metabólica bem como glicemia de 620 mg/dl. Sendo, então, abordada como cetoacidose metabólica decorrente de primeira manifestação clínica, assim hidratada e iniciada insulina. Após melhora inicial, começou novo quadro, agora de rebaixamento de consciência e nova dificuldade respiratória. Sendo suspeitada complicação cerebral. Aponte a alternativa contendo o POSSÍVEL diagnóstico para esse quadro clínico:

- a) Edema cerebral citotóxico.
- b) Encefalopatia diabética.
- c) Mielinólise pontina.
- d) Hipertensão cerebral por hiperemia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO BANCO DE OLHOS DE GOIÁS – GO**

31 – Sobre o tratamento da CAD, assinale a alternativa CORRETA:

- a) Quando a glicemia for superior a 500 mg/dl, deve-se fazer uma dose de ataque de insulina regular (1 UI/kg) visando redução rápida da glicemia.
- b) Quando a glicemia atinge 200 a 250 mg/dl, deve-se suspender a infusão de insulina regular (0,1 UI/kg/h) e iniciar com insulina NPH (0,5 UI/kg).
- c) Enquanto estiver recebendo a infusão de insulina regular (0,1 UI/kg/h), o paciente não pode receber alimentação via oral.
- d) A interrupção da infusão de insulina regular está condicionada à estabilização da glicemia, normalização do ânion-gap (reversão da acidose) e cetonemia negativa.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO**

32 – Paciente de 50 anos, do sexo masculino, com diabetes tipo 2 e hipertensão arterial diagnosticados há 12 anos, faz uso de metformina 850 mg duas vezes ao dia; glimepirida 4 mg uma vez ao dia; vildagliptina 50 mg duas vezes ao dia; ácido acetilsalicílico 100 mg uma vez ao dia; losartana 50 mg uma vez ao dia e rosuvastatina 10 mg uma vez ao dia. Vem em consulta queixando-se de polidipsia e polaciúria há quatro meses. Ao exame físico está com peso normal para altura, normotenso, sem sinais de arteriopatia periférica, com sensibilidade tátil e dolorosa diminuídas à pesquisa com monofilamento. Traz mapeamento de retina e pesquisa de microalbuminúria normais, com hemoglobina glicada A1c de 11% (VR: 5,5 - 7%) e lipidograma mostrando triglicérides de 350 mg/dl, com LDL de 70 mg/dl e HDL de 50 mg/dl. Qual conduta é mais apropriada para o controle glicêmico e das comorbidades deste paciente, no momento?

- a) Aumentar a rosuvastatina para 20 mg e a glimepirida para 6 mg.
- b) Acrescentar genfibrozila e aumentar a glimepirida para 6 mg.
- c) Insulinizar o paciente.
- d) Acrescentar gabapentina, ciprofibrato e aumentar a metformina para três vezes ao dia.





**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UDI HOSPITAL - MA**

39 - Sobre as misturas de insulina na mesma seringa para aplicação conjunta, é correto afirmar que, EXCETO:

- a) Insulina regular possui aspecto visual transparente. Insulina NPH possui aspecto leitoso.
- b) Insulina glargina pode ser misturada com insulina regular.
- c) Ao se misturar regular com NPH, recomenda-se aspirar primeiro a regular.
- d) Insulina lispro pode ser misturada com insulina NPH.
- e) Insulina aspart pode ser misturada com Insulina NPH.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SÃO JULIÃO - MS**

40 - Na fisiopatologia da cetoacidose diabética qual alternativa está ERRADA?

- a) Nos estados de deficiência insulínica há tendência à glicogenólise e à neoglicogênese, levando a um estado de hiperglicemia.
- b) Nessa situação há diminuição dos ácidos graxos livres e de aminoácidos no sangue.
- c) O glucagon estimula a glicogenólise.
- d) O cortisol promove a resistência periférica à ação insulínica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****CLÍNICA DE CAMPO GRANDE - MS**

41 - Menina de 7 anos é admitida no pronto-socorro com dor de cabeça, visão turva, palpitações, sudorese, sensação de formigamento e tremores de extremidades. Sua glicemia plasmática era de 40 mg/dl. Após administração venosa de glicose, apresentou melhora dos sintomas. Assinale a alternativa que contenha uma CORRETA associação fisiopatológica com este quadro clínico.

- a) A liberação de adrenalina diminui a produção hepática de glicose, ocasionando a hipoglicemia.
- b) A queda de glicemia desencadeia mecanismos contrarreguladores como liberação de glucagon, a falta deles leva a hipoglicemia.
- c) A deficiência de insulina reduz a utilização da glicose, levando a perda renal de glicose, ocasionando a hipoglicemia.
- d) A queda da glicose intracelular desencadeia a lipólise que leva a hipoglicemia e acidose metabólica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - PB**

42 - O bevacizumabe é uma droga utilizada no tratamento do câncer de pulmão, câncer de mama, câncer de cólon e na retinopatia diabética proliferativa de forma adjuvante à panfotocoagulação a LASER, através de injeções intraoculares. Seu mecanismo de ação é bloquear o receptor do (a):

- a) Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF).
- b) Fator de crescimento derivado do endotélio (VEGF).
- c) Fator de necrose tumoral alfa (TNF-a)
- d) Interleucina-6 (IL-6).
- e) Fator de crescimento transformador-beta (TGF-b).

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - PB**

43 - *Acantose nigricans* associa-se frequentemente a:

- a) Ovários micropolicísticos.
- b) Apneia obstrutiva do sono.
- c) Síndrome metabólica.
- d) Colite ulcerativa.
- e) Fibrose cística.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - PB**

44 - Os resultados do EMPA-REG publicados em setembro de 2015 mostraram redução da morbimortalidade cardiovascular em diabéticos tipo 2 em uso de empagliflozina. O mecanismo de ação da droga é melhor descrito na seguinte alternativa:

- a) Sensibilização periférica à insulina, com predomínio hepático.
- b) Sensibilização periférica à insulina, com predomínio muscular e adiposo.
- c) Inibição da DPP-IV, com efeito incretinomimético.
- d) Inibição do cotransportador sódio-glicose no túbulo contorcido proximal.
- e) Estímulo à liberação de insulina pelas células betapancreáticas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE JOÃO PESSOA - PB**

45 - A glico-hemoglobina / hemoglobina glicada (HbA1c) é uma ferramenta de monitorização do controle de pacientes diabéticos. Analise as assertivas abaixo:

- I - Pacientes portadores de anemias carenciais tendem a apresentar valores de HbA1c inapropriadamente baixos;
- II - Hipervitaminose C tende a apresentar valores de HbA1c inapropriadamente elevados;
- III - Hemoglobinopatias não interferem na dosagem laboratorial de HbA1c;
- IV - A glicação da hemoglobina é um processo enzimático rápido, em que a glicose reage com a hemoglobina, formando diretamente a HbA1c;
- V - A HbA1c representa a média das glicemias durante os últimos 2 a 3 meses.

São CORRETAS:

- a) IV e V.
- b) Apenas V.
- c) III e V.
- d) II e V.
- e) I, II e V.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI**

46 – Homem, 44 anos, executivo, sedentário, obeso, hipertenso, natural de Timon, vem ao seu consultório porque durante a realização de *check up* anual com seu cardiologista constatou-se uma glicemia em jejum de 120 mg/dl e hemoglobina glicada de 5,9%. Dentre as opções abaixo, o encaminhamento CORRETO é:

- Repetir o exame de glicemia em outro dia.
- Solicitar um TOTG.
- Repetir o exame de hemoglobina glicada em outro laboratório.
- Orientar dieta e exercício e solicitar a repetição dos exames após 3 meses.
- Prescrever um antidiabético oral com ação na resistência insulínica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ – PI**

47 – Assinale a alternativa que traga respectivamente um antidiabético oral SECRETAGOGO e SENSIBILIZADOR DE INSULINA.

- Gliclazida e repaglinida.
- Repaglinida e pioglitazona.
- Acarbose e linagliptina.
- Acarbose e metformina.
- Exenatida e vildagliptina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES UFRN – RN**

48 – Mulher de 74 anos, com história de *diabetes mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial, há cerca de 20 anos, em uso de metformina 500 mg 2 vezes ao dia e repaglinida 1 mg antes das refeições, além de losartana 50 mg/dia, vem com queixas de mal-estar, sudorese fria, palpitações e episódios de desorientação, usualmente no meio da manhã, principalmente nos dias em que não faz lanche nesse período, mas, esses sintomas também surgem, algumas vezes, antes de dormir. Refere, ainda, que tais episódios melhoram quando toma um copo de leite com açúcar ou ingere qualquer outro alimento. A paciente nega episódios semelhantes aos esforços. No exame físico, destacam-se: IMC = 24,8 kg/m<sup>2</sup>; PA = 130 x 80; alteração do monofilamento em ambos os pés (perda da sensibilidade protetora ao teste do monofilamento em ambos os pés). Traz os seguintes exames: Glicemia de jejum = 105 mg/dl; Hemoglobina glicada = 6,8%; creatinina = 0,8 mg/dl (VR = 0,5-1,2); TGO; TGP; sódio e potássio normais. A conduta recomendada para esse caso é:

- Trocar metformina por glimepirida.
- Trocar repaglinida por glimepirida.
- Trocar metformina por vildagliptina.
- Trocar repaglinida por vildagliptina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS RORAIMA – RR**

49 – Diabético de 68 anos apresentou paraparesia aguda, sendo levado ao pronto-socorro. Ao ser examinado, foram evidenciados sinais de acometimento do terceiro nervo craniano. O dado que sugere que o problema atual seja devido a acidente vascular e não apenas à neuropatia diabética é a presença de:

- Ptose palpebral.
- Midríase.
- Estrabismo divergente.
- Estrabismo convergente.
- Miose.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS RORAIMA – RR**

50 – Jovem com *diabetes mellitus* tipo 1 com diarreia persistente, é recomendável que se avalie a possível associação com a seguinte doença:

- Doença celíaca.
- Colite ulcerativa.
- Doença de Crohn.
- Doença de Whipple.
- Doença de Wilson.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA HOSPITAL DE CIRURGIA – SE**

51 – Homem de 32 anos com diabetes há 16 anos está em uso de insulina NPH nas seguintes doses: 60 UI antes do café da manhã e 30 UI antes de dormir, e insulina regular: 6 UI antes do café da manhã, 6 UI antes do almoço e 6 UI antes do jantar. Esse paciente sempre esteve muito bem controlado, porém, nos últimos dias, as medidas de glicemia estão entre: Jejum: 259 - 265 mg/dl; Após café: 203 - 204 mg/dl; Antes do almoço: 138 - 139 mg/dl; Após o almoço: 154 - 158 mg/dl; Antes do jantar: 102 - 110 mg/dl; Após jantar: 97 - 100 mg/dl. A próxima medida deve ser:

- Realizar glicemia às três da manhã.
- Introdução de metformina após café da manhã.
- Aumento da dose da insulina regular do jantar.
- Aumentar a dose da insulina NPH da manhã e da noite.
- Introdução de glimepirida à noite.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**  
(ACESSO DIRETO 1)



**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS – TO**

52 – Sabendo que o *diabetes mellitus* corresponde à doença endocrinometabólica mais comum atualmente no Brasil, o seu conhecimento é de suma importância em qualquer área da Medicina. De acordo com os conhecimentos atuais, indique a alternativa CORRETA.

I. Para avaliar a existência de células betafuncionantes no diabetes tipo 1, dosa-se o peptídeo C sérico e este costuma manter-se positivo por cerca de 5 anos, após o diagnóstico;

II. O diagnóstico e tratamento do diabetes gestacional, em fase precoce, diminui o risco de parto prematuro e nascimento de bebês GIG;

III. Preconiza-se o uso da insulinoterapia intensiva no diabetes tipo 1, pois segundo o DCCT, este esquema diminui o risco de desenvolvimento de retinopatia, nefropatia e neuropatia;

IV. O diabetes tipo MODY corresponde à uma entidade que responde bem apenas ao tratamento com insulinoterapia.

- Somente a afirmativa II está correta.
- Somente as afirmativas II e III estão corretas.
- Somente as afirmativas I, II e IV estão corretas.
- Somente as afirmativas I e II estão corretas.
- Todas as afirmativas estão corretas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP**



53 – Mulher de 60 anos de idade, diabética tipo 2 há 20 anos em uso de metformina 2.000 mg e glibenclamida 20 mg/dia. Há 3 semanas passou a apresentar câibras noturnas e dor em queimação nas pernas. Qual é o diagnóstico mais provável?

*Questão discursiva*

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

54 – Uma adolescente com 14 anos de idade recebeu recentemente o diagnóstico de *Diabetes Mellitus* (DM).

A equipe médica que a acompanha está em dúvida quanto ao tipo de DM que ela apresenta. Na tabela a seguir são apresentados os dados clínicos e laboratoriais obtidos na avaliação desta paciente. Baseado nestes dados, qual é o diagnóstico mais provável para esta paciente?

História Familiar	Positiva
Padrão de Herança Mendeliana entre familiares afetados	Autossômico Dominante
Cetoacidose ao diagnóstico	Não
Peptídeo C	Normal
Anticorpo Anti-GAD	Ausente
Anticorpos antitireoperoxidase e antitransglutaminase	Ausentes
Hemoglobina Glicada (HBA1c)	9,3%
Glicemia em Jejum	195 mg/dl

- DM tipo 1.
- DM tipo 2.
- DM tipo MODY.
- DM secundário.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

55 – Homem, 54 anos refere ter DM2 há 10 anos, atualmente em uso de metformina 850 mg 3x/dia, glicemipirida 4 mg/dia, e atorvastatina 20 mg/dia. Exame físico: IMC: 33 kg/m<sup>2</sup>; ausculta cardíaca sem alterações. FC: 84 bpm; PA: 120 x 80 mmHg; sistema respiratório sem alterações, fígado palpável a 2 cm do RCD, indolor. Exames laboratoriais: glicemia: 232 mg/dl; HbA1c: 10,2%; creatinina: 0,8 mg/dl; ureia: 22 mg/dl; sódio: 143 mEq/L; potássio: 4,5 mEq/L; colesterol total: 208 mg/dl; triglicérides: 350 mg/dl; HDL-C: 40 mg/dl; LDL: 99 mg/ml; ALT: 56 U/ml; AST: 67 U/ml; gama GT: 99 U/ml. Considerando o perfil lipídico, qual é a conduta mais adequada a ser tomada?

- Iniciar insulinização.
- Associar rosiglitazona.
- Associar bezafibrato.
- Aumentar a dose atorvastatina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP**

56 – Homem, 64 anos, recentemente mudou-se para Ribeirão Preto, comparece para atendimento de rotina na Unidade de Atenção Primária à Saúde. Nega problemas de saúde, a não ser uma discreta baixa de acuidade visual em olho esquerdo há 3 anos. Refere que há mais de 20 anos não é submetido a consultas médicas de rotina e não usa medicações. Ao exame físico, apresenta bom estado geral, sobrepeso (índice de massa corporal de 27 kg/m<sup>2</sup>), ausência de alterações na ausculta cardíaca e pulmonar e exame de abdome sem alterações. Ao exame de fundo de olho, apresenta disco óptico com contorno e coloração sem alterações, arteríolas e vênulas com calibres normais, presença de micro-hemorragias e microaneurismas retinianos em ambos os olhos, com perda de brilho macular em olho esquerdo. Baseado no quadro acima, qual é a principal hipótese diagnóstica?

- Hipertensão arterial sistêmica.
- Hipercolesterolemia.
- Diabetes mellitus*.
- Gota.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP**

57 – Mulher, 16 anos, queixa-se de dor abdominal de forte intensidade há 12 horas. Exame físico: desidratada ++/4+; descorada +/4+; T = 36,2°C; FC = 134 bpm; FR = 32 irpm; oximetria de pulso = 96% (ar ambiente); PA = 96 x 64 mmHg. Ausculta cardíaca e pulmonar normais. Abdome: levemente distendido com dor difusa à palpação profunda; punho-percussão lombar: negativa. Rigidez de nuca: ausente. Extremidades: frias. Glicemia capilar = 342 mg/dl. A conduta inicial é:

- Tomografia de abdome.
- Administração de insulina.
- Hidratação e dosagem de potássio.
- Dosagem de amilase e lipase.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP**

58 – O fármaco utilizado no controle glicêmico, cuja principal ação ocorre em nível renal, é:

- Saxagliptina.
- Repaglinida.
- Dapagliflozina.
- Acarbose.
- Liraglutida.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ**

59 – Paciente com *diabetes mellitus* tipo 2 há 20 anos em uso de insulina, com retinopatia diabética e microalbuminúria, desenvolveu quadro de náuseas, saciedade precoce, distensão abdominal e hipoglicemias pós-pran-

diais tardias nas últimas quatro semanas. O diagnóstico mais provável é:

- Insuficiência suprarrenal.
- Isquemia enteromesentérica.
- Gastroparesia diabética.
- Doença celíaca.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ**

60 – A classe de droga para tratamento do diabetes que tem a vantagem adicional de perda de peso é:

- Acarbose.
- Tiazolidinediona.
- Sulfonilureia.
- Agonista do receptor GLP-1.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ**

61 – Após oito anos de tratamento de *diabetes mellitus* 2 com antidiabéticos orais, uma paciente tem seu controle glicêmico reiteradamente tido como inadequado, sendo feita a opção pela introdução de um incretinomimético por via parenteral (exenatida) combinado com metformina. Revendo os dados registrados no seu prontuário médico, observa-se que, além de *diabetes mellitus* 2, a paciente tem passado de hipertensão arterial sistêmica (em uso de enalapril e hidroclorotiazida), dislipidemia combinada (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), síndrome metabólica, síndrome dos ovários policísticos e alergia a iodo. Em termos sociais, ela tem passado de tabagismo e etilismo, tendo abandonado tais práticas há cerca de dois anos. Apesar de controvérsias persistentes quanto a uma possível relação de causa e efeito, a introdução de incretinomiméticos tem sido associada, na literatura médica, a um risco aumentado da ocorrência de:

- Hirsutismo.
- Pancreatite aguda.
- Acidente cerebrovascular.
- Aumento da gordura visceral.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ**

62 – A obesidade é hoje considerada um problema de saúde pública em quase todo o mundo. Em relação à obesidade, é INCORRETO afirmar que:

- Indivíduos obesos, especialmente quando apresentam deposição central de gordura, desenvolvem hiperglicemia, pressão arterial elevada e dislipidemia.
- O risco de um adolescente obeso manter-se assim até a idade adulta é de aproximadamente 80% e, em relação às crianças, este percentual é cerca de 50%.
- A obesidade aumenta o risco de vários cânceres, principalmente endometrial, colorretal, do esôfago, da vesícula biliar e da tireoide.
- O risco de Acidente Vascular Cerebral (AVC) é 50% maior em obesos, mas não há diferença de risco em relação à doença renal crônica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ**

63 – Mulher de 48 anos, assintomática, com IMC de 26, descobre, em exame de rotina, glicemia de 230 mg%, resultado que se repete em outras duas ocasiões distintas. Dentre as alternativas oferecidas, aquela que indica tratamento farmacológico inicial mais adequado é:

- Agonistas da amilina.
- Insulina.
- Metformina.
- Inibidor da alfa-glicosidase.
- Agonista do receptor de GLP-1.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – RJ**

64 – Dentre as alternativas abaixo, qual é a causa mais comum de morte nos portadores de diabetes melito do tipo 2?

- Acidente vascular encefálico.
- Infarto agudo do miocárdio.
- Insuficiência renal.
- Infecções graves.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA – RJ**

65 – Qual dos anti-hipertensivos abaixo pode mascarar os sintomas da hipoglicemia?

- Alfabloqueadores.
- Diuréticos tiazídicos.
- Betabloqueadores.
- Diuréticos de alça.
- Inibidores da ECA.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG**

66 – Em relação às complicações crônicas do *diabetes mellitus*, assinale a alternativa ERRADA:

- Microangiopatia que acomete o coração pode explicar a etiologia da cardiomiopatia congestiva em pacientes sem doença coronariana aparente.
- Mononeuropatia múltipla acomete mais comumente nervos cranianos e tibiais, gerando anormalidades predominantemente sensitivas.
- Nefropatia manifesta-se, inicialmente, por proteinúria; subsequentemente, a função renal diminui e há aumento da ureia e creatinina séricas.
- Retinopatia proliferativa resulta na oclusão de pequenos vasos e está associada à formação de novos capilares e tecido fibroso na retina e na câmara vítrea.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO – MG**

67 – Com relação ao tratamento cirúrgico da obesidade, é CORRETO afirmar que:

- O *by-pass* gástrico tem indicação restrita, sendo reservado para pacientes superobesos (IMC > 60).
- O *switch*-duodenal é o procedimento de escolha para paciente com IMC entre 35 e 40 pela praticidade do procedimento.

c) A banda gástrica é o método mais utilizado, pois dispensa septações do tubo digestivo.

d) A cirurgia de Scopinaro é um procedimento disabsortivo que frequentemente cursa com alterações metabólicas tardias.

e) A cirurgia Fobi-Capella deixou de ser usada devido ao elevado índice de complicações pós-operatórias imediatas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



**SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS BAHIA – BA**

68 – Homem, 30 anos de idade, retorna à UBS de seu bairro preocupado com os resultados dos exames solicitados. Na consulta anterior foi constatado: peso de 90 kg; altura de 1,70 m; circunferência abdominal: 104 cm. PA: 140 x 95 mmHg. Os exames mostraram: colesterol total: 240 mg%; HDL: 35 mg%; LDL: 180 mg%; triglicérides: 230 mg%. Diante do quadro apresentado, classifique a alteração de peso desse paciente:

**Questão discursiva**

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – RS**

69 – Paciente masculino, de 56 anos, veio à consulta de revisão clínica de Diabetes Melito (DM). Relatou sentir-se bem, exceto por episódios frequentes de hipoglicemia (em média 1 vez/semana), mais comuns à noite. Negou dispneia, dores torácicas e nos membros inferiores, dificuldade visual ou visitas à emergência. Referiu boa adesão ao tratamento farmacológico, porém cuidado irregular com a dieta. Em sua história, havia registro de DM desde os 28 anos (diagnosticado durante exame admissional), sem internações, e de início do uso de insulina há 10 anos. Foi diagnosticado com hipertensão arterial por volta dos 35 anos, fazendo uso de enalapril desde então. O pai e dois tios maternos faleceram por problemas cardíacos, tios paternos e avó materna apresentavam DM. Exceto pela obesidade (IMC de 31 kg/m<sup>2</sup>), o exame clínico foi inexpressivo. Trouxe resultados de exames laboratoriais: hemoglobina glicada de 8,6%; glicemia de jejum de 86 mg/dl; albuminúria de 47 mg/l e creatinina sérica de 0,84 mg/dl. A avaliação com oftalmologista revelou retinopatia diabética não proliferativa leve. Faz uso de metformina (500 mg, 2 vezes/dia) e de insulina NPH (38 UI antes da janta). Assinale a assertiva que contempla o diagnóstico do paciente em relação ao tipo de DM:

- Trata-se de DM1, considerando a idade do paciente, o quadro clínico por ocasião do diagnóstico e o tratamento em uso.
- Trata-se de DM1, considerando o tratamento em uso, as complicações crônicas e os resultados dos exames apresentados.
- Trata-se de MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*), considerando o quadro clinicolaboratorial.
- Trata-se de DM2, considerando a história familiar, o tratamento em uso e a evolução da doença.
- Trata-se de DM2, considerando a idade do paciente por ocasião do diagnóstico, os sintomas atuais e as complicações apresentadas.



**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR**

70 – Em relação à apresentação clínica do *diabetes mellitus* tipo 1 na infância e adolescência, assinale a alternativa CORRETA.

- a) A cetoacidose na apresentação inicial é mais comum em crianças maiores de 5 anos.
- b) O teste oral de tolerância à glicose é a principal ferramenta diagnóstica.
- c) Leucocitose no hemograma inicial de uma criança com cetoacidose é indicativo de infecção e mostra a provável causa da descompensação.
- d) A presença de glicosúria sem hiperglicemia é uma manifestação inicial comum.
- e) A enurese noturna em uma criança com controle de esfíncteres prévio deve chamar a atenção para o diagnóstico.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR**

71 – Paciente em 28<sup>o</sup> pós-operatório de artroplastia de quadril, relata 5 dias de polidipsia, evoluindo com mal-estar geral, dor abdominal difusa e náuseas. História de hipertensão e diabetes, em uso de hidroclorotiazida, metformina e sitagliptina. Ao exame apresenta-se com PA = 110 x 64 mmHg; FR = 28 irpm; FC = 112 bpm; temperatura axilar = 38,2°C; abdome com dor à palpação profunda difusamente, sem sinais de peritonite. Ferida operatória sem alterações. Hemograma com 24.000 leucócitos e 24% de bastonetes, gasometria venosa com pH = 7,1; bicarbonato = 7,2; PaCO<sub>2</sub> = 24; glicemia = 412 mg/dl; fita urinária com glicose ++ e cetona ++. Levando em consideração o caso, é CORRETO afirmar que:

- a) O hiato aniônico é normal.
- b) O grau de acidose está associado ao nível de hiperglicemia.
- c) O sódio sérico medido é aumentado em decorrência da hiperglicemia.
- d) A principal complicação não metabólica da terapia é o edema cerebral.
- e) A presença de leucocitose indica a necessidade de exploração do sítio cirúrgico.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UEL – PR**

72 – Em relação aos medicamentos disponíveis no Brasil para tratamento do diabetes melito tipo 2, atribua V (verdadeiro) ou F (falso) às afirmativas a seguir.

- ( ) A metformina é contraindicada em pacientes submetidos a exames de imagem com contraste;
- ( ) Entre as sulfonilureias, a gliclazida apresenta o melhor perfil de segurança cardiovascular;
- ( ) O uso de acarbose associa-se à perda de peso e redução da pressão arterial sistólica;
- ( ) A dapagliflozina associa-se a alto potencial de redução da A1c (1% a 2%);

( ) A liraglutida é um incretinomimético para uso injetável (subcutâneo). Assinale a alternativa que contém, de cima para baixo, a sequência CORRETA:

- a) V, V, F, F, V.
- b) V, F, F, V, F.
- c) F, V, V, V, F.
- d) F, V, V, F, F.
- e) F, F, V, F, V.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ – PR**

73 – Considerando a obesidade como uma doença crônica, que tornou-se um problema de saúde pública na maioria dos países industrializados e que a cirurgia bariátrica é um dos métodos terapêuticos, podemos afirmar EXCETO, que:

- a) A obesidade está relacionada à doença gordurosa não alcoólica do fígado (NAFLD - *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) que por sua vez está associada à obesidade abdominal, resistência insulínica, diabetes, hipertrigliceridemia e hipertensão. A alta prevalência de obesidade e a NAFLD colocam a obesidade como importante causa de cirrose.
- b) Em pacientes obesos mórbidos com IMC superior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup> (independente da presença de comorbidades), nos quais tenha havido falha no tratamento clínico, a cirurgia bariátrica é uma opção terapêutica a ser proposta após atender aos demais quesitos da legislação vigente.
- c) Quando um paciente apresenta sobrepeso/obesidade ou simplesmente distribuição centrípeta (obesidade androide) da gordura corpórea, a história médica e exame clínico devem estar focados nas potenciais causas e complicações da obesidade.
- d) As cirurgias bariátricas, quando classificadas pelo mecanismo de funcionamento, têm como exemplos: a derivação gástrica em y de Roux em que predomina o fator mal absorptivo e a derivação biliopancreática com gastrectomia horizontal em que predomina o fator restritivo.
- e) A derivação gástrica em y de Roux propicia a perda de peso e apresenta riscos nutricionais através de dois mecanismos: a ingestão restrita (macro e micronutrientes) e o desvio de áreas secretórias e absorptivas do estômago e do intestino delgado.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

74 – Homem, 55 anos, procurou assistência médica com queixas de dor e parestesias, fraqueza e glossite. Referiu ter realizado cirurgia bariátrica há nove anos. Trazia como exame complementar: glicemia em jejum de 115 mg/dl. A causa mais provável da neuropatia periférica em questão é:

- a) *Diabetes mellitus*.
- b) Deficiência de retinol.
- c) Deficiência de calciferol.
- d) Deficiência de cobalamina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL SANTA MARTA – DF**

75 – A obesidade é uma doença que compromete múltiplos sistemas e é considerada uma pandemia atualmente. A hipertensão arterial secundária à obesidade tem como fator desencadeante o (a):

- Vasoconstrição anormal.
- Volume circulante diminuído.
- Diminuição do débito cardíaco.
- Diminuição da resistência periférica.
- Hipoinsulinemia com hiperglicemia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS FORÇAS ARMADAS – DF**

76 – A obesidade é cada vez mais prevalente na infância, na adolescência e na idade adulta, sendo um importante problema de saúde pública. Acerca desse tema, assinale a alternativa CORRETA.

- A obesidade infantil exógena, ao contrário da do adulto, deve ser considerada de fácil manejo, pois envolve praticamente a interação de influências metabólicas com alimentares.
- Na obesidade exógena, os fatores ambientais são a dieta hipercalórica e o baixo nível de atividade física, bem como a produção elevada de leptina e diminuída de adiponectinas, proteínas produzidas pelo tecido adiposo visceral, cuja função é regular processos fisiológicos ligados ao metabolismo de carboidratos e gorduras.
- O papel de atividade física regular no manejo da obesidade é importante para melhorar a aptidão física e a massa muscular, enquanto a restrição calórica alimentar aumenta o metabolismo basal e de repouso, ambos importantes para o controle de peso.
- Na infância, a obesidade de origem endógena, como na hipertensão arterial secundária, abrange a grande maioria dos casos, como Cushing e síndromes de Prader-Willi e de Alstrom devem ser realizadas.
- Assim como na obesidade do adulto, na obesidade infantil exógena, a prescrição de medicamentos tem frequente indicação, pois é difícil, para crianças, aderir a dietas com restrição calórica.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES – ES**

77 – Em relação ao controle da glicemia em pacientes hospitalizados, assinale a alternativa INCORRETA:

- A insulinização de paciente em estado crítico deve ser em esquema basal + *bolus* com insulinas NPH e regular, respectivamente.
- Em paciente idoso ou com disfunção renal, a dose total diária de insulina por quilograma de peso deve ser menor devido ao risco de hipoglicemia.
- As metas glicêmicas devem ficar entre 140 a 180 mg/dl

em paciente internados em UTI.

- Paciente diabético tipo 1 deve receber insulina basal mesmo que seja necessário jejum oral, devido ao risco de descompensação cetótica.
- Em pacientes com hiperglicemia diagnosticada durante a hospitalização, valores de hemoglobina glicada acima de 6,5% sugerem a existência prévia de diabetes e necessidade de tratamento após a alta.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES – ES**

78 – Qual a principal causa de úlcera no pé diabético?

- Isquemia de pequenos vasos.
- Arteriosclerose obliterante.
- Neuropatia diabética.
- Imunodepressão do diabetes.
- Pé de Charcot.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO**

79 – Paciente de 50 anos, do sexo feminino, apresenta IMC = 32 kg/m<sup>2</sup>, antecedente de dislipidemia mista e hipertensão arterial sistêmica. Está em tratamento com modificação de estilo de vida. Retorna para atendimento, assintomática, sem alteração no peso e com má adesão à dieta e a atividade física, nega polis. Traz glicemia de jejum = 130 mg/dl. O diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2 pode ser confirmado com o seguinte exame:

- Nova GJ  $\geq 110$  mg/dl.
- Hemoglobina glicada (HbA1C)  $\geq 6,5\%$  medida por Imunoturbidimetria ou Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC).
- Teste de tolerância oral à glicose com 75 g com glicemia de 120 min  $\geq 140$  mg/dl e  $< 200$  mg/dl.
- Glicemia casual  $\geq 180$  mg/dl.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**  
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE DUTRA – MA**

80 – Um senhor de 49 anos de idade busca orientação médica. Tem IMC de 27,5 kg/m<sup>2</sup>; PA = 115 x 75 mmHg, forte história familiar de diabetes e pratica tênis de mesa nos fins de semana. Teve intolerância à glicose por duas ocasiões no último ano. Com base nessas evidências, para prevenir o diabetes, qual é a melhor intervenção nesse caso?

- Iniciar acarbose.
- Iniciar captopril 25 mg/dia.
- Emagrecer com dieta balanceada e praticar exercícios físicos regularmente.
- Iniciar rosiglitazona 4 mg/dia.
- Iniciar metformina, 500 mg três vezes ao dia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE  
DUTRA - MA

81 - Homem de 46 anos de idade, IMC 27,3 kg/m<sup>2</sup>, tem diabetes tipo 2 (diagnosticado há 4 anos) e vem sendo tratado com metformina (2 g/d) e gliclazida MR (90 mg/d) há cerca de 1 ano. Os últimos exames laboratoriais mostraram: glicemia de jejum 208 mg/dl; glicemia pós-prandial: 204 mg/dl; HbA1c: 11,6% (VR: 4-6); creatina: 1,2 mg/dl (VR: 0,7-1,3); colesterol total: 245 mg/dl; colesterol HDL: 35 mg/dl; colesterol LDL: 130 mg/dl; TG: 390 mg/dl. Visando alcançar uma HbA1c < 7%, deve-se, preferencialmente:

- Aumentar a dose de metformina para 2,5 g/dia.
- Adicionar pioglitazona (30 mg/dia).
- Adicionar exenatide (duas vezes por dia) ou liraglutida (uma vez ao dia).
- Adicionar insulina glargina pela manhã ou à noite.
- Todas as medidas supracitadas seriam igualmente eficazes.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015  
(ACESSO DIRETO 1)



CLÍNICA DE CAMPO GRANDE - MS

82 - Entre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na disfunção de célula beta no *diabetes mellitus* tipo 2, assinale a CORRETA:

- Formação diminuída de célula beta.
- Replicação diminuída de célula beta.
- Aumento de apoptose de célula beta.
- A secreção de insulina não está diminuída.
- Replicação reduzida de células beta e aumentada de células alfa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015  
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ - PA

83 - Sobre as incretinas é CORRETO afirmar que:

- O GLP-1 é a incretina predominante, atua liberando glucagon na corrente sanguínea.
- A insulina aumenta mais após dar glicose via oral do que glicose via endovenosa.
- O GLP-1 é produzido nas células beta do pâncreas.
- A grelina é produzida no antro gástrico.
- O PYY é produzido no intestino proximal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015  
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - PI

84 - No metabolismo intermediário, a glicogenólise, a gliconeogênese, a cetogênese hepática, a lipólise e a captação de aminoácidos pelo fígado são ações atribuíveis ao seguinte hormônio:

- Insulina.
- Glucagon.
- Catecolaminas.
- GH.
- Cortisol.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015  
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - PI

85 - M.P.H., 41 anos, feminina, advogada, sedentária, obesa e hipertensa, procura seu consultório porque, durante a realização de *check-up* anual com sua ginecologista, apareceu glicemia em jejum de 117 mg/dl e hemoglobina glicada de 5,9%. A conduta adequada para este caso é:

- Repetir a glicemia em outro dia.
- Solicitar um Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG).
- Repetir a hemoglobina glicada em outro laboratório.
- Orientar dieta e exercício e repetir os exames com 3 meses.
- Prescrever um antidiabético oral.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL INFANTIL VARELA SANTIAGO - RN

86 - Criança deu entrada no P. S. com queixas de perda de peso, poliúria, fome e sede intensas. Passado de infecção do trato urinário por duas vezes e recentes. Ao exame o estado geral é decaído, sudorética, afebril, hipotérmica, hipoativa, pálida (++/4+), com sudorese fria e odor característico. Ausculta pulmonar sem ruídos adventícios. Abdomem flácido e indolor. Hemograma com discreta leucocitose e anemia. Sumário com leucocitúria, hematúria, cetonúria e glicosúria presentes. Qual a hipótese mais provável?

- Cetoacidose diabética.
- Sepse por *diabetes mellitus*.
- Síndrome nefrítica.
- Diabetes insípido descompensada.
- Pielonefrite aguda.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015  
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ONOFRE LOPES  
UFRN - RN

87 - Homem de 63 anos, com antecedentes de *diabetes mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial há cerca de 15 anos, vem em uso de glibenclamida 5 mg, 2 vezes ao dia e losartana 50 mg/dia. Refere sintomas de mal-estar, sudorese e taquicardia, que melhoram com a alimentação. Esses sintomas ocorrem quase diariamente e sem horário preferencial. Em um dos episódios, foi ao hospital e estava com glicemia capilar de 61 mg/dl. Ao exame físico, apresenta: IMC = 25,8 kg/m<sup>2</sup>; PA = 130 x 80; alteração da sensibilidade tátil em membros inferiores. Traz os seguintes exames: glicemia de jejum = 72 mg/dl; glicemia 2h após café = 70 mg/dl; hemoglobina glicada = 7,0%; colesterol total = 172 mg/dl; LDL = 98 mg/dl; HDL = 45 mg/dl; triglicerídeos = 145 mg/dl; creatinina = 2,3 mg/dl (VR = 0,5 - 1,2); Na<sup>+</sup> = 142 (VR = 135- 145); K<sup>+</sup> = 5,9 (VR = 3,5 - 5,0); proteinúria de 24h = 1,4 g/24h. Além disso, o paciente se recusa a usar insulina. A conduta recomendada para esse caso, além de suspender glibenclamida, é iniciar:

- Metformina.
- Sitagliptina.
- Dapagliflozina.
- Glimepirida.

*RESIDÊNCIA MÉDICA 2015  
(ACESSO DIRETO 1)*



*FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA HOSPITAL DE  
CIRURGIA – SE*

88 – Paciente obeso em avaliação de possível diabetes retorna a seu consultório para iniciar seu tratamento com os seguintes resultados de exames que você mandou repetir: glicemia de jejum 189 mg/dl e Hb glicosilada (A1C) 7,2%. Você orienta mudanças no estilo de vida e inicia a medicação mais adequada. Qual o mecanismo de ação desta medicação?

- a) Aumento da produção de glucagon.
- b) Redução da absorção intestinal de glicose.
- c) Redução da produção hepática de glicose.
- d) Aumento da secreção pancreática da insulina.
- e) Prolongamento da ação do peptídeo glucagon símile 1.



**1 COMENTÁRIO** O III par craniano (oculomotor) é responsável pela elevação da pálpebra e pelo olhar para cima, para baixo e medial, além de controlar a constrição pupilar através do núcleo parassimpático de Edinger-Westphal. Por esse motivo, lesões do III nervo geralmente causam ptose palpebral, oftalmoplegia, estrabismo divergente e diplopia (visão dupla), além de midríase (pupila dilatada). No entanto, é importante relem-

brar que o parassimpático é a parte mais externa do III nervo, enquanto que a mononeuropatia diabética do III par ocorre por lesão isquêmica da *vasa nervorum* (parte interna do nervo), normalmente não cursando com alteração pupilar. Portanto, uma característica bastante sugestiva de outras etiologias que lesam o nervo oculomotor, incluindo o acidente vascular encefálico, é a presença de midríase. Resposta: letra B.



## 53 QUESTÃO

**GABARITO UNIFESP:** *Neuropatia periférica (OU neuropatia diabética OU neuropatia).*

**GABARITO PÓS UNIFESP:** *Neuropatia periférica (OU neuropatia diabética OU neuropatia).*

.....

**2 COMENTÁRIO** Temos aqui um quadro de *diabetes mellitus* com mais de 10 anos de duração. Isso, por si só, já aumenta a probabilidade de complicações microvasculares nos órgãos-alvo dessa doença, como neuro, nefro e retinopatia diabética, que geralmente estão presentes após a primeira década de doença. Ora, uma das queixas mais típicas da **neuropatia diabética** (uma polineuropatia sensitivo-motora simétrica de predomínio nas extremidades, em particular nos membros inferiores) é justamente a dor em queimação e outras alterações sensitivas incômodas (como câibras), classicamente uma

queimação na sola dos pés que impede o paciente de dormir. O sintoma tende a se agravar no período noturno, e MELHORA com a deambulação (por isso que o paciente não dorme). O tratamento envolve, além de uma otimização do controle glicêmico, um cuidado redobrado com os pés (fazendo-se o autoexame regularmente à procura de lesões indolores), aliado ao uso de medicamentos para dor neuropática como os antidepressivos tricíclicos em baixa dose (ou inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina — ex.: duloxetina) e certos anticonvulsivantes como a pregabalina e a gabapentina.

---



**3 COMENTÁRIO** O grande problema do diabetes como doença não são sintomas, mas consequências orgânicas irreversíveis dos seus processos fisiopatológicos. Então, os seus critérios diagnósticos são voltados a prever a probabilidade do surgimento de complicações em longo prazo, com base em evidências da literatura médica obtidas nos estudos científicos. Dentre eles constam a glicemia ao acaso maior que 200 mg% (em vigência de

sintomas), a glicemia em jejum  $\geq 126$  mg%, a hemoglobina glicosilada  $\geq 6,5\%$  e o teste oral de tolerância à glicose com glicemia em 2 horas  $\geq 200$  mg%, todos equivalentes entre si (B e C erradas). No diabetes tipo 2, em que pode ocorrer uma disfunção das células beta pancreáticas tão insistente e persistente que pode levar à sua destruição paulatina, muito embora o mecanismo não seja autoimune (D errada). Resposta: A.



**4 COMENTÁRIO** Como todos sabem, a obesidade *centrípetra* (ou abdominal) acarreta risco particularmente mais alto de surgimento da síndrome metabólica (que inclui hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia) – A CORRETA. A obesidade na infância é fator de risco para obesidade na vida adulta, mas muitas crianças obesas não se tornam adultos obesos desde que hábitos de vida saudáveis sejam posteriormente adotados. Já entre os adolescentes, a taxa de persistência da obesidade na vida adulta tende a ser comparativamente mais alta, talvez pelo fato de que

uma mudança de hábitos de vida seja progressivamente mais difícil na medida em que o indivíduo envelhece – B CORRETA. Hoje, já está claro que não só as doenças cardiovasculares têm seu risco aumentado pela obesidade: diversas neoplasias malignas também aumentam de incidência em função do peso corporal do paciente, como Ca de endométrio, colorreto, esôfago, vesícula e tireoide – C CORRETA. A obesidade é fator de risco para AVC e TAMBÉM para doença renal crônica – D ERRADA. Resposta certa: D.





**5 COMENTÁRIO** O análogo de insulina chamado “glargina” é uma droga sintética de ação prolongada que pode ser ministrada 1x ao dia e serve para prover a “insulina basal” que o paciente necessita (isto é, insulinemia em níveis séricos estáveis e suficientes para evitar a cetose). Esta forma de insulina apresenta classicamente baixo risco de hipoglicemia em comparação com as demais insulinas, e isso, obviamente, não mudou. Contudo, hoje já se sabe que mesmo a glargina acarreta risco (ainda que baixo) de hipoglicemia (ex.: na bula do produto está escrito que a hipoglicemia afeta até 8% dos pacientes com DM tipo 2 que tomam glargina associada a outra medicação hipoglicemiante). Logo, considerando que o risco de hipoglicemia da metformina é essencialmente nulo, a explicação mais óbvia para as hipoglicemias noturnas que o paciente vem apresentando só pode ser o uso de glargina. Pois bem, acontece que existe ainda outro problema: durante o dia ele tem glicemias numa faixa acima da faixa-alvo (que seria entre 70-130 mg/dl no jejum e no “pré-prandial”, aceitando-se < 180 mg/dl no período pós-prandial). Além

do mais, é evidente que sua glicemia média não está sob controle: a hemoglobina glicada também está acima do “alvo”, que é < 7%. Ora, toda vez que um usuário de insulina tem hipoglicemia recorrente, a primeira conduta a tomar é reduzir a dose da insulina (e recomendar que o paciente se alimente de forma regular, principalmente em relação ao horário em que a hipoglicemia ocorre). Como o paciente está tendo “escapes” da glicemia durante o dia, mesmo tomando esta dose relativamente alta de glargina, algo deverá ser feito para evitar que tais escapes se agravem ainda mais quando a glargina for reduzida. A melhor saída para um paciente insulínizado é associar uma insulina de ação rápida antes das refeições, de modo a prover picos de insulinemia (que se somarão à insulina basal já fornecida pela glargina) no momento em que o organismo mais precisa disso, ou seja, no período pós-prandial, devendo a insulina rápida ser ministrada 30min antes das refeições, no caso da insulina regular, ou então durante a alimentação, como no caso dos análogos ultrarrápidos, como a lispro. Resposta certa: B.



**6 COMENTÁRIO** Para pacientes com sobrepeso (IMC entre 25-30) que se apresentam dentro do espectro do chamado “pré-diabetes” (glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose) o risco de desenvolver *diabetes mellitus* tipo 2 nos próximos anos é considerado extremamente alto, ainda mais se tratando de indivíduos com forte história familiar da doença. Diversas estratégias diferentes foram estudadas e validadas com o intuito de reduzir esse

risco. Curiosamente, aquela que mostrou maior eficácia (mais do que tomar remédios como metformina ou tiazolidinedionas) foi a associação de dieta + atividades físicas promovendo perda de peso. A chance de DM nos próximos 5 anos chega a ser reduzida em até 60% nos pacientes que têm sucesso com essas medidas. As medicações citadas — na melhor das hipóteses — reduzem o risco em no máximo 30%. Resposta certa: C.

---



**7 COMENTÁRIO** Trata-se de um caso de *diabetes mellitus* tipo 2 (tanto que o paciente vem em uso de metformina), restando a diferenciação entre DM2 clássica e MODY, já que o paciente relata ter sido diagnosticado aos 28 anos de idade. A famosa síndrome MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) descreve um grupo de indivíduos entre 10-30 anos (média: 20-25 anos) que desenvolvem *diabetes mellitus* não autoimune (autoanticorpos negativos, peptídeo C normal), geralmente assintomáticos ou oligossintomáticos, podendo ser obesos ou magros, uma vez que não são observados os fatores de risco clássicos para DM2. O MODY é uma doença genética, com herança autossômica dominante, na qual um gene defeituoso

provoca grave disfunção das células beta das ilhotas pancreáticas. O problema é que, sendo uma doença de herança autossômica DOMINANTE, o pai ou a mãe teriam que ser diabéticos para que este paciente pudesse ter a “chance” de herdar o gene, o que não é o caso (há relato apenas de tios e avó com DM). Existem 6 tipos de MODY, de acordo com o tipo de gene afetado pela mutação. O mais comum é o MODY 3, cujo gene alterado é o HNF-1-alfa (HNF = *Hepatocyte Nuclear Factor*). Face ao exposto, a alternativa mais provável é que se trate de um caso de DM2 clássico com instalação mais precoce que a habitual, já que história familiar, tratamento atual e evolução da doença são compatíveis com esta hipótese. Resposta: opção D.



**8 COMENTÁRIO** As duas glicemias estão acima do normal (que é até 99 mg/dl), porém, encontram-se abaixo do ponto de corte para diagnóstico de *diabetes mellitus* ( $\geq 126$  mg/dl). O que fazer? Antes de estabelecer que ela tem apenas uma glicemia de jejum alterada (condição também chamada de “pré-diabetes”), temos que afastar o diagnóstico de DM “oculto” por um método mais sensível, que é o TOTG 75. Se a glicemia for  $\geq 200$  mg/dl 2h após o teste, o diagnóstico será de DM, devendo-se iniciar tratamento medicamentoso (ex.: metformina). Se o resultado do TOTG 75 estiver entre 180-199 mg/dl o diagnóstico será de intolerância à glicose, o que é interpretado como um estágio ainda mais avançado de pré-diabetes

do que a “glicemia de jejum alterada”. Se  $< 180$  mg/dl, o diagnóstico será de glicemia de jejum alterada apenas. O fato é que nas duas últimas situações a conduta se fundamenta nas MEV (*mudanças terapêuticas no estilo de vida*), com dieta, perda ponderal e atividades físicas. O uso de metformina no pré-diabetes pode ser considerado em pacientes com IMC  $\geq 35$ , idade  $< 60$  anos e mulheres com história prévia de DM gestacional. Contudo, é importante mencionar que, mesmo nestes casos, a instituição bem-sucedida das MEV acarreta maior benefício terapêutico do que qualquer medicação (ou seja, a letra A não é a melhor resposta para essa questão, como muita gente pensou). Logo, resposta certa: E.



**9 COMENTÁRIO** Nos últimos 5 anos, vários trabalhos mostraram tanto um aumento da incidência de diabetes como a piora do controle glicêmico em pacientes previamente diabéticos, com o uso de estatinas em dose máxima. No entanto, o paciente em questão possui história de doença arterial coronariana documentada, o que o

torna um paciente de alto risco. Neste contexto, somos obrigados a pesar o risco X benefício; como sabemos que a estatinas possuem indicação absoluta nesses pacientes, não devemos suspender a droga e sim estabelecer intervenções para melhorar o controle glicêmico. Alternativa B correta.

---



**10 COMENTÁRIO** O rastreio de complicações microvasculares no DM tipo 1 deve começar **5 anos** após o diagnóstico. Lembre-se que as lesões microvasculares em portadores de hiperglicemia crônica levam geralmente 1 década para aparecer - como o exato momento de início do DM 1 consegue ser estabelecido sem dificuldade, estipula-se, por consenso, que tal conduta de rastreio deve se iniciar após 5 anos do diagnóstico. Já no DM 2 o exato momento de início da doença costuma ser impreciso, e por isso é comum que os pacientes já apresentem lesões microvasculares

ao diagnóstico! Assim, o rastreio, nestes pacientes, deve ser iniciado de imediato. Na gestação, devido ao aumento do volume plasmático e do fluxo sanguíneo, em geral, dentro do conjunto de alterações fisiológicas do organismo materno, pode haver surgimento ou agravamento da retinopatia diabética (ex.: sangramento retiniano) em mulheres previamente diabéticas. Mulheres que têm apenas DMG (isto é, DM que aparece durante a gestação) não tiveram tempo suficiente para desenvolver esta complicação microvascular, logo, não precisam ser rastreadas. Resposta certa: C.



**11 COMENTÁRIO** Os hipoglicemiantes orais não devem ser utilizados por um paciente agudamente enfermo pelos seguintes motivos: a doença aguda grave pode comprometer o apetite, levando o paciente a pular refeições ou a comer menos, o que, se ele continuar tomando o mesmo esquema posológico de hipoglicemiantes orais, pode ocasionar hipoglicemia grave. O controle da glicemia no diabético agudamente doente consiste sempre em insulino-terapia, que hoje em dia é feita IDEALMENTE com a aplicação de insulina basal (ex.: glargina, uma insulina de longa duração com baixo risco de hipoglicemia, sendo aceitável também a insulina NPH em pelo menos duas tomadas

diárias - A, B e C erradas) associada a alguma insulina rápida (que pode ser a tradicional insulina regular ou os análogos como aspart ou lispro) conforme a necessidade. A dose das insulinas rápidas pode ser ajustada conforme a aceitação da dieta, e “resgates” podem ser feitos conforme a monitorização do HGT. Resolvida a doença aguda o paciente pode permanecer com o esquema de insulinização (o que seria adequado no caso em tela, haja vista o mau controle glicêmico prévio revelado pela HbA1c muito alta na internação), ou não, podendo, em casos selecionados, retornar aos hipoglicemiantes orais que eram anteriormente utilizados. Logo, resposta certa: D.



**12 COMENTÁRIO** A *acantose nigricans* consiste em uma lesão cutânea caracterizada por placas hiper-keratóticas, aveludadas e de coloração escurecida, que geralmente acomete a parte posterior do pescoço, as axilas, as virilhas e os cotovelos e está comumente associada à resistência insulínica primária. Como tanto

a síndrome metabólica (letra C) como a síndrome dos ovários policísticos (letra A) cursam com resistência insulínica, a *acantose nigricans* pode ser vista em ambas as condições. No entanto, a banca organizadora do concurso manteve apenas a letra C como gabarito oficial do concurso.

---





**13 COMENTÁRIO** A droga de primeira escolha no tratamento inicial do DM tipo 2 com hiperglicemia não muito acentuada, principalmente se tratando de paciente obeso, é sem dúvida a metformina. Sabemos que seu mecanismo de ação é a diminuição da gliconeogênese hepática, fenômeno que contribui para a redução da glicemia de jejum do paciente. Resposta certa: C.

---



**14 COMENTÁRIO** Os níveis de hemoglobina glicada são expressos como um percentual do total de hemoglobina circulante. Logo, em uma anemia carencial (onde a meia-vida das hemácias não se encontra reduzida), o percentual de A1C para um mesmo nível médio de glicemia será **PROPORCIONALMENTE MAIS ELEVADO**, o que pode confundir a interpretação do exame (I errada). A hipervitaminose C resulta em valores falsamente reduzidos de A1C, pois a vitamina C em excesso inibe a glicosilação não enzimática da

hemoglobina (II errada). Hemoglobinopatias promovem hemólise e, conseqüentemente, diminuição na meia-vida das hemácias. Assim, a hemoglobina glicada perde sua acurácia em fornecer uma estimativa da média de glicemias nos últimos 2-3 meses (a meia-vida normal da hemácia é de 120 dias, mas numa hemoglobinopatia pode chegar a 15-20 dias) - III ERRADA. A glicosilação não enzimática da hemoglobina é um processo lento (IV errada). Enfim, a assertiva V é a única que está correta. Resposta certa: B.



**15 COMENTÁRIO** A polineuropatia diabética é primariamente uma polineuropatia sensitiva simétrica, comprometendo inicialmente as extremidades distais dos membros inferiores. Com o progredir da doença, a perda sensitiva ascende e ao atingir o terço médio das panturrilhas, costuma aparecer nas mãos. Este padrão de acometimento é justifi-

cado pelo fato de a doença acometer preferencialmente os axônios mais longos em um primeiro momento. Por conta da topografia do dano neurológico, caracterizamos a perda sensitiva como em “meias e luvas”. O envolvimento motor segue o mesmo padrão, mas geralmente surge mais tardiamente em pacientes com diabetes grave. Resposta: D.

---



**16 COMENTÁRIO** Com uma glicemia  $\geq 300$  mg/dl está indicado o uso de insulina no esquema terapêutico do DM tipo 2, mesmo que se trate de paciente virgem de tratamento. Existe, nesta situação, um componente de “glicotoxicidade” que diminui a resposta terapêutica aos hipoglicemiantes orais, isto é, um excesso tão grande de glicose no sangue acaba prejudicando o funcionamento

das células beta nas ilhotas pancreáticas, de modo que a secreção de insulina é comprometida (e drogas como as sulfonilureias e os incretinomiméticos passam a ter suas ações reduzidas). Após melhora do controle glicêmico, em alguns pacientes é possível de-escalonar a terapia, suspendendo a insulina e mantendo apenas hipoglicemiantes orais, combinados ou não. Resposta certa: D.

---



**17 COMENTÁRIO** A paciente descobriu ser diabética (2 glicemias de jejum acima de 125 mg/dl), e apresenta sobrepeso (IMC > 25). Ora, trata-se de um quadro clássico de DM tipo 2! A droga de primeira escolha na ausência de insuficiência renal, bem como na ausência de hiper-

glicemia muito acentuada (> 300 mg/dl) é a *metformina*, associando-se outros tratamentos de acordo com a necessidade! Vale lembrar que, uma vez CONFIRMADO o diagnóstico de DM, é obrigatório iniciar tratamento medicamentoso. Resposta certa: C.

---



**18 COMENTÁRIO** Vamos analisar as afirmativas da questão: I) O paciente não preenche critérios diagnósticos para diabetes. Os escapes glicêmicos apresentados são justificados pela resposta endócrina-metabólica decorrente da infecção (aumento de hormônios hiperglicemiantes) - (CORRETA). II) O alvo no paciente grave é manter a glicemia entre 140 e 180; com duas

glicemias consecutivas  $> 180$ , o ideal é iniciar insulina regular IV em bomba infusora - (INCORRETA). III) Caso o paciente esteja se alimentando pela via oral (sem nutrição enteral contínua), antes das refeições devemos manter a glicemia  $< 140$ , enquanto que após as refeições o ideal é manter as glicemias abaixo de 180 - (CORRETA). Alternativa D correta.

---



**19 COMENTÁRIO** Temos uma paciente jovem com dor abdominal, desidratação e taquipneia, que dá entrada na emergência com glicemia capilar = 342 mg/dl. É exatamente assim que muitos pacientes abrem o quadro de DM1, com um episódio de Cetoacidose Diabética (CAD)! Mas, e esse “abdome agudo”? Postula-se que ocorra na CAD devido ao atrito entre os folhetos peritoneais, que se encontram desidratados – podendo inclusive simular um abdome cirúrgico. A leucocitose também pode “enganar” nesses casos, já que a maioria dos pacientes se apresenta com discreta leucocitose, devido à intensa atividade do córtex adrenal. E como iniciar o tratamento? Ao contrário do que muitos pensam, o mais importante,

INICIALMENTE, é a hidratação venosa, e não a insulina, já que esses pacientes estão, via de regra, MUITO DESIDRATADOS. Além disso, o início da insulinoterapia leva à entrada intracelular de glicose, que leva consigo líquido, agravando a hipovolemia caso seja administrada antes da hidratação venosa. Portanto, a primeira medida é realmente a hidratação venosa, que deve ser feita inicialmente com solução salina a 0,9% ou a 0,45% (dependendo do sódio sérico, se normal/baixo ou elevado). O volume inicial deve ser de 20 ml/kg rápido em crianças e adolescentes, ou 1.000 ml em adultos. Outras medidas de suporte úteis incluem oxigenoterapia para pacientes dispneicos e monitorização eletrocardiográfica. Resposta, portanto, opção C.



**20 COMENTÁRIO** Os critérios diagnósticos de *diabetes mellitus* estão expostos na tabela a seguir.

<b>Critérios diagnósticos de DM</b>
1) Hemoglobina glicada ( $A_{1c}$ ) $\geq 6,5\%$ * <b>OU</b>
2) Glicemia de jejum $\geq 126$ mg/dl <b>OU</b>
3) Glicemia 2h após TOTG 75 $\geq 200$ mg/dl <b>OU</b>
4) Glicemia aleatória $\geq 200$ mg/dl + sintomas de hiperglicemia (“polis”)
<i>* Desde que o método utilizado seja aprovado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)</i>

Lembre-se de que, excetuando o critério número 4, todos os demais necessitam de CONFIRMAÇÃO com uma segunda dosagem. Assim, a única opção que respeita

esses critérios é a letra B, pois com ela a nossa paciente contempla dois critérios diferentes, o que equivale a repetir qualquer um deles. Resposta certa: B.





**21 COMENTÁRIO** Devido a maior frequência de doenças autoimunes, portadores de *diabetes mellitus* tipo 1 devem fazer rastreamento para disfunção tireoidiana, disfunção de B12 e doença celíaca, especialmente na presença de sintomas. Estima-se que 5-10% dos pacientes com DM tipo 1 desenvolvem doença celíaca, sendo mais comum em pacientes do sexo feminino, com

idade mais jovem ao diagnóstico, duração mais longa do diabetes e presença de doença tireoidiana. A presença de sintomas gastrointestinais como intolerância alimentar e diarreia acontece na minoria desses pacientes e, por esse motivo, atualmente recomenda-se o *screening* de doença celíaca em todas as crianças e adolescentes com DM tipo 1. Resposta: A.

---



**22 COMENTÁRIO** A liberação de adrenalina aumenta a glicogenólise e a gliconeogênese hepática, contrapondo-se à hipoglicemia (A - errada). A deficiência de insulina leva à menor utilização da glicose e consequente perda renal da glicose filtrada nos glomérulos, porém, não ocorre hipoglicemia porque ao mesmo tempo a gliconeogênese encontra-se desinibida pela falta de insulina, na realidade, isso acaba gerando hiperglicemia, pois o corpo

produz mais glicose do que o que é perdido (C - errada). O que desencadeia a lipólise não é diretamente a queda da glicose intracelular, e sim o aumento dos hormônios contrarreguladores em face a uma diminuição dos níveis de insulina (D - errada). Uma deficiência na resposta desses contrarreguladores (ex.: carência de glucagon) pode levar o paciente à hipoglicemia nesta situação. Resposta certa: B.

---



**23 COMENTÁRIO** Questão tranquila! Vamos pensar juntos. Qual é a causa mais importante de amaurose entre indivíduos de 20-74 anos? Qual doença causa complicações microvasculares retinianas em cerca de 80-100% dos casos após 20 anos de doença, sendo muito comum em pacientes que não realizam rastreamento adequado?

Qual condição pode apresentar evolução insidiosa até amaurose completa, sendo classicamente visualizada, ao exame de fundo de olho, microaneurismas e micro-hemorragias? A resposta para essas perguntas é uma só: a retinopatia diabética. Logo, o *diabetes mellitus* é a principal hipótese diagnóstica. Resposta, portanto, opção C.

---



**24 COMENTÁRIO** Bem, pelo relato, a paciente parece estar fazendo hipoglicemias frequentes. Considerando que o risco de hipoglicemia com a MTFM é desprezível, o culpado só pode ser a repaglinida, um secretagogo oral de ação ultrarrápida que na prática funciona como a insulina regular (pico de insulina cerca de 30min após a tomada). O risco de hipoglicemia com essas drogas é baixo, mas sem dúvida superior ao da MTFM. Assim, vamos ter que suspender o medicamento.

*Que droga colocar em seu lugar? Outro secretagogo, como glimepirida? Claro que não. Vamos preferir um moderno incretinomimético, drogas que produzem bom controle glicêmico com risco também desprezível de hipoglicemia. A vildagliptina (*Galvus*) é um bom exemplo. Os incretinomiméticos aumentam a secreção pancreática de insulina somente em resposta à glicose absorvida pelo tubo digestivo, logo, são bastante seguros e eficazes. Resposta certa: D.*

---



**25 COMENTÁRIO** O diagnóstico de hipoglicemia é formalmente confirmado pela *tríade de Whipple*: (1) valores reduzidos de glicose, (2) sintomas de hipoglicemia (neuroglicopênicos e hiperadrenérgicos) (3) melhora clínica após reposição de glicose hipertônica IV. Resposta certa: C.

---



**26 COMENTÁRIO** A insulinoterapia pode ser iniciada em etapas precoces do tratamento do diabetes tipo 2, quando modificações do estilo de vida (dieta e exercícios) associadas à metformina forem insuficientes para obter controle glicêmico após 3 meses de início do tratamento. A insulina também pode ser escolhida como segundo agente terapêutico quando a HbA1c estiver > 8,5%, após a dose máxima de metformina, ou se o paciente estiver apresentando sintomas de hiperglicemia. Outra indicação são os pacientes com DM2 e glicemia de jejum persistentemente elevada, com HbA1c acima do valor alvo máximo desejável, apesar do uso de doses máximas de dois ou três antidiabéticos orais. As alterações no perfil lipídico mais comum no DM são hipertrigliceridemia e redução do HDL-C, podendo até predizer resistência insulínica. O controle glicêmico pode, também, modificar benefi-

camente o perfil lipídico, particularmente naqueles com níveis muito elevados de triglicerídeos e pobre controle glicêmico. Não está indicado aumentar a dose de atorvastatina, pois a meta de LDL-colesterol é < 100 mg/dl. Os fibratos são recomendados quando os níveis de triglicerídeos são > 500 mg/dl. A rosiglitazona teve sua venda suspensa em diversos países após relatos de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares. Além disso, uma glicemia entre 150-250 mg/dl indica que o paciente encontra-se em uma fase intermediária na qual começam a aparecer sinais de falência pancreática. São indicados secretagogos de insulina ou a própria insulina. Nosso paciente já faz uso do Glimepirida não obtendo controle glicêmico, assim devemos iniciar insulinoterapia. Diante do exposto acima, escolhemos a letra A como resposta (iniciar insulinização).



**27 COMENTÁRIO** Questão clássica. Podemos dizer que o paciente possui critérios para pré-diabetes, o que é feito quando há valores de glicemia de jejum entre 100 - 125 mg/dl (“glicemia de jejum alterada”); glicemia pós-prandial ou TOTG 75 (2h) de 140 - 199 mg/dl (“intolerância à glicose”); ou hemoglobina glicada de 5,7-6,4%. Porém, antes de taxar o paciente como “pré-diabético”

devemos descartar a existência de *diabetes mellitus* lançando mão de um exame mais sensível. Este exame é o TOTG 75 (teste de tolerância oral à glicose, com 75 g de glicose anidra ministrados pela via oral e dosagem da glicemia 2h depois). Tal método pode “desvendar” a existência de DM previamente não detectado (glicemia  $\geq$  200 mg/dl) em uma fração significativa dos casos. Resposta: letra B.



**28 COMENTÁRIO** O tratamento da obesidade não é considerado fácil em nenhuma faixa etária, justamente por envolver complexas interações entre influências metabólicas e hábitos alimentares (A errada). As atividades físicas regulares, ao aumentarem a massa muscular, aumentam a taxa metabólica basal contribuindo para o balanço negativo de calorias e promoção

da perda de peso em obesos — quer dizer, não é a dieta que faz isso. A dieta apenas diminui o aporte calórico (C errada). Em qualquer faixa etária, o tipo mais comum de obesidade é o exógeno (D errada). Medicamentos anorexígenos não são empregados de rotina na infância (E errada). Enfim, a letra B é autoexplicativa e está correta. Resposta certa: B.

---





**29 COMENTÁRIO** Vamos recordar os critérios diagnósticos de *diabetes mellitus*: 1 - Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl em duas ocasiões distintas; 2 - Glicemia randômica  $\geq 200$  mg/dl na presença de sintomas de hiperglicemia

(os “polis”, como polifagia, polidipsia, poliúria e perda ponderal); 3 - TOTG  $\geq 200$  mg/dl após 2h; 4 - Hemoglobina glicada  $\geq 6,5\%$ . Logo, dentre os critérios que foram apresentados nas opções, apenas a letra D é válida.

---



**30 COMENTÁRIO** Os sinais e sintomas apresentados permitem o diagnóstico de **cetoacidose diabética**: (1) sintomas como polidipsia, dor abdominal, náuseas e mal-estar geral; (2) hiperglicemia (> 250 mg/dl); (3) acidose metabólica grave e (4) cetonúria/cetonemia. Pois bem, é possível um paciente portador de DM2 (provável tipo de DM neste caso, já que o paciente fazia uso apenas de hipoglicemiantes orais, sem insulina) desenvolver um quadro de CAD? Sim, é possível, principalmente se houver algum fator desencadeante como uma infecção. Lembre-se de que em uma situação de estresse fisiológico como uma infecção grave, pode haver um desequilíbrio tão intenso entre hormônios “contra-insulínicos” e a produção endógena de insulina que surge um “hipoinsulinismo relativo profundo”, fazendo a balança pender para o lado da cetogênese hepática. Então, considerando este diagnóstico, vamos às alternativas.  
**A errada:** a CAD é uma acidose metabólica *com ânion-gap aumentado à custa do acúmulo de corpos cetônicos*.  
**B errada:** o grau de hiperglicemia nem sempre tem relação

direta com o grau de acidose, pois pode ser o caso, por exemplo, do paciente ter ingerido muito açúcar – nesta situação, mesmo uma CAD inicial, com acidose leve, pode ser acompanhada por importante hiperglicemia.  
**C errada:** na CAD, por efeito da diluição osmótica do sódio sérico exercida pelo aumento da glicose (que “puxa” a água para o intravascular), espera-se HIPONatremia.  
**D certa:** uma das mais temíveis complicações do tratamento da CAD é o edema cerebral, cuja fisiopatologia ainda é pouco compreendida. Sabemos que ele tende a acontecer em crianças e, principalmente, nos pacientes que recebem bicarbonato de sódio no tratamento da CAD.  
**E errada:** a leucocitose com desvio à esquerda pode ocorrer somente pela CAD em si, mas pode também significar a coexistência de um processo infeccioso. O diagnóstico de infecção da FO é feito visualmente, pela inspeção da ferida (eritema, edema e secreção). A mera presença de leucocitose não garante infecção da FO: a infecção, na realidade, pode estar em outros locais (ex.: urina, pulmão, pele, ossos etc). Resposta certa: D.



**31 COMENTÁRIO** O que mais mata o paciente diabético tipo 2 são as doenças cardiovasculares, com destaque para a doença coronariana, que não raro pode ser “silenciosa” nesses doentes (manifestando-se pela primeira vez

como IAM ou mesmo morte súbita). As doenças cerebrovasculares também são prevalentes neste grupo, mas a literatura afirma que a coronariopatia é estatisticamente um pouco mais importante. Resposta certa: B.

---



**32 COMENTÁRIO** A forma de diabetes que por definição possui transmissão genética autossômica dominante é a síndrome **MODY** (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*). O que é mesmo essa síndrome? Trata-se de uma doença caracterizada por um diabetes não insulino dependente diagnosticado em idade precoce (< 25 anos), com transmissão autossômica dominante (história familiar positiva é a regra) e ausência de autoanticorpos. Existem 6 tipos de MODY, de acordo com os tipos de gene afetado pela

mutação. O mais comum é o MODY 3, cujo gene alterado é o HNF-1-alfa (HNF = *hepatocyte nuclear factor*). Estima-se que 5% dos diabéticos tipo 2 sejam MODY 3. O segundo tipo é o MODY-2, cujo gene alterado é o glucoquinase. Os demais 4 tipos são raros. As demais formas de diabetes apresentadas nas alternativas também possuem componente genético importante, porém são heranças mais complexas e que envolvem múltiplos genes. Portanto, resposta certa: C.



**33 COMENTÁRIO** Uso de 2 ou 3 drogas hipoglicemiantes orais, mantendo a hemoglobina glicada > 7%, constitui critério de *falência terapêutica* no DM 2, indicando início de insulinoterapia. Insistir no tratamento sem insulina, como sugerem as letras C e D, comprovadamente acarreta aumento no risco de complicações microvasculares. A insulinoterapia no DM 2 é iniciada geralmente com esquema de insulina *bedtime* (“na

hora de dormir”), cujo intuito é evitar a hiperglicemia matinal, otimizando o efeito dos hipoglicemiantes orais (que deverão ser mantidos) tomados ao longo do dia. A formulação empregada pode ser a clássica NPH ou as novas insulinas ultralentas, como glargina, detemir e degludec (B errada). A dose de NPH *bedtime* é **0,2 U/kg**, que para o nosso paciente será de 16 U (A errada, E certa). Resposta certa: E.

---



**34 COMENTÁRIO** A substância que possui relação direta com a insulina é o peptídeo C. Esse peptídeo tem como função promover a ligação das cadeias A e B da insulina, formando assim a proinsulina. Antes de ser liberada da célula beta pancreática, o peptídeo C é clivado da molécula de proinsulina, dando origem à insulina. Assim, tanto o peptídeo C e a insulina são liberados de

maneira equimolar na circulação sanguínea. Clinicamente, o peptídeo C é um marcador da secreção endógena de insulina, podendo ser utilizado para diferenciação entre o diabetes tipo 1 e 2, além de auxiliar na diferenciação entre a hipoglicemia por causas endógenas (valores elevados no insulinoma) ou exógenas (valores suprimidos no uso inadvertido de insulina). Resposta: C.

---



**35 COMENTÁRIO** A metformina é formalmente contraindicada na insuficiência renal grave, com Clcr < 30 ml/min, pelo risco de acidose láctica grave e refratária. Situações onde existe risco de IRA grave, como choque

hemodinâmico e doença aguda grave qualquer, também indicam sua suspensão, assim como o uso de contraste iodado, haja vista que o contraste pode causar IRA. Resposta certa: A.

---



**36 COMENTÁRIO** As tiazolidinedionas são contraindicadas em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, principalmente se classe III ou IV, uma vez que

causam retenção hidrossalina, podendo levar à piora dos sintomas congestivos. As demais alternativas estão corretas e são conceituais. Resposta certa: letra C.

---





**37 COMENTÁRIO** No DM tipo 2 inicialmente o paciente apresenta resistência periférica à insulina, e as células betapancreáticas reagem aumentando a produção deste hormônio. Chega um momento, porém, que as refe-

ridas células “cansam” e a produção de insulina cai. Em fases ainda mais avançadas, sabemos que as células beta degeneram, sofrendo apoptose e acúmulo de material amiloide. Logo, resposta certa: C.

---



**38 COMENTÁRIO** Por motivos pouco compreendidos, o acúmulo de tecido adiposo exerce efeito estimulador do sistema nervoso simpático. Assim, obesos apresentam tônus adrenérgico basal superior ao de indivíduos

não obesos. Tal fenômeno resulta em diversas anomalias fisiológicas, incluindo uma maior propensão à vasoconstrição, o que aumenta a resistência vascular periférica, elevando a pressão arterial. Resposta certa: A.

---



**39 COMENTÁRIO** A *síndrome de Prader-Willi* é uma clássica contraindicação à cirurgia bariátrica, por um simples motivo: estes pacientes têm HIPERFAGIA HIPOTALÂMICA, logo, a bariátrica em nada modifica a causa da obesidade,

que é um distúrbio central na regulação do apetite. As demais opções citadas representam indicações da cirurgia bariátrica, lembrando que IMC > 40 define “obesidade mórbida” (isto é, A e D são idênticas). Resposta certa: C.

---



**40 COMENTÁRIO** A CAD é uma forma de apresentação mais frequente em crianças pequenas, pelo fato de nas faixas etárias mais baixas o paciente não conseguir expressar corretamente seus sintomas, o que “dá tempo” para a instalação do quadro de CAD na vigência de insulinopenia absoluta. A principal ferramenta diagnóstica do DM é a dosagem da glicemia plasmática em jejum. Leucocitose em um quadro de CAD não necessariamente significa infecção: a leucocitose neutrofílica é um marcador

inespecífico de fase aguda, podendo aparecer somente pela CAD em si! Glicosúria sem hiperglicemia é sinal de disfunção do túbulo proximal, e não de *diabetes mellitus* (na qual a glicosúria sempre vem acompanhada de hiperglicemia). Enfim, a enurese noturna em uma criança que já havia adquirido o controle esfinteriano comumente é um sinal de alerta para a presença de poliúria, condição que obriga a avaliação para o diagnóstico de *diabetes mellitus*! Resposta certa: E.

---



**41 COMENTÁRIO** A miocardiopatia diabética é uma das lesões de órgão-alvo que pode aparecer nesta doença, e tem como base fisiopatológica a microangiopatia que acomete o leito coronariano após as coronárias epicárdicas, que assim podem ser normais (A correta). A nefropatia diabética é, na maioria das vezes, uma glomerulopatia, que se inicia com microalbuminúria (lesão incipiente) e evolui com graus progressivos de proteinúria não seletiva e perda cumulativa de néfrons, chegando ao estágio de doença renal em fase terminal (C correta). Na retinopatia diabé-

tica, a lesão microvascular da retina resulta em isquemia multifocal do tecido retiniano, o qual reage secretando localmente fatores de crescimento vascular. O resultado é a proliferação de neovasos, que são frágeis e podem se romper, gerando hemorragia e descolamento de retina, o que culmina em retrações fibróticas reacionais na câmara vítrea (D correta). Enfim, na mononeuropatia múltipla, o paciente apresenta comprometimento misto do nervo, tanto motor, quanto sensitivo, mas o predomínio é do componente motor. Logo, resposta certa: B.



**42 COMENTÁRIO** A *hiperglicemia* pode complicar a Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) devido à indução de resistência periférica à insulina pelo excesso de citocinas pró-inflamatórias. Assim, um indivíduo previamente não diabético pode apresentar um fenótipo de “diabetes transitório”, que persiste enquanto durar a SIRS. A hiperglicemia, neste contexto, piora todos os desfechos clínicos do paciente, pois exerce efeito imunodepressor, dificulta a cicatrização de feridas e altera a função endotelial como um todo. Logo, é preciso combatê-la através da administração endovenosa (infusão contínua) de insulina! O grande problema é que um controle muito rigoroso da glicose em pacientes “inflamados” acarreta elevado risco de

complicações, especialmente HIPOglicemia. Até pouco tempo atrás a orientação oficial era que a faixa-alvo de glicemia para esses doentes fosse entre 80-110 mg/dl, porém, estudos posteriores observaram um aumento na morbimortalidade relacionado à tal estratégia, justamente porque um excesso de episódios de hipoglicemia (às vezes imprevisível) acontecia. A hipoglicemia promove hiperativação do sistema cardiovascular, aumentando o risco de arritmias cardíacas e IAM, além de poder danificar diretamente o SNC! Assim, nos dias de hoje, a faixa-alvo recomendada para o controle glicêmico do doente “inflamado” passou a ser entre **140-180 mg/dl**, o que comprovadamente influi de forma positiva no tratamento geral do paciente crítico! Resposta certa: C.



**43 COMENTÁRIO** Todos os fatores citados podem fazer parte da gênese de um quadro de pé diabético, mas aquele que é considerado o mais importante, a condição *sine qua non* para o surgimento desta complicação é, sem dúvida nenhuma, a existência de NEUROPATIA DIABÉTICA subjacente. Sabemos que a forma mais comum de neuropatia diabética é a polineuropatia sensitiva das extremidades, uma condição marcada pela ocorrência de hipo/anestesia com parestesias em “luvas” e “botas”.

Esses pacientes perdem um importante mecanismo de defesa das extremidades: a sensação de dor. Logo, eles ferem mais seus pés e artelhos, o que favorece o surgimento das feridas que dão origem às úlceras infectadas que comumente causam celulite, osteomielite e necessidade de amputação dos pés. Os demais fatores citados são adjuvantes neste processo, mas, como enfatizado, o mecanismo essencial que inicia o pé diabético é sempre a neuropatia diabética sensitiva distal. Resposta certa: C.

---



**44 COMENTÁRIO** Na CAD temos um desequilíbrio entre insulina e hormônios contrainsulínicos (glucagon, cortisol, adrenalina). A insulina está reduzida, e os outros hormônios estão aumentados, o que desvia todo o metabolismo intermediário no sentido de aumentar a glicemia (glicogenólise, gliconeogênese) e acelerar a formação de corpos cetônicos (cetogênese).

Outros efeitos da absoluta carência de insulina são a lipólise e a proteólise, os quais são importantes para que possa haver gliconeogênese, já que os substratos para a síntese de “glicose nova” e mesmo dos corpos cetônicos vêm dos triglicerídeos e dos polipeptídeos. Logo, há aumento de ácidos graxos livres e aminoácidos no sangue. Resposta certa: B.

---



**18 QUESTÃO**

**GABARITO OFICIAL:** *Medida: Cirurgia bariátrica OU cirurgia metabólica OU cirurgia de Fobi-Capella E Justificativa: IMC  $\geq$  35 (Kg/m<sup>2</sup>) com comorbidades OU obesidade grau II com comorbidades.*

.....

**45 COMENTÁRIO** Com um IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> (o IMC dessa paciente é 37,77 kg/m<sup>2</sup>), na presença de comorbidades relacionadas à obesidade (ex.: apneia do sono, osteoartrite e *diabetes mellitus*), já tendo falhado à terapia nutricional, a

melhor opção não farmacológica para a perda ponderal é a cirurgia bariátrica, cuja técnica mais utilizada na atualidade é o *by-pass* gástrico em y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella, que agora vem sendo chamada também de “cirurgia metabólica”).

---



**46 COMENTÁRIO** Seguindo a lógica da individualização da terapia, considerando que o paciente é obeso, o ideal é prescrever algum antidiabético oral que não promova ganho ponderal! A insulina e os secretagogos, como glinidas e sulfonilureias, por elevarem a insulinemia, exercem efeito anabolizante, isto é, favorecem o ganho de peso! Já as gliptinas, que representam os inibidores da DPP-IV de uso oral (incretinomiméticos) melhoram o controle glicêmico

otimizando a secreção de insulina em resposta à ingesta de glicose, isto é, não aumentam a insulina independentemente da glicose ingerida, e assim não se associam a ganho de peso nem hipoglicemia. De fato, se o paciente tiver condições de arcar com seu custo, esta classe seria a opção ideal para o referido paciente que persiste com descontrole glicêmico leve (jejum < 200 mg/dl, hemoglobina glicada entre 7-8%). Resposta certa: A.

---



**47 COMENTÁRIO** Nosso paciente possui descontrole glicêmico crônico, apesar de fazer uso de dois hipoglicemiantes orais... Podemos afirmar isso em vista do fato de que ele está longe de todas as metas terapêuticas preconizadas no DM 2, que seriam: (1) Glicemia de jejum entre 70-130 mg/dl; (2) Hemoglobina glicada < 7%; (3) Colesterol total < 200 mg/dl; (4) Colesterol LDL < 100 mg/dl (idealmente < 70 mg/dl); (5) Colesterol HDL > 35 mg/dl; (6) Triglicerídeos < 150 mg/dl. Ora, se ele já está em uso de dois hipoglicemiantes orais em doses “otimizadas” (faixa de dose da glibenclamida = 2,5-20 mg/dia; faixa de dose da metformina = 1.000-2.550 mg/dia), existem

duas opções possíveis para o próximo passo terapêutico: (1) associar uma terceira droga oral, (2) iniciar a insulinição, inicialmente com “*insulina bedtime*”, isto é, insulina noturna antes de dormir, cujo intuito é melhorar a glicemia na manhã do dia seguinte de modo que os hipoglicemiantes orais sejam tomados num contexto de melhor controle glicêmico de base (o que poderia prolongar um pouco mais a duração de um controle glicêmico adequado com essas drogas, antes de partir para a *insulinização plena* do paciente). Além disso, é claro, temos que melhorar o controle *lipêmico*. As drogas de escolha para baixar o LDL são as **estatinas**. Resposta certa: C.



**48 COMENTÁRIO** Bem, o paciente usa três hipoglicemiantes orais e, mesmo assim, encontra-se com sintomas de hiperglicemia, sugerindo a existência de hiperglicemia crônica grave, o que pode ser confirmado por uma dosagem de hemoglobina glicada MUITO acima do alvo de 7%. O próximo passo nesse contexto, então, é insulinar o paciente – este é o quadro clássico do doente que “esgotou” a reserva pancreática de células beta, ou seja, ele perdeu a capacidade de produzir insulina, e por isso precisa de insulina exógena!

A insulinização provavelmente vai melhorar os TG (estimulando a lipoproteína lipase sensível à insulina). Não há necessidade de prescrever fibrato neste momento, pois os TG estão abaixo de 500 mg/dl (acima desse valor o fibrato seria obrigatório a fim de prevenir a ocorrência de pancreatite aguda) e, como vimos, ainda há uma conduta a ser tomada (o uso de insulina). Enfim, a estatina que o paciente toma não precisa ter sua dose modificada, pois o LDL está no alvo preconizado (faixa ideal  $\leq 70$  mg/dl). Resposta certa: C.



**49 COMENTÁRIO** A insulina é um hormônio anabolizante que produz glicogeniogênese e lipogênese, suprimindo a gliconeogênese e a cetogênese hepática. O glucagon é seu principal CONTRARREGULADOR, exercendo ação católica diametralmente oposta, isto é,

estimula a glicogenólise e a lipólise, aumentando a gliconeogênese e a cetogênese hepática. Os demais hormônios citados também são contrarreguladores de insulina, e atuam no metabolismo intermediário potencializando as ações do glucagon. Logo, melhor resposta: B.

---



**50 COMENTÁRIO** A dose de ataque de insulina regular intravenosa utilizada na abordagem inicial da CAD varia de 0,1 a 0,15 U/kg, preferindo-se a dose mais elevada nos pacientes com glicemia inicialmente muito alta (A errada). Um conceito CRUCIAL a respeito do tratamento da CAD é que quando o paciente melhora a acidose e a glicemia, devemos fazer a transição da insulina regular IV para a insulina NPH-SC. É importante compreender que essa transição TEM QUE SER FEITA com um período de *sobreposição* das duas insulinas! Em nenhum momento o paciente pode ficar “sem insulina”, pois existe um risco real de recidiva da CAD em curto prazo. A insulina NPH demora algumas horas para começar a agir após ser ministrada no subcutâneo (por uma questão farmacodinâmica dessa formulação de insulina), logo, não se deve suspender a regular antes de iniciar a NPH! Quando a NPH começar a fazer efeito aí sim suspenderemos a insulina regular intravenosa (B errada). Cumpre ressaltar que nesta fase de melhora e transição para insulina subcutânea o paciente DEVE RETOMAR A ALIMENTAÇÃO ORAL (isso

é importante para evitar a hipoglicemia quando a insulina NPH começar a fazer efeito). Logo, depreende-se que ele iniciará sua alimentação oral num momento em que a insulina regular intravenosa ainda estará sendo infundida! Vale ressaltar aqui um detalhe: a dose de insulina, neste momento, é variável, dependendo da resposta individual do paciente! Quando ocorre a melhor clínico-metabólica em geral diminuimos a dose de insulina (por exemplo: de 0,1 U/kg/h para 0,05 U/kg/h). No entanto, é perfeitamente possível que determinado paciente com maior grau de “resistência à insulina” necessite de doses relativamente mais altas, podendo retomar a alimentação oral enquanto a dose de 0,1 U/kg/h está sendo ministrada em infusão contínua (C errada). Enfim, a decisão para iniciar a insulinização subcutânea (sobrepondo-a com a insulina intravenosa e posteriormente retirando esta última) é tomada quando a ACIDOSE MELHORA E A GLICEMIA ESTABILIZA, o que se acompanha, naturalmente, de normalização do ânion-*gap* e negatificação da cetonemia. Resposta certa: D.

**68 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *Obesidade Grau 1.*

.....

**51 COMENTÁRIO** As alterações no peso corpóreo são melhor avaliadas através do cálculo do IMC (Índice de Massa Corporal). Sua fórmula é: peso (em kg) / altura x altura (em m<sup>2</sup>). Jogando os dados do paciente na fórmula, vemos que seu IMC é 31,14, quer dizer, acima de 30 e abaixo de 35, o que é classificado como obesidade grau I.

---



**52 COMENTÁRIO** Vamos analisar as alternativas da questão: a) Os níveis ELEVADOS de glucagon (devido a ausência de resposta inibitória por parte da insulina), assim como de outros hormônios contrarreguladores da insulina, contribuem para a patogênese da cetoacidose diabética (INCORRETA); b) Os níveis glicêmicos no estado hiperosmolar não cetótico costumam estar muito elevados (chegando a valores  $> 1.000$ ), enquanto que na cetoacidose diabética geralmente observamos níveis glicêmicos entre 300-500 mg/dl (INCORRETA); c) A cetoacidose diabética é uma complicação caracteristicamente associada ao diabetes tipo 1, enquanto que o

estado hiperosmolar não cetótico ocorre mais frequentemente em pacientes com diabetes tipo 2 (INCORRETA); d) Apesar de muito mais frequente em pacientes com diabetes tipo 1, a cetoacidose diabética também pode ocorrer em pacientes com diabetes tipo 2 em situações de grande estresse, como infecções graves, trauma e emergências cardiovasculares (CORRETA); e) O bicarbonato é reservado para casos selecionados de cetoacidose diabética com pH extremamente baixo, e não de forma rotineira, pois o bicarbonato aumenta o risco de alcalose metabólica de rebote, além do risco de edema cerebral (INCORRETA). Alternativa D correta.





**53 COMENTÁRIO** As três drogas citadas na letra A são os únicos betabloqueadores para os quais existem evidências incontestáveis de redução da morbimortalidade na IC sistólica, porém, nem todos são drogas estritamente “cardiosseletivas”, como o carvedilol, por exemplo, que além de betabloqueador não seletivo (isto é, interage com receptores beta-1 e beta-2) bloqueia também receptores alfa-adrenérgicos no sistema vascular periférico (A errada). A liraglutida (*Victoza*) é um análogo do GLP-1 que, além de otimizar o controle glicêmico (redução da HbA1c em aproximadamente 1%), ajuda o portador de DM2 e obesidade a perder peso (B errada). Empagliflozina é um inibidor do SGLT-2, o transportador de glicose no túbulo renal. Logo, seu efeito sobre o controle glicêmico

é o de reduzir a glicemia promovendo glicosúria, sem interferir no metabolismo lipídico e, conseqüentemente, sem prejudicar o risco cardiovascular. Vale lembrar que sua potência como hipoglicemiante é baixa, e que seus principais inconvenientes são um aumento no risco de ITU e de candidíase vaginal (C certa). O prasugrel é uma tienopiridina de terceira geração com maior potência antiplaquetária que o clopidogrel. Por este motivo, tal droga é contraindicada em pacientes com alto risco de sangramento, como aqueles que utilizaram trombolíticos e/ou têm história prévia de AVC/AIT, idade > 75 anos e peso < 60 kg. As evidências indicam que, idealmente, o prasugrel tem maior benefício se utilizado junto com o AAS em pacientes submetidos à angioplastia (D errada). Resposta certa: C.



**54 COMENTÁRIO** O *diabetes mellitus* tipo 1 é uma doença com herança poligênica complexa. Cerca de 20 genes podem estar associados com susceptibilidade à doença, mas apenas 13 apresentam evidências estatisticamente significantes de associação. A maior contribuição vem da região onde estão localizados os genes do maior complexo de histocompatibilidade (MHC), que representa o conjunto de genes responsável por codificar as moléculas de histocompa-

tibilidade, sendo chamado no ser humano de sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*). As associações mais importantes são com as moléculas de classe II HLA-DR3 e HLA-DR4, que são os tipos de alelos mais frequentes nos pacientes diabéticos (95% versus 50% dos controles caucasianos). Portanto, a maioria dos DM tipo 1 expressa ao menos um desses alelos, os quais conferem maior risco para a doença. Afirmativa correta. Resposta: letra A.

---



**55 COMENTÁRIO** Incretinomiméticos, como a *liraglutida* (Victoza), são excelentes agentes hipoglicemiantes no tratamento do *diabetes mellitus*. Porém, como classe, essas drogas têm o inconveniente de promover um atraso no esvaziamento gástrico, o que pode ocasionar náuseas e vômitos, principalmente em

indivíduos que já possuam algum grau de gastroparesia diabética. A cefaleia é um parafefeito também relatado, porém, estima-se que sua incidência seja menor que a metade da incidência de náuseas, sendo esta última, portanto, o PRINCIPAL efeito colateral da liraglutida. Resposta certa: A.

---



**56 COMENTÁRIO** Como deu pra perceber, o paciente está acordando muito hiperglicêmico, a despeito de estar indo dormir com a glicemia dentro da meta terapêutica (entre 90-130 mg/dl pré-prandial e < 180 mg/dl pós-prandial). O que deve estar acontecendo? Bem, a glicemia ao despertar é influenciada pela dose de NPH noturna, e o paciente faz uma dose que pode ser considerada significativa... Logo, antes de aumentar a dose da NPH noturna temos que avaliar a possibilidade de **efeito Somogyi**: *o paciente pode estar fazendo uma HIPOglicemia no meio da madrugada (às 3h), a qual justifica a ativação de mecanismos contrarreguladores endógenos que culminam numa hiperglicemia reativa ao despertar!*

A maneira ideal de confirmar este diagnóstico é óbvia: dosar a glicemia às 3h da manhã. Estabelecido o diagnóstico de efeito Somogyi, o mais recomendável é mudar o horário de administração da NPH noturna, que deve ser dada antes de dormir (naqueles que tomam essa insulina antes do jantar). Se o paciente já faz isso (que é o caso aqui), podemos acrescentar uma colação (pequena refeição) antes do sono, ou então reduzir a dose da NPH noturna – manobra que, paradoxalmente, vai melhorar a hipoglicemia matinal. Na ausência do efeito Somogyi, por outro lado, a conduta é AUMENTAR a dose de NPH noturna... Logo, é crucial esclarecer este diagnóstico, por este motivo, resposta certa: A.



**57 COMENTÁRIO** Aproveite aqui para revisar. Glip-  
tinas agem inibindo a enzima DPP-IV, secretada no tubo  
digestivo com o objetivo de degradar o GLP-1 (A errada).  
As glinidas, por sua vez, agem no próprio pâncreas, esti-  
mulando secreção insulínica (B errada). A acarbose, que  
reduz a absorção intestinal de glicose, age no tubo diges-  
tivo (naturalmente, D errada). O Liraglutida é um agonista

de GLP-1 que induz a secreção insulínica por um efeito  
glicose-dependente (E errada). Os medicamentos da  
classe inibidores de SGLT-2 (cotransportador de sódio e  
glicose), como a canaglifozina e a dapaglifozina, agem  
nos túbulos renais (especificamente nos SGLT-2 do túbulo  
contorcido proximal), reduzindo a reabsorção de glicose.  
Resposta: C.

---



**58 COMENTÁRIO** A solução de insulina regular tem aspecto *transparente*, ao passo que a NPH possui aspecto *leitoso* (A correta). A insulina NPH pode ser misturada à insulina regular ou aos análogos ultrarrápidos na mesma seringa (D e E corretas). É importante ter em mente que a regular deve ser aspirada primeiro, a fim de evitar eventual

contaminação do conteúdo de seu frasco com resíduos de insulina NPH leitosa (C correta). Quando o paciente utiliza insulina ultralenta (ex.: glargina) não se recomenda a mistura com insulinas rápidas ou ultrarrápidas na mesma seringa, pois a cinética da insulina rápida pode ser alterada, tornando seu pico de ação mais tardio. Resposta correta: B.

---



**59 COMENTÁRIO** Após a primeira década de doença, a frequência de complicações microvasculares do diabetes (neuro, nefro e retinopatia) se torna significativamente aumentada, e em geral o paciente apresenta mais de um tipo de complicação. Uma das formas mais mórbidas de neuropatia diabética é a *neuropatia autonômica*, que geralmente acomete tanto o tubo digestivo quanto o trato geniturinário! No tubo digestivo, uma das manifestações mais frequentes é a *síndrome de gastroparesia*, condição em que o estômago tem sua peristalse diminuída e há um importante retardo ao esvaziamento gástrico. A clínica é marcada pelas queixas de náuseas,

vômitos, saciedade precoce e distensão abdominal, e em usuários de insulina é comum também uma maior frequência de hipoglicemia, pois o paciente toma a insulina antes de comer, mas o alimento não é absorvido a tempo (já que demora mais a passar do estômago para o intestino), resultando em hipoglicemia durante o pico de ação da insulina — momento em que não haverá glicose sendo absorvida pelo intestino. As demais opções não se aplicam ao caso (A e B são condições agudas que cursam com dor abdominal e D é uma condição de lenta instalação marcada pela presença de uma síndrome disabsortiva com esteatorreia). Resposta certa: C.



**60 COMENTÁRIO** A hidratação venosa é parte essencial da conduta perante a Cetoacidose Diabética (CAD), devendo-se repor pelo menos 1 litro de salina (SF 0,9%) na PRIMEIRA HORA de tratamento (A errada). O momento de iniciar a insulinoterapia intravenosa depende da calemia inicial do paciente. Se houver franca hipocalcemia ( $K < 3,3$  mEq/L) deve-se primeiro corrigir o distúrbio do potássio (ministrando 40 mEq de K) antes de começar a insulina (B errada). Quando o potássio está entre 3,3 e 5 mEq/L podemos iniciar a insulina sem problemas, mas é preciso começar junto a infusão venosa de K (20-30 mEq

por frasco de soro). Com o  $K > 5$  mEq/L a insulina deve ser iniciada sem potássio, sendo a calemia checada de 2/2h (quando cair abaixo de 5 mEq/L a infusão de K deve ser iniciada conforme já explicado) (C errada). A glicemia capilar, no início do tratamento, idealmente deve ser verificada a cada hora (D errada). Enfim, quando a glicemia atingir valores  $< 200-250$  mg/dl devemos reduzir a dose de insulina regular contínua e iniciar a reposição de glicose no soro (adicionando SG 5%)! O objetivo é manter a glicemia entre 150-200 mg/dl até que a cetoacidose se resolva por completo. Resposta certa: E.





**61 COMENTÁRIO** Excelente questão! Veja bem: quando uma criança ou um adolescente abrem um quadro de *diabetes mellitus*, a primeira hipótese quanto ao tipo de DM que nos vem à mente sem dúvida é de DM tipo 1. Sabemos que existem dois *subtipos* de DM 1: 1a e 1b. No subtipo 1a (> 95% dos casos), as células beta das ilhotas pancreáticas são destruídas por um processo autoimune associado à presença de autoanticorpos como anti-GAD e anti-ICA. No subtipo 1b (< 5% dos casos, mais comum em negros e asiáticos), as células beta são destruídas de forma idiopática, sem indícios laboratoriais de autoimunidade (autoanticorpos negativos). Ora, no caso em tela, no entanto, **NÃO PODERÍAMOS PENSAR EM DM TIPO 1!** O motivo? Os níveis de peptídeo C estão normais. Lembre-se de que o *peptídeo C* é uma molécula cossecretada com a insulina, ou seja, ele funciona como marcador da secreção pancreática de insulina. No DM tipo 1 — por definição — mais de 90% da massa de células betapancreáticas foi destruída (seja pelo processo autoimune ou de forma idiopática) e por isso é obrigatório que o paciente apresente HIPOINSULINEMIA ABSOLUTA, que pode ser indiretamente evidenciada por níveis de peptídeo C < 0,1 ng/dl ou indetectáveis. Sendo assim, a letra A pode ser tranquilamente *descartada*, pois o pâncreas deste paciente secreta insulina de forma normal. Nosso paciente poderia então ter um DM “secundário” a alguma outra condição sistêmica de base (ex.: uso de glicocorticoide ou outras drogas com ação hiperglicemiante; acromegalia; insuficiência pancreática etc)? Não parece ser o caso, haja vista a total ausência de pistas clínicas ou laboratoriais para isso (D errada).

Então, chegamos ao grande dilema da questão, que é a diferenciação entre DM tipo 2 (a forma mais comum da doença no mundo, que inclusive está se tornando cada vez mais prevalente em crianças e adolescentes) e MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young* – uma forma relativamente rara de *diabetes mellitus*, secundária à existência de defeitos genéticos monogênicos). O enunciado foi maldoso ao não citar o IMC do paciente, um dado que seria muito importante: o DM tipo 2 está fortemente associado à obesidade (principalmente visceral), ao passo que o MODY não tem relação com o peso ou distribuição da gordura no corpo. Todavia, mesmo sem a informação do IMC, podemos fazer a diferenciação pela análise conjunta de outros dados, olha só: ambas as doenças têm muitas características em comum, mas no MODY o diabetes aparece em idades abaixo de 25 anos, enquanto o DM 2 é típico de pacientes com > 45 anos (daí, inclusive, o termo “diabetes típico da maturidade em pacientes jovens”, que é a tradução literal da sigla MODY). No MODY a história familiar é positiva em 100% das vezes, e tipicamente 3 ou mais gerações sucessivas são afetadas pelo mesmo quadro clínico. Isso acontece porque o MODY, em todas as suas formas que foram descritas até agora, é uma condição de transmissão AUTOSSÔMICA DOMINANTE. Logo, podemos perceber, claramente, a intenção da banca: se o paciente fosse obeso esta informação não seria omitida! Se a história familiar sugestiva de um distúrbio genético não fosse positiva, este dado não seria exaltado pelo enunciado! Sendo assim, estamos diante de um provável MODY, e por este motivo a resposta certa é letra C.



**62 COMENTÁRIO** Estamos diante de um paciente diabético tipo 2 que faz uso de dois antidiabéticos orais em dose plena e, ainda assim, apresenta um completo descontrole da doença, com a hemoglobina glicada cerca de 5% acima do alvo preconizado (que é < 7%). Ora, até poderíamos considerar a adição de um terceiro antidiabético oral de mecanismo de ação diferente, contudo, sabemos que nenhuma droga oral consegue promover reduções da

hemoglobina glicada em valores muito acima de 2%. O que significa que, por mais efetiva que esta terceira droga seja, provavelmente o controle glicêmico continuará insatisfatório. Em tais casos, a conduta mais acertada é partir para a insulinização plena, que inicialmente pode ser feita com a introdução de uma insulina de longa ação (como o análogo glargina), visando prover níveis mais elevados de insulina “basal”. Resposta certa: D.



**63 COMENTÁRIO** O *by-pass* gástrico já pode ser indicado com um IMC  $\geq 40$  ou  $\geq 35$  na presença de comorbidades (A errada). Vale dizer que, inclusive, este é o procedimento de escolha na atualidade (B, C e E erradas). A cirurgia de Scopinaro é mais disabsortiva do que restritiva, logo, em longo prazo tem maior risco de promover

distúrbios nutricionais, pelo grande encurtamento que ela promove na superfície absorptiva do tubo digestivo. Essas complicações (ex.: deficiências vitamínicas) tendem a ser tardias, pois é necessário que transcorra um certo tempo até o esgotamento das reservas endógenas de nutrientes. Resposta certa: D.

---



**64 COMENTÁRIO** Paciente obeso com sintomas de polineuropatia (uma forma de neuropatia periférica). Dá para pensar em neuropatia do diabetes? Claro que sim. A não ser pelo fato do paciente não ter hiperglicemia definidora de

diabetes (A errada). Após cirurgias bariátricas disabsortivas, perde-se muito em captação de vitamina B12, a cobalamina, que quando deficiente pode determinar o surgimento de neuropatia e anemia (marcada por glossite e fraqueza). Resposta: D.

---



**65 COMENTÁRIO** Estamos diante de uma paciente obesa, sedentária e hipertensa que apresenta exames sugestivos de estado pré-diabético, isto é, uma paciente com elevado risco de desenvolver *diabetes mellitus* em um futuro não muito distante. Uma glicemia de jejum entre 100-125 mg/dl configura a entidade chamada “glicemia de jejum alterada”, e uma hemoglobina glicada entre 5,6 e 6,5% reflete a alteração glicêmica pré-diabética presente nos últimos 3 meses. Ora, antes de bater o martelo e firmar o diagnóstico de pré-diabetes, é prudente investigar se, na

realidade, essa paciente já não está efetivamente diabética e ainda não estamos vendo. Como fazer isso? Realizando um teste oral de tolerância à glicose, o famoso TOTG 75. Muitos pacientes que parecem pré-diabéticos nos demais exames de avaliação da glicemia podem já preencher um requisito formal para diagnóstico de DM pelo critério do TOTG 75: um valor  $> 200$ , como sabemos, confirma o diagnóstico. Logo, estamos diante de uma das principais indicações do TOTG 75: rastrear DM em pacientes com diagnóstico de pré-diabetes. Resposta certa: B.



**66 COMENTÁRIO** Deficiências de ferro, folato e B6 (piridoxina) não justificam quadros de neuropatia periférica (que é o diagnóstico neurológico que o paciente apresenta neste momento). Deficiência de B12 não é manifestação precoce no pós-operatório de bariátrica, pois em média leva alguns anos para as reservas endógenas dessa vitamina se esgotarem. A deficiência de B1 (tiamina), por sua vez, é comum no pós-operatório recente de cirurgia bariátrica complicado pela ocorrência de vômitos persis-

tentes, e pode justificar quadros de neuropatia periférica caracterizados por disfunção motora bilateral e simétrica dos membros inferiores, além de alterações sensitivas na mesma distribuição. Vale lembrar que este paciente não deve receber uma carga aguda de glicose antes de ter a deficiência vitamínica corrigida. Na carência de B1 a exposição à glicose pode desencadear a *encefalopatia de Wernicke* (confusão mental, ataxia de marcha, disfunção oculomotora). Resposta certa: C.

---



**67 COMENTÁRIO** A hipoglicemia se manifesta inicialmente com sintomas “hiperadrenérgicos” e, posteriormente, com sintomas “neuroglicopênicos”. O hiperadrenérgico decorre de uma exacerbação do tônus adrenérgico em resposta direta à hipoglicemia: trata-se de uma forma de defesa, na tentativa de elevar os níveis séricos de glicose (as catecolaminas promovem aumento

da glicogenólise e da gliconeogênese). Os sintomas neuroglicopênicos indicam a falta de glicose no neurônio, que desse modo se torna disfuncionante. Ora, a classe de medicamentos que pode *MASCARAR* os sintomas iniciais da hipoglicemia é, portanto, a dos **betabloqueadores**, que reduzem a percepção do aumento do tônus adrenérgico. Resposta certa: C.

---



**68 COMENTÁRIO** Quando o paciente apresenta hiperglicemia na internação hospitalar mas não possui história prévia de DM, em um primeiro momento ficamos sem saber se realmente se trata de um diabetes que até então não havia sido diagnosticado, ou se o paciente tem apenas um fenótipo de hiperglicemia transitória decorrente do estado de *resistência à insulina induzido pela síndrome de resposta inflamatória sistêmica* associado à doença de base que motivou a internação. Para desfazer esta dúvida, hoje em dia dispomos de uma excelente ferramenta: a dosagem de hemoglobina glicosilada, um teste que avalia retrospectivamente o comportamento médio da glicemia nos últimos 3 meses. Valores  $\geq 6,5\%$  são compatíveis com hiperglicemia crônica prévia, corroborando o diagnóstico de DM. Evidentemente, tal esclarecimento tem importância para o manejo pós-alta, pois se o paciente é de fato diabético, será preciso tratar o diabetes a partir de agora (E correta). No DM 1 existe

insulinopenia absoluta, uma vez que as células beta nas ilhotas pancreáticas foram destruídas. Logo, estes indivíduos necessitam de insulina exógena para sobreviver, e mesmo que permaneçam em jejum será preciso administrar níveis “basais” de insulina. De outro modo, a consequência imediata será a cetogênese hepática acentuada, que levará à cetoacidose diabética (D correta). As atuais recomendações para pacientes críticos que apresentam disglucemia é manter os níveis de glicemia capilar dentro da faixa que vai de 140 a 180 mg/dl, através do uso intravenoso de insulina rápida em bomba de infusão contínua. Tal conduta, quando feita de acordo com protocolos validados, melhora os desfechos clínicos de curto prazo (C correta). Em idosos e nefropatas, a dose de insulina é menor do que em jovens com função renal normal (B correta). Não se faz “*bolus*” de insulina NPH, uma formulação de depósito subcutâneo que tem ação intermediária a lenta. Resposta certa: A.





**69 COMENTÁRIO** Excelente questão! Você sabe qual é o mecanismo de ação das medicações antidiabéticas incretinomiméticos? Se não sabe, vamos aprender agora. O GLP-1, ou *glucagon-like peptide-1*, produzido pelas células neuroendócrinas L do intestino (C errada), tem três efeitos orgânicos FISIOLÓGICOS importantíssimos ao controle glicêmico: (1) induzir a secreção de insulina

glicose-dependente, isto é, “calibrada” para determinado aporte oral de glicose (B correta); (2) reduz a secreção de glucagon pelo pâncreas (A errada); (3) retarda o esvaziamento gástrico e induz sensação de saciedade. A grelina, produzida no fundo gástrico (D errada) é um hormônio que dá fome (orexígeno), enquanto que o PYY — anorexígeno — é produzido por células ileais (E errada). Resposta: B.

---



**70 COMENTÁRIO** O rastreamento populacional (“*screening*”) para *diabetes mellitus* tipo 2 está indicado em duas situações: 1 - qualquer pessoa a partir dos 45 anos de idade; 2 - independentemente da idade, se tiver sobrepeso (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) e, pelo menos, um dos fatores de risco a seguir: história familiar de DM em parente de primeiro grau; etnicidade de risco (negros, hispânicos, nativos americanos, asiáticos, moradores de ilhas do Pacífico); hipertensos; dislipidemia (HDL-c < 35 mg/dl e/ou triglicérides > 250 mg/dl); sedentarismo;

síndrome dos ovários policísticos; história de doença cardiovascular; história prévia de glicemia alterada ou intolerância à glicose ou HbA1c ≥ 5,7%; história de diabetes gestacional ou RN com peso > 4 kg; outras condições associadas à síndrome metabólica (ex.: *acantose nigricans*, obesidade mórbida). O rastreamento pode ser feito com glicemia de jejum, TOTG 75 (2h) ou HbA1c. Caso o teste seja normal, ele **deve ser repetido dentro de 3 anos**. Portanto, as afirmativas I e II estão corretas. Resposta certa: C.

**71 COMENTÁRIO** Vamos de baixo para cima?

A **sitagliptina** (*Januvia*) é um inibidor da DPP-4, isto é, uma droga do grupo dos “incretinomiméticos”. Ao inibir a DPP-4 ela aumenta os níveis de GLP-1, o que potencializa a secreção de insulina pelas células beta das ilhotas pancreáticas em resposta à glicose absorvida a partir do tubo digestivo. Trata-se de um excelente antidiabético oral, com bom perfil de segurança e tolerabilidade (D correta). A **pioglitazona** (*Actos*) é uma tiazolidinediona e, como tal, é uma droga que aumenta a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina. Seu mecanismo de ação envolve a estimulação do PPAR-gama, um fator de transcrição nuclear que, quando ativado, promove a síntese de diversos elementos enzimáticos intracelulares envolvidos no metabolismo da glicose e dos lipídeos. O grande problema é que o PPAR-gama também está presente, com alta densidade, nas células dos túbulos renais, onde sua estimulação ativa a reabsorção renal de água e sódio. Logo, o principal efeito colateral das tiazolidinedionas como classe é o balanço positivo de sal e água e tendência à hipervolemia (pelo comprometimento da capacidade renal de excretar sal e água). Assim, tais drogas são contraindicadas em portadores de insuficiência cardíaca congestiva, onde seu uso

pode levar a uma descompensação do quadro cardiovascular! Em outros pacientes o aumento de volume pode levar a ganho de peso e edema (C correta). A **metformina** (*Glifage*) é a única biguanida em uso clínico na atualidade. Sua principal forma de ação é a inibição da gliconeogênese hepática, responsável pela hiperglicemia de jejum no DM tipo 2. Acontece que além disso a metformina também exerce outros efeitos benéficos, o que faz com que ela seja indicada em todos os casos de DM tipo 2 (sendo sempre a primeira droga a ser prescrita), na ausência de contraindicações: ela induz discreta perda ponderal, aumenta a sensibilidade dos tecidos à insulina e comprovadamente reduz eventos cardiovasculares em longo prazo (B correta). Enfim, a **clorpropamida** (*Diabinese*) é um secretagogo antigo, pouco utilizado nos dias de hoje (devido a sua meia-vida muito longa, o que aumenta a chance de hipoglicemia). Como se trata de um secretagogo (droga que induz DIRETAMENTE a secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas, independentemente dos níveis glicêmicos), um de seus principais efeitos colaterais é o ganho de peso, decorrente da hiperinsulinemia (lembrando que a insulina é um hormônio anabolizante) - A incorreta. Resposta certa: A.



**72 COMENTÁRIO** O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal contra o VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular), neutralizando sua ação e consequente ligação a receptores endoteliais. O fator de crescimento do endotélio vascular é o principal fator de crescimento responsável pelo controle da angio-

gênese, mecanismo importante para o crescimento de tumores e formação da maculopatia diabética. A inibição da expansão microvascular retarda o crescimento de todos os tecidos, inclusive os tumorais, tendo, portanto, aplicação no tratamento de neoplasias e da degeneração macular. Gabarito: letra B.

---



**73 COMENTÁRIO** O **edema cerebral** é uma das principais complicações da Cetoacidose Diabética (CAD), ocorrendo tipicamente após o início do tratamento com insulina (nas primeiras 24h, geralmente entre 4-12h), sendo mais frequente nas crianças, no primeiro episódio de CAD e nos pacientes que apresentam elevação da ureia e/ou acidose muito profunda. Nos dias de hoje ele responde por 50-80% dos óbitos em crianças com CAD, apresentando mortalidade de 20-25% a cada episódio (10-15% dos sobreviventes desenvolvem sequelas neurológicas permanentes).

O diagnóstico é clínico, e não necessita de TC de crânio para sua confirmação, ainda que seja desejável lançar mão deste último exame caso haja suspeita de edema cerebral. Sua exata fisiopatogênese é desconhecida, mas acredita-se que se trate de uma forma de edema cerebral “citotóxico” (os neurônios é que ficam edemaciados). Após suspeita clínica (piora evolutiva do *status* neurológico, com vômitos, cefaleia e confusão mental) deve-se reduzir a taxa de hidratação e iniciar manitol IV (devendo-se intubar o paciente caso chegue a ocorrer importante redução do sensorio). Resposta certa: A.



**74 COMENTÁRIO** O que está alterado nos exames de rotina? Resposta: *os parâmetros glicêmicos do paciente!* Ele não possui critérios diagnósticos para *diabetes mellitus*, porém, apresenta glicemia de jejum alterada (entre 100-125 mg/dl), o que o coloca na categoria “pré-diabetes”. Esta impressão é corroborada pela dosagem de HbA1c, que reflete o comportamento de sua glicemia média nos últimos 3 meses (valores entre 5.7% e 6.4% também possuem o mesmo significado diagnóstico). Ora, a melhor conduta para pacientes “pré-diabéticos”

é a **mudança no estilo de vida**, com melhorias no padrão dietético aliada à prática de atividades físicas. Tal conduta foi superior a todas as estratégias farmacológicas de prevenção do diabetes (redução de risco da ordem de 60% *versus* 30% com o uso de medicamentos). Evidentemente, tudo isso terá que ser acompanhado bem de perto: com o seguimento verificaremos se o paciente aderiu às recomendações propostas, bem como poderemos flagrar precocemente o eventual surgimento de um quadro de *diabetes mellitus* declarado! Resposta certa: C.



**75 COMENTÁRIO** *Tiazolidinedionas e sulfonilureias* são hipoglicemiantes orais que têm o inconveniente de promover **ganho ponderal** no paciente diabético! As primeiras fazem isso por aumentar a sensibilidade dos tecidos à insulina (que é um hormônio sabidamente anabolizante) e as segundas fazem isso por aumentar diretamente a secreção de insulina pelo pâncreas. A *acarbose* é um inibidor da alfa-glicosidase intestinal, uma enzima da borda em escova dos enterócitos responsável por digerir polímeros de glicose de modo que a glicose possa ser absorvida no intestino. Seus principais efeitos colaterais são a **flatulência** e a **diarreia** (os polímeros são metabolizados pelas bactérias da

microbiota, gerando gases, substâncias osmoticamente ativas e secretagogos intestinais), não sendo esperado ganho de peso. Ora, os *incretinomiméticos* (como os agonistas do receptor de GLP-1, por exemplo: *exenatide*, liraglutida) representam um novo grupo de fármacos antidiabéticos que têm a propriedade de potencializar a secreção pancreática de insulina mediada por glicose. Por aumentarem a secreção de insulina somente quando esta é estimulada pela glicose (e não de forma direta, independente da glicose, como fazem as sulfonilureias) os incretinomiméticos possuem DUAS VANTAGENS PRINCIPAIS: (1) não provocam hipoglicemia; (2) não induzem ganho de peso. Resposta certa: D.



**76 COMENTÁRIO** As incretinas são hormônios secretados por células endócrinas do intestino delgado. Possuem como principal representante o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1). As principais ações deste hormônio são síntese e liberação de insulina, as quais ocorrem de modo dependente da glicemia. Promove ainda inibição na secreção de glucagon e retardo no esvaziamento gástrico. As drogas incretinomiméticas agem como análogas do GLP-1 endógeno ou como inibidoras da enzima inativadora do GLP-1 (dipeptidil peptidase IV ou DDP-IV). O *exenatíde*, citado na questão, é a principal

droga análoga do GLP-1 disponível. Casos de pancreatite aguda foram relatados tanto com os análogos do GLP-1, quanto com os inibidores da DDP-IV, no entanto, os dados obtidos pelos relatos são insuficientes para o estabelecimento de uma relação causal. Apesar disto, se um paciente desenvolve pancreatite em vigência de tratamento, a droga deve ser suspensa e não deve ser reiniciada. Da mesma forma, pacientes com passado de pancreatite não devem ter estas drogas prescritas. Os outros efeitos adversos não são descritos neste grupo medicamentoso.





**77 COMENTÁRIO** Todas são conceituais e estão corretas, exceto a letra D. O “errinho” nessa assertiva é: a cirurgia bariátrica faz os níveis de GLP-1 e outras incretinas (como GIP e PYY) AUMENTAREM, uma vez que chega mais alimento não digerido ou pouco digerido ao intestino delgado, estimulando a

secreção dessas substâncias pela parede intestinal. É por este motivo, inclusive, que muitos já estão referindo ao BGYR como “cirurgia metabólica”, pois o aumento do efeito incretínico promove a cura do DM tipo 2 em muitos doentes, propiciando melhora significativa do distúrbio no restante. Resposta certa: D.

---



**78 COMENTÁRIO** A dislipidemia típica do DM 2 e da síndrome metabólica consiste na combinação de *aumento dos triglicerídeos* e *queda do HDL*. O LDL desses pacientes é semelhante ao da população não diabética, e costuma estar alterado pela frequente associação com hiperlipidemia primária (quer dizer, pelo fato de ambas as condições serem muito comuns (DM 2 e aumento

primário de LDL), muitos pacientes possuem as duas coisas juntas). Cumpre ressaltar que mesmo que o LDL esteja em níveis considerados normais, num portador de DM 2, sabemos que, nestes doentes, tal lipoproteína se mostra mais densa e de menor tamanho, sendo, portanto, mais aterogênica para a parede vascular. Resposta certa: A.

---



**79 COMENTÁRIO** O enunciado nos apresenta um quadro de diabetes tipo I, que cursa com poliúria, poli-dipsia, glicosúria, infecções urinárias, hiperfagia, perda de gordura corporal e desidratação. Em muitos casos, só fazemos o diagnóstico da diabetes, quando a insulino-penia é tão intensa, que resulta na Cetoacidose (CAD). O paciente com CAD se apresenta com hiperglicemia, desidratação, espoliação eletrolítica, produção de corpos cetônicos, causando odor e hálito cetônico, que é o quadro

apresentado pela criança. A sepse e a pielonefrite podem cursar com queda do estado geral, distermias, palidez, tal como o estado desta paciente, mas não provocam odor característico de hálito cetônico, que está presente exclusivamente na CAD. Os sinais clássicos da síndrome nefrítica são hipertensão, hematúria e oligúria — cenário diferente do apresentado. No *diabetes insipidus*, observa-se poliúria, mas os demais sinais como polifagia e perda de peso estão ausentes. Gabarito: letra A.



**80 COMENTÁRIO** A perda de peso provocada pelas cirurgias para obesidade são consequência de dois fatores principais: restrição alimentar e má absorção. Em alguns procedimentos a redução dos níveis de grelina contribui para a perda ponderal. Existem procedimentos puramente restritivos, predominantemente restritivos com componente disabsortivo, e procedimentos predominantemente disabsortivos com pouquíssimo componente restritivo. A questão pede um procedimento puramente restritivo, na qual o mecanismo básico é a diminuição da capacidade de armazenamento gástrico. Dos procedimentos citados,

o único puramente restritivo é a BANDA GÁSTRICA AJUSTÁVEL! Um anel ajustável é colocado na parte superior do estômago, sendo reversível e possibilitando ajuste gradual, o que permite uma adaptação mais paulatina à dieta. As complicações da banda gástrica incluem migração, ruptura, obstrução intestinal alta e úlceras gástricas. A derivação gástrica em y de Roux e a cirurgia de Fobi-Capella são mistas (muito restritivas e moderadamente disabsortivas). A derivação biliopancreática (cirurgia de Scopinaro) é muito disabsortiva e moderadamente restritiva). Gabarito: A!



**81 COMENTÁRIO** A presença de um IMC entre 35,0 e 39,9 caracteriza o paciente como portador de obesidade grau II. A partir daí temos que lembrar que os pacientes com obesidade grau II, com comorbidades agravadas pela obesidade (como diabetes, HAS, DRGE) possuem indicação de cirurgia bariátrica, sendo que a técnica que está associada a melhor controle glicêmico nos pacientes obesos diabéticos é o *by-pass* gástrico (cirurgia de Fobi-Capella). Alternativa A correta.

---



**82 COMENTÁRIO** A insulina endógena possui meia-vida muito curta no sangue (apenas alguns minutos), logo, sua dosagem direta não é fidedigna para avaliar a reserva secretória pancreática, isto é, a magnitude da massa de células betafuncionantes. Felizmente, existe uma molécula que é naturalmente cossecretada com a insulina (refletindo a magnitude da secreção desta última) cuja meia-vida é bem mais longa: trata-se do famoso *peptídeo C*, que desse modo representa o parâmetro de escolha para avaliar a reserva secretória do pâncreas. No DM 1 (tipo de DM que se caracteriza desde o início por destruição das células beta e insulinopenia absoluta), o peptídeo C encontra-se reduzido ao diagnóstico, pois tal doença só se manifesta clinicamente quando > 90% da massa de células beta já foi destruída – assertiva I incorreta. O DM gestacional é aquele que aparece apenas durante a gravidez (em mulheres predispostas), por conta do fenômeno de aumento da resistência periférica à insulina induzido pelo lactogênio placentário humano (hPL). O grande problema da hiperglicemia crônica durante a gravidez é que isso aumenta o risco de parto prematuro, malfor-

mações fetais múltiplas, feto GIG (grande para a idade gestacional) e hipoglicemia neonatal, elevando, no todo, a morbimortalidade materno-fetal. O tratamento precoce evita tais problemas – assertiva II correta. A insulinoterapia intensiva é medida essencial para um adequado controle do DM 1, conforme mostrou o clássico estudo DCCT, em que tal estratégia resultou numa queda significativa do número de complicações microvasculares do diabetes, como nefro, retino e neuropatia – assertiva III correta. O MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) é uma rara forma monogênica de DM. Existem vários tipos diferentes de MODY, dependendo da mutação genética específica que o paciente apresenta. O tratamento, por conseguinte, é variável, na dependência do mesmo parâmetro, isto é, a mutação específica. Assim, alguns doentes só respondem à insulina, enquanto outros podem ser tratados com metformina, sulfonilureias ou mesmo apenas dieta e atividades físicas (quer dizer, ainda que a insulina possa ser usada em qualquer forma de DM, ela não é OBRIGATÓRIA em todos os tipos de MODY) – assertiva IV incorreta. Resposta certa: B.



**83 COMENTÁRIO** As opções A, B, C e E são conceituais e estão corretas. A letra D, por sua vez, comete o seguinte equívoco: a derivação gástrica com y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella) é uma cirurgia bariátrica “mista”, em que predomina o fator RESTRITIVO, e a derivação biliopancreática é uma cirurgia eminentemente disabsortiva (e não restritiva). Resposta certa: D.

---



**84 COMENTÁRIO** A empagliflozina pertence à classe dos inibidores do SGLT-2 (cotransportador de sódio e glicose), um canal presente na membrana apical das células do túbulo proximal do néfron responsável pela reabsorção de cerca de 90% da glicose filtrada (letra D correta). A letra A traz o mecanismo de ação da metformina. A letra B descreve o mecanismo de

ação das glitazonas (ex.: pioglitazona). O item C refere-se a drogas inibidoras da DPP-4, como vildagliptina e sitagliptina. Já o efeito de liberação de insulina pelo pâncreas é clássico das sulfonilureias (ex.: glibenclâmida, glimepirida, gliclazida) e também das glinidas (ex.: repaglinida, nateglinida). Portanto, alternativa correta: D!

---





**85 COMENTÁRIO** O intestino delgado, além de promover a digestão e a absorção dos alimentos, funciona como uma espécie de fábrica de hormônios que aumentam a produção de insulina pelo pâncreas - hormônios chamados de incretinas (Polipeptídeo Inibidor Gástrico (GIP), Polipeptídeo YY (PYY) e *Glucagon-Like peptide 1* (GLP-1) ) quando o alimento pouco ou não digerido chega no final do intestino delgado (íleo). Assim, no indivíduo sadio, durante a digestão, depois de passar pelo estômago, o alimento chega à primeira porção do intestino delgado, o duodeno. Nesse momento, moléculas da incretina GIP são liberadas pelo duodeno e dirigem-se ao pâncreas, para estimular a secreção de insulina. Quando o alimento chega ao íleo, moléculas das incretinas PYY e GLP-1 são liberadas e também vão agir no pâncreas, onde potencializam a produção de insulina e ajudam a baixar as taxas de glicose no sangue, principalmente após as refeições, quando os níveis de glicose tendem

a elevar-se bastante. Sabemos que obesos e diabéticos tipo 2 têm níveis sanguíneos de GLP-1 e PYY mais baixos que magros não diabéticos. Esboça-se assim a noção que se conseguirmos que o alimento não ou mal digerido chegue ao íleo, teremos resposta hormonal do intestino (ação incretínica) e assim controlar o diabetes tipo 2. Dessa forma, na cirurgia em y de Roux, o bolo alimentar é desviado diretamente para o intestino delgado, área em que os alimentos já chegavam processados pelo suco gástrico. Esse estímulo novo faz as células do delgado produzirem mais GLP-1 e assim controla-se a glicemia, podendo até curar o diabetes em alguns casos. O GLP1 é inativado pela enzima DPP IV, então a ação incretinomimética pode ser obtida tanto através do aumento o GLP-1 como pela diminuição da DPP IV. Esta noção também levou ao desenvolvimento de medicamentos análogos do GLP-1 (exanatide e liraglutida) e inibidores da DPP IV (sitagliptina e vildagliptina). Resposta: D.



**86 COMENTÁRIO** Questão bastante frequente em prova para R1. Sugerimos que você vá para a prova com o tema “antidiabéticos orais” bem revisado. A metformina deve ser suspensa até que se obtenha uma função renal normal após o uso de contraste iodado (cerca de 2 a 3 dias após o procedimento – assertiva verdadeira). Embora ensaios clínicos controlados não tenham sido realizados para verificar exatamente tal constatação, a gliclazida – dentre as sulfonilureias – parece ser a mais segura, uma vez que não interage com receptores cardíacos (interage apenas com receptores pancreá-

ticos – assertiva verdadeira). Acarbose, inibidor de alfa-glicosidase, não está associada à perda de peso no paciente diabético (assertiva falsa). Alguns estudos sugerem que a acarbose reduza a CHANCE de um paciente desenvolver HAS. Os inibidores de SGLT2, como a dapagliflozina e a canagliflozina, mostraram-se capazes de reduzir pouco a HbA1c (em cerca de 0,5-07% – assertiva falsa). A liraglutida, assim como o exenatide, os dois agonistas de GLP-1 mais usados nos diabéticos tipo II, são de uso subcutâneo (assertiva verdadeira). Resposta: A.



**87 COMENTÁRIO** Ultimamente o paciente vem fazendo episódios recorrentes de hipoglicemia porque está evoluindo com doença renal crônica avançada (azotemia, proteinúria) e isso está aumentando a meia-vida do hipoglicemiante oral, o que potencializa seu efeito e aumenta o risco de toxicidade. Ora, é preciso suspender a glibenclamida e associar alguma droga que não sofra influência da função renal! *Metformina* é contraindicada nos nefropatas, pois acarreta acidose metabólica grave nesta situação. A *dapagliflozina* também, pois esta é uma medicação que atua justamente nos rins, impedindo a reabsorção tubular de glicose (logo, não há qualquer expectativa de benefício

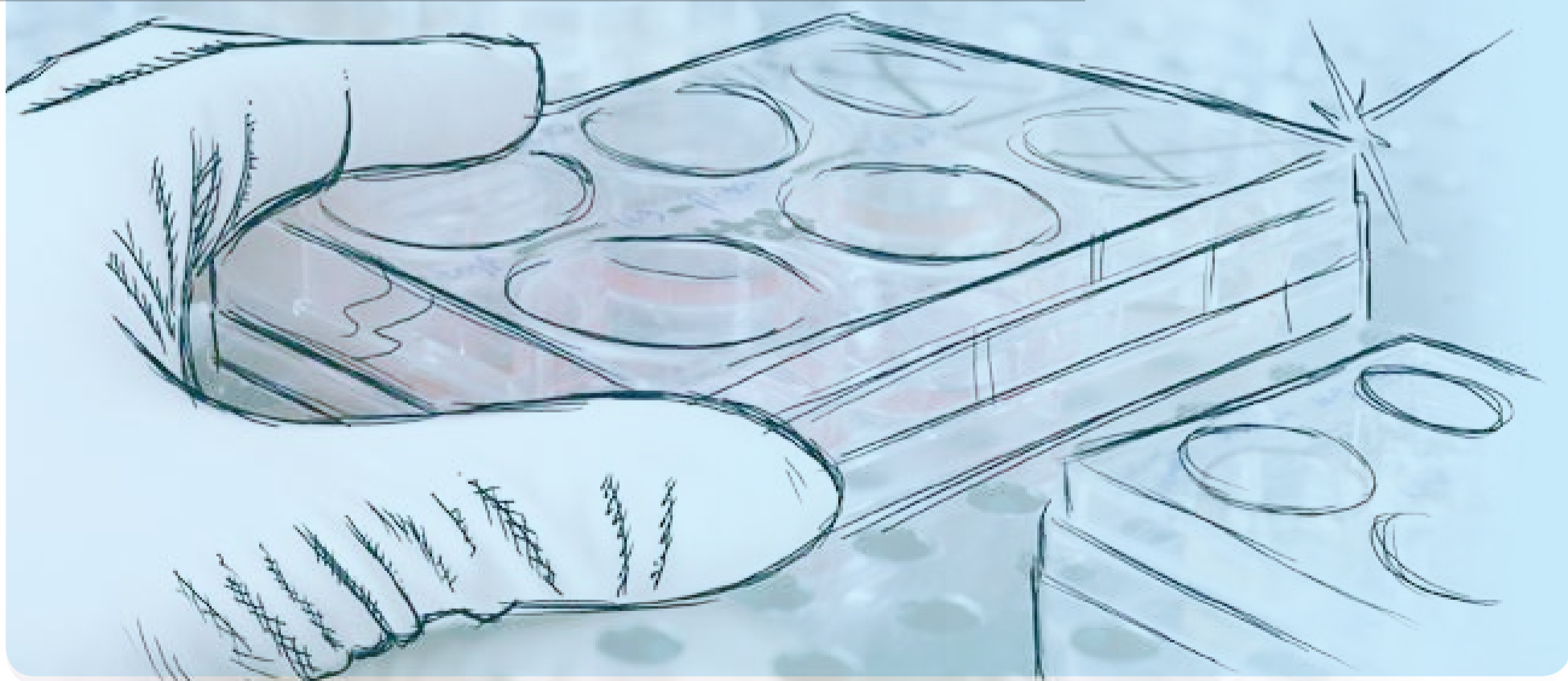
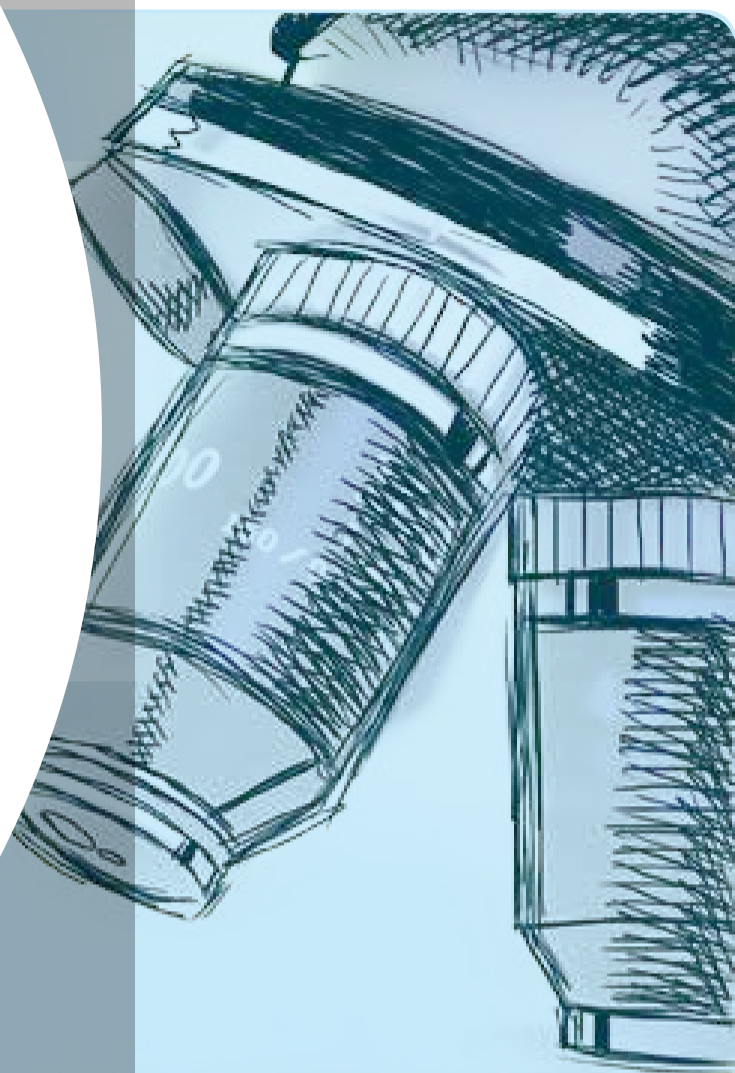
em nefropatas). A *glimepirida* é um secretagogo tal qual a glibenclamida, não devendo, igualmente, ser usada na vigência de nefropatia. Ora, sobra apenas a *sitagliptina* dentre as opções de resposta, um inibidor oral da DPP-IV. Esta medicação pode ser usada em nefropatas graves, inclusive no paciente em diálise (devendo-se fazer apenas um ajuste de dose). Os inibidores da DPP-IV pertencem à classe dos incretinomiméticos, drogas que estimulam a secreção pancreática de insulina em resposta à glicose absorvida pelo tubo digestivo, não apresentando o mesmo risco de induzir hipoglicemia que os secretagogos acarretam. Resposta certa: B.



**88 COMENTÁRIO** Questão boa para revisarmos os nomes dos principais antidiabéticos orais utilizados no tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). A **gliclazida** é uma sulfonilureia, que atua através do estímulo à secreção basal de insulina pelas células betapancreáticas, isto é, pode ser considerada um agente secretagogo. A **repaglinida** pertence à classe das glinidas e também é um agente secretagogo (tornando a LETRA A incorreta), com um mecanismo de ação semelhante ao das sulfonilureias, porém em receptores de membrana diferentes. Apresentam uma meia-vida bastante curta, por isso são utilizadas antes das refeições para o controle da glicemia pós-prandial. A **pioglitazona** é uma glitazona (tiazolidinediona), potente sensibilizador periférico da ação de insulina (LETRA B correta). O mecanismo de ação é o aumento da expressão dos receptores de insulina, principalmente no músculo esquelético, secundário ao estímulo de um fator de transcrição presente no núcleo da célula (o PPAR-gama). A **acarbose** é uma droga inibidora das

enzimas digestivas do tipo alfa-glicosidase, presentes na borda em escova dos enterócitos. Com isso, lentificam a absorção intestinal de glicose, fazendo reduzir a glicemia pós-prandial (C e D incorretas). A **linagliptina** e a **vildagliptina** são medicamentos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), uma enzima que inativa o GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) e o GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). O **exenatida** é um análogo do GLP-1, que possui diversas funções benéficas no tratamento do DM2, como estímulo à secreção de insulina de maneira glicose-dependente, inibição da secreção de glucagon e o débito hepático de glicose, retardamento do esvaziamento gástrico e indução da saciedade (E incorreta). Por fim, a **metformina** atua principalmente através da inibição da gliconeogênese hepática e melhora da sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina. Portanto, a única alternativa que traz a combinação correta de um agente secretagogo e um sensibilizador de insulina (repaglinida e pioglitazona) é a LETRA B, resposta da nossa questão.

# Exames Laboratoriais em Clínica Médica



# VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Sódio</b>	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
<b>Potássio</b>	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
<b>Cálcio</b>	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
<b>Fósforo</b>	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hipercalemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
<b>Magnésio</b>	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
<b>Cloro</b>	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO <sub>3</sub> , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
<b>Bicarbonato</b>	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
<b>pCO<sub>2</sub></b>	35–45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
<b>pO<sub>2</sub></b>	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
<b>pH</b>	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
<b>Lactato</b>	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
<b>Osmolaridade</b>	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
<b>Uréia</b>	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
<b>Creatinina</b>	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
<b>Tireoglobulina</b>	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
<b>Ceruloplasmina</b>	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
<b>Cobre Total</b>	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Haptoglobina</b>	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
<b>Creatinoquinas (CK total)</b>	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
<b>CK-MB</b>	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
<b>CK-MB massa</b>	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
<b>Troponina I</b>	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
<b>Mioglobina</b>	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
<b>Aldolase</b>	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
<b>ECA</b>	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
<b>LDH</b>	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
<b>Amilase</b>	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
<b>Lipase</b>	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
<b>Alanino-transaminase (ALT)</b>	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
<b>Aspartato-transaminase (AST)</b>	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
<b>Fosfatase alcalina (FA)</b>	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
<b>Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)</b>	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
<b>Bilirrubinas totais</b>	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
<b>Bilirrubina direta (BD)</b>	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
<b>Bilirrubina indireta (BI)</b>	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
<b>Proteínas totais</b>	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
<b>Albumina</b>	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
<b>Globulina</b>	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas da frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Eletroforese de proteínas</b> (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	- Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%);	- Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
<b>BNP (peptídeo natriurético cerebral)</b>	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
<b>Antígeno prostático específico (PSA)</b>	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
<b>Alfa-fetoproteína</b>	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
<b>CA-125</b>	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
<b>CA 19-9</b>	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
<b>CA 15-3</b>	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
<b>CEA</b>	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
<b>Beta-HCG</b>	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
<b>TSH</b>	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
<b>T4 livre</b>	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
<b>T3</b>	- 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L).	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
<b>Calcitonina</b>	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
<b>Paratormônio (PTH)</b>	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
<b>Prolactina</b>	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
<b>Testosterona</b>	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
<b>Eritropoetina</b>	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
<b>Cortisol sérico</b>	- Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.



EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Teste da cortrosina</b>	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
<b>ACTH</b>	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
<b>Aldosterona</b>	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
<b>Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)</b>	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
<b>Gastrina</b>	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
<b>Teste de supressão do GH</b>	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
<b>Somatomedina C (IGF-I)</b>	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
<b>Hemoglobina glicada (HbA1c)</b>	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
<b>Glicemia de jejum</b>	70-125mg/dl	- Duas dosagens $\geq 126$ ou uma dosagem $> 200$ + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
<b>Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)</b>	Até 140mg/dl	- Se $\geq 200$ mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
<b>Peptídeo C</b>	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
<b>Colesterol total</b>	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
<b>Colesterol-LDL</b>	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo $\Rightarrow$ LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
<b>Colesterol-VLDL</b>	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
<b>Colesterol-HDL</b>	$\geq 40$ mg/dl em homens $\geq 50$ mg/dl em mulheres	Um HDL $\geq 40$ mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
<b>Triglicerídeos (TG)</b>	$\leq 150$ mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores $> 400$ associam-se a pancreatite aguda.
<b>Ácido Úrico</b>	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
<b>Homocisteína</b>	4,4-14 $\mu$ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
<b>Ácido Metilmalônico</b>	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
<b>Cobalamina (Vit. B12)</b>	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Folato</b>	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
<b>Ferro</b>	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
<b>Ferritina</b>	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
<b>TBIC</b>	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
<b>Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)</b>	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
<b>Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)</b>	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
<b>Chumbo</b>	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
<b>G6PD (eritrocítica)</b>	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
<b>Proteína C reativa (PCR)</b>	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
<b>VHS (velocidade de hemossedimentação)</b>	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS > 100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
<b>Mucoproteínas</b>	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
<b>Beta2-Microglobulina</b>	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
<b>CH50</b>	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
<b>C3</b>	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
<b>C4</b>	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
<b>C1q</b>	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
<b>D-dímero</b>	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
<b>TAP</b>	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
<b>PTT</b>	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
<b>Tempo de coagulação</b>	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
<b>Tempo de sangramento</b>	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
<b>Tempo de trombina</b>	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
<b>Fibrinogênio</b>	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Produtos de degradação da fibrina (PDF)</b>	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
<b>Antitrombina III</b>	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
<b>Proteína C</b>	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
<b>Proteína S</b>	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
<b>Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)</b>	Tempo $\geq$ 120s... ou... Relação $>$ 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

## SÉRIE VERMELHA

<b>Hemoglobina</b>	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
<b>Hematócrito</b>	36 a 50%	
<b>VCM</b>	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
<b>HCM</b>	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
<b>CHCM</b>	32-35 g/dL	
<b>RDW</b>	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

## PLAQUETAS

<b>Plaquetometria</b>	150-400x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

## SÉRIE BRANCA

<b>Leucócitos totais</b>	5-11 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Leucocitose: Infecções/sepsse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepsse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
<b>Basófilos</b>	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
<b>Eosinófilos</b>	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

## SÉRIE BRANCA

<b>Neutrófilos</b>	<b>Mielócitos</b>	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	<b>Metamielócitos</b>	0%	
	<b>Bastões</b>	1-5%	
	<b>Segmentados</b>	45-70%	
<b>Linfócitos</b>		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
<b>Monócitos</b>		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Pressão</b>	50-180mmH <sup>2</sup> O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
<b>Hemácias</b>	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
<b>Leucócitos</b>	Até 5 mononucleares/mm <sup>3</sup> Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
<b>Proteína Total</b>	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
<b>Albumina</b>	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
<b>IgG</b>	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
<b>Bandas Oligoclonais</b>	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
<b>Proteína básica da mielina</b>	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
<b>Glicose</b>	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
<b>Cloreto</b>	116-122mEq/L	A hipercloretorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
<b>Lactato</b>	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
<b>LDH</b>	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Volume</b>	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
<b>Gorduras</b>	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
<b>Coproporfirinas</b>	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
<b>Urobilinogênio</b>	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
<b>Estercobilina</b>	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercobilina indicam síndrome coleostática (acolia fecal)
<b>pH</b>	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
<b>Sangue oculto</b>	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
<b>Leucócitos</b>	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
<b>Eosinófilos</b>	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
<b>Alfa1 anti-tripsina</b>	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
<b>Tripsina (atividade)</b>	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

### Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)  
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)  
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

### EXAME FÍSICO

<b>Aspecto</b>	Límpido	<b>Turvação</b> = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
<b>Cor</b>	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tons de amarelo</b> = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação)</li> <li>• <b>Vermelha</b> = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, feniltaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética...</li> <li>• <b>Laranja</b> = fenazopiridina, sulfassalazina</li> <li>• <b>Castanha</b> = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol</li> <li>• <b>Verde</b> = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia)</li> <li>• <b>Branca</b> = linfa, piúria maciça, propofol</li> <li>• <b>Negra</b> = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina).</li> <li>• <b>Roxa</b> = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!</li> </ul>
<b>Densidade</b>	1.010 a 1.025	<b>1.010 = isostenúria</b> (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

## EXAME QUÍMICO

<b>pH</b>	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i> )
<b>Glicose</b>	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
<b>Corpos cetônicos</b>	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxibutirato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
<b>Proteínas</b>	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
<b>Esterase leucocitária</b>	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
<b>Nitrito</b>	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
<b>Bilirrubina</b>	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
<b>Urobilinogênio</b>	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
<b>Hemoglobina</b>	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

## EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer\*)

<b>Hemácias</b>	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ $\mu$ L (homens) 0-27/ $\mu$ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
<b>Leucócitos</b>	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ $\mu$ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
<b>Cilindros</b>	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognomônico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

## EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer\*)

<b>Cristais</b>	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
<b>Células epiteliais</b>	Até 22/ $\mu$ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
<b>Bactérias</b>	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
<b>Muco</b>	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

\*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10<sup>-4</sup> mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

## TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
<b>Urina de 24h</b>	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
<b>Amostra isolada (“spot” urinário)</b>	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
<b>Urina de 1h ou 2h</b>	20 – 200 $\mu$ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Acidez titulável</b>	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
<b>Ácido aminolevulínico</b>	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
<b>Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)</b>	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa-descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
<b>Ácido homovanílico</b>	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
<b>Ácido úrico</b>	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
<b>Ácido vanilmandélico</b>	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
<b>Aldosterona</b>	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
<b>Alumínio</b>	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
<b>Arsênio</b>	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
<b>Cádmio</b>	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
<b>Cálcio</b>	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
<b>Catecolaminas Fracionadas</b>	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
<b>Chumbo</b>	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
<b>Cloro</b>	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
<b>Cobre</b>	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
<b>Cortisol livre</b>	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
<b>Creatinina</b>	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
<b>Cromo</b>	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
<b>Fósforo</b>	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
<b>Hidroxirolina</b>	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
<b>Iodo</b>	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L



TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Magnésio</b>	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
<b>Manganês</b>	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
<b>Mercúrio</b>	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
<b>Metanefrinas totais</b>	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
<b>Oxalato</b>	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
<b>Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)</b>	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
<b>Potássio</b>	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
<b>Selênio</b>	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
<b>Serotonina</b>	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
<b>Sódio</b>	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
<b>Uréia</b>	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
<b>Zinco</b>	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Cor</b>	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!!</li> <li>Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas)</li> <li>Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”)</li> <li>Preto = infecção por Aspergillus</li> <li>Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático)</li> <li>Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide</li> </ul>
<b>pH</b>	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
<b>Glicose</b>	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Colesterol</b>	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
<b>Proteínas</b>	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
<b>LDH</b>	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
<b>Amilase</b>	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
<b>ADA (adenosina deaminase)</b>	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
<b>Interferon-gama</b>	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
<b>Celularidade</b>	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eosinofilia</b> (eosinófilos &gt; 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural...</li> <li>• <b>Células mesoteliais</b> = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se &gt; 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota...</li> <li>• <b>Valores totais</b> &gt; 50.000 céls/<math>\mu</math>L = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados</li> <li>• <b>Neutrófilos x Linfócitos</b>. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante</li> </ul>
<b>Citologia oncótica</b>	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
<b>Aspecto</b>	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Turvação = depende do número de células presentes no líquido</li> <li>• Leitoso = ascite quilosa. Triglicérides &gt; 200 mg/dL, geralmente &gt; 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!!</li> <li>• Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica...</li> <li>• Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...</li> </ul>
<b>Gradiente de albumina soro-ascite</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GASA <math>\geq</math> 1,1 g/dL = hipertensão porta</li> <li>• GASA &lt; 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)</li> </ul>
<b>Celularidade</b>	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) $\geq$ 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
<b>Citologia oncótica</b>	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

## TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

<b>Proteína total</b>	-	Sugere PBS: > 1g/dL
<b>Glicose</b>	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
<b>LDH</b>	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
<b>Amilase</b>	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

## TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

<b>BAAR</b>	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
<b>Cultura</b>	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
<b>Celularidade</b>	zero	Predomínio de mononucleares
<b>ADA (adenosina deaminase)</b>	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

## TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

## EXAME

## FAIXA NORMAL

## COMENTÁRIOS

<b>Viscosidade</b>	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
<b>Celularidade</b>	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bacteriana:</b> 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com &gt; 75% de polimorfonucleares!!!</li> <li>• <b>Gota:</b> celularidade variável, geralmente &lt; 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares</li> <li>• <b>Viral:</b> a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!!</li> <li>• <b>Eosinofilia:</b> infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme</li> <li>• <b>Hemorragia:</b> líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)</li> </ul>
<b>Microscopia de luz polarizada</b>	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Urato monossódico (gota):</b> forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico...</li> <li>• <b>Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota):</b> forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva</li> <li>• <b>Colesterol:</b> surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais.</li> <li>• <b>Gorduras neutras:</b> assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...</li> </ul>
<b>Biópsia</b>	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa