

SP1 - Início súbito!

Palavras desconhecidas: não houveram palavras desconhecidas.

Pontos importantes:

- Eduardo, 5 anos, nasceu de parto a termo, sem complicações gestacionais;
- Há aproximadamente um mês apresenta redução do apetite, polidipsia e queda no estado geral;
- Seus pais observaram que o menino está emagrecendo, mas não o pesaram, e relatam também que a criança teve uma “virose” recentemente, sendo tratado com sintomáticos;
- Há um dia passou a apresentar tosse com expectoração amarelada e foi levado para o pronto atendimento. Chegou à consulta torporoso, desidratado (+++/4), hipocorado (+/4), afebril, com a perfusão periférica comprometida (++/4) e com cianose de extremidades (++/4). A FR era de 32 rpm e não havia outras alterações ao exame físico;
- Foram colhidos exames complementares de urgência cujos resultados foram: glicemia: 460 mg/dL, uréia: 52mg/dL, creatinina: 1,3 mg/dL, Na: 136 mEq/L e K: 5,1 mEq/L. Uma gasometria arterial realizada no ar ambiente mostrou: pH: 6,96; pCO₂: 15,8 mmHg; pO₂: 65,5 mmHg; HCO₃ - 3,5 mEq/L; BE -26,8;
- Procedeu-se à instalação de máscara de O₂ e infusão de solução de NaCl 0,9% acompanhado de administração de insulina regular SC 4/4h até a normalização de glicemia;
- Ao longo da terapêutica houve necessidade de administração venosa de bicarbonato de sódio (1/4 do déficit em 4 horas), sobrevivendo hipocalemia (2,8 mEq/L), que demandou a reposição de KCl 10% intravenoso;
- Foram realizados exames de radiografia pulmonar e urina I que não demonstraram alterações;
- Eduardo permaneceu hospitalizado para a estabilização do quadro clínico e, após a alta foi encaminhado para o especialista, que prescreveu insulina NPH, dieta e exercício físico regulares, alertando os familiares para a necessidade de serem evitadas as complicações da doença;
- Eduardo teve um quadro de cetoacidose diabética, devido a sua condição clínica de DM tipo 1;

- A família quis saber se havia alguma predisposição genética para o quadro e o que poderia ter levado ao desencadeamento do quadro;
- Além disso, quis saber se havia alguma relação do quadro com câncer de pâncreas, pois o avô da criança havia falecido em decorrência de um adenocarcinoma alguns anos antes;
- Relação do DM com mutações genéticas.

Brainstorming:

- Relação da idade com o surgimento dos primeiros sintomas da DM1;
- Geralmente diagnosticada no primeiro quadro de cetoacidose diabética;
- Muitas crianças começam o quadro com alteração do comportamento;
- As chances do desenvolvimento de DM1 em crianças cujas mães desenvolveram diabetes gestacional são maiores;
- Medidas de suporte para quadros de cetoacidose diabética;
- Teste de resistência insulínica - para que serve?;
- Glicose capilar normal - até 99mg/dL (acima disso já é pré-diabetes);
- Hemoglobina glicada normal?;
- A partir de que resultado é considerado alto o valor da glicemia capilar?;
- Cuidados com a alimentação são muito importantes em pacientes diabéticos;
- Cuidados no uso da insulina - qual a posologia correta?;
- Com a mudança dos hábitos de vida é possível retirar o uso da insulina no tratamento do DM;
- DM1 → causas genéticas;
- DM1: causada por uma resistência insulínica persistente;
- Pâncreas → local de produção da insulina e outros hormônios;
- Padrão respiratório da cetoacidose diabética: **kussmaul** ou cheyne stokes?
- Alcalose/acidose respiratória e metabólica → como funciona o mecanismo de instalação e compensação de ambos?
- Cálculo para saber quantidade de íons gap;

- pH corporal → qual o valor normal?;
- Relação do câncer de pâncreas com DM;
- Semiologia pancreática;
- Diferentes classificações de diabetes → tipos (DM1, DM2, LADA, Insipidus, gestacional, idiopática, neonatal);
- Tipos de insulina;
- Tratamento da cetoacidose?;
- Sintomas clínicos da diabetes: polidipsia, poliúria, acantose nigricans.

Mapa mental:

Objetivos de aprendizagem:

1. Caracterizar os mecanismos de manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico e ácido básico do organismo. Relacionar distúrbios metabólicos como causas de distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos:

A remoção do H^+ dos líquidos corporais e sua eliminação subsequente pelo corpo dependem de três mecanismos principais:

→ **Sistemas tampão.** Os tampões atuam rapidamente para a ligação temporária do H^+ , removendo o excesso de H^+ altamente reativo da solução. Por conseguinte, os tampões elevam o pH dos líquidos corporais, porém não removem o H^+ do corpo.

→ **Expiração de CO_2 .** Com o aumento da frequência e da profundidade da respiração, maior quantidade de CO_2 pode ser eliminada. Em alguns minutos, isso reduz os níveis sanguíneos de ácido carbônico, com consequente elevação do pH sanguíneo (redução dos níveis sanguíneos de H^+).

→ **Excreção renal de H^+ .** O mecanismo mais lento, mas que constitui a única maneira de eliminar ácidos além do ácido carbônico, consiste em sua excreção na urina.

Sistema tampão

→ A maioria consiste em um ácido fraco e o sal desse ácido, que atua como base fraca

→ O sistema tampão ácido carbônico-bicarbonato se baseia no íon bicarbonato, que atua como base fraca

→ Se houver excesso de H^+ (pH ácido), o íon bicarbonato se liga a ele formando o ácido carbônico, que é expirado pelos pulmões

→ Se houver escassez de H^+ (pH básico), o ácido carbônico se divide e volta ao seu estado anterior, liberando íon bicarbonato e H^+ no sangue para diminuir o pH

Expiração de dióxido de carbono

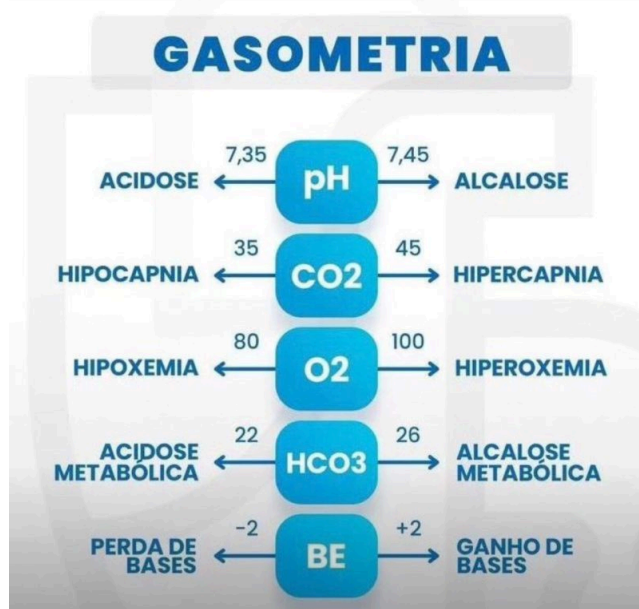
- O aumento na concentração de CO_2 no sangue eleva a concentração de H^+ , diminuindo o pH (+ ácido)
- Uma diminuição na concentração de CO_2 no sangue eleva o pH (+ básico)
- A mudança na frequência da respiração pode alterar o pH de forma rápida
- Com o aumento da respiração ocorre mais expiração de CO_2 , diminuindo a concentração de H^+ e aumentando o pH (fica mais básico)
- Com a redução da respiração o CO_2 fica mais retido no sangue, aumentando a concentração de H^+ e diminuindo o pH (fica mais ácido)
- Quando a resposta normaliza o pH sanguíneo há o retorno do equilíbrio ácido-básico

Excreção renal de H^+

- Os túbulos renais secretam H^+ na urina e reabsorvem o bicarbonato
- Ocorre excreção do excesso de H^+ quando o pH está ácido
- Ocorre excreção do excesso de bicarbonato quando o pH está básico

Desequilíbrios ácido-básicos

- O pH normal é entre 7,35 e 7,45
- Acidose ou acidemia é quando o pH está inferior a 7,35
- Alcalose ou alcalemia é quando o pH está superior a 7,45
- Em estados de acidose ou alcalose ocorre uma compensação, resposta fisiológica para normalizar o pH
- Existe a compensação respiratória com o aumento ou diminuição da frequência respiratória para excretar ou reter mais CO_2 e é uma resposta mais rápida (minutos a horas)
- Existe a compensação renal com alterações da secreção de H^+ ou reabsorção de bicarbonato e é mais lenta (minutos a dias)



2. Diferenciar os tipos de diabetes:

PRINCIPAIS DIFERENÇAS ENTRE DM 1 E DM 2		
Característica Clínica	DM1	DM2
Início Usual	Infância e Adolescência	A partir dos 40 anos
Frequência Relativa	5 a 10%	90 a 95%
Prevalência	0,1 a 0,3%	9 a 12%
Concordância em Gêmeos Idênticos	Até 50%	80 a 90%
Associação com HLA	Sim	Não
ICA/anti-GAD	Geralmente presentes	Ausentes
Peptídeo C sérico	Baixo	Normal ou Elevado
Obesidade ao Diagnóstico	Ocasional	Frequente (80% são obesos)
Sintomas Clássicos	Quase sempre presentes	50% dos pacientes são assintomáticos
Complicação aguda mais característica	Cetoacidose Diabética	Síndrome hiperosmolar hiperglicêmica
Tratamento medicamentoso inicial	Insulina	Hipoglicemiantes orais

3. Identificar os critérios diagnósticos laboratoriais e clínicos da diabetes mellitus e identificar os fatores contribuintes para o desenvolvimento de cada um dos quadros:

TIPO I:

QUADRO CLÍNICO:

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), mas a maioria dos casos de cetoacidose acontece em pacientes previamente diagnosticados.

DIAGNÓSTICO:

- Pode chegar com cetoacidose diabética e já receber o diagnóstico de DM tipo I.
- glicemia aleatória > ou igual 200 + sintomas de hiperglicemia → 1 amostra já é positivo.

TIPO II:

QUADRO CLÍNICO:

Quadro clínico

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 insuficiente para evitar a cetogênese hepática**). Um importante sinal clínico é a acantose nigricans (ou nigricante)

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).

• **Síndrome hiperosmolar hiperglicêmica: é a complicação aguda clássica**

DIAGNÓSTICO:

→ Hemoglobina glicada, TGJ e teste de glicemia oral.

→ Repetir o que estiver alterado.

→ Se 2 exames alterados → DIABÉTICO

→ Se 1 alterado e o outro normal → repete o que está alterado.

1. **Glicemia de jejum (GJ):** Meio mais prático de avaliar o status glicêmico.

- Normal: até 99mg/dl

- Pré-Diabetes: 100-125mg/dl

- DM: GJ $\geq$ 126mg/dL em duas ocasiões diferentes.

2. **Teste oral de tolerância à glicose (TOTG):**

Indicações: diagnóstico do diabetes gestacional, pacientes com glicemia de jejum alterada (IFG), resultados dúbios da GJ.

- Normal: <140mg/dl

- Pré-Diabetes: 140-199mg/dl

- DM: TOTG com glicemia $\geq$ 200mg/dl em duas ocasiões diferentes

3. **Hemoglobina glicada (HbA1C):** Seus valores refletem a média das glicemias durante os últimos 2 a 3 meses, que é o tempo de sobrevivência das hemácias. É padrão ouro na avaliação do controle glicêmico. É importante notar que várias outras condições podem alterar os valores de HbA1C.

- Normal: 4,5 – 5,7%

- Pré-Diabetes: 5,7 – 6,4%

- DM: HbA1C $\geq$ 6,5% em duas ocasiões diferentes.

4. Glicose aleatória $\geq$ 200mg/dl acompanhada pelos sintomas clássicos de DM (poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso). Deve ser confirmado por GJ $\geq$ 126mg/dL.

O diagnóstico diferencial entre DM1 e DM2 DEVE SER CONSIDERADO apenas em bases clínicas. Exames complementares específicos só são necessários quando há dúvidas em relação ao diagnóstico. (ver quadro 2).

Quadro 2: Apresentações que necessitam diagnóstico diferencial entre DM 1 e DM 2 com exames complementares

• Apresentação clínica insidiosa em crianças e adolescentes, especialmente com acantose nigricans, obesidade e disglycemia leve.
• Apresentação abrupta em adultos, especialmente sem hiperglicemia prévia recente, sem fator desencadeante para hiperglicemia (como medicamentos hiperglicemiantes ou infecções), sem obesidade e/ou com história de autoimunidade pessoal ou familiar.
• Necessidade de início de insulinoterapia nos primeiros anos após o diagnóstico em adultos para controle glicêmico adequado.
• Cetoacidose diabética ao diagnóstico em adultos, evoluindo subsequentemente com baixas doses de insulina, especialmente em associação com obesidade.

O diagnóstico de diabetes mellitus (DM) deve ser estabelecido pela identificação de hiperglicemia. Para isto, podem ser usados a glicemia plasmática de jejum (GJ), o teste de tolerância à glicose por via oral (TTGO) e a hemoglobina glicada (HbA1c). O TTGO consiste em uma glicemia realizada após uma hora (TTGO-1h) ou duas horas (TTGO-2h) de uma sobrecarga de 75 gramas de glicose por via oral.

Os sinais e sintomas sugestivos de hiperglicemia estão indicados no quadro 1. Entretanto, frequentemente há ausência de sintomas.

Os testes laboratoriais para o diagnóstico de DM devem ser feitos em todos os indivíduos com sintomatologia sugestiva de diabetes, e em indivíduos assintomáticos com risco aumentado de desenvolver essa condição.

Ao realizar testes para diagnóstico de DM, também podem ser identificadas pessoas com hiperglicemia leve, que não preenchem critérios para DM. De acordo com a International Diabetes Federation (IDF), esses casos constituem a “hiperglicemia intermediária”¹, composta pela “glicemia de jejum alterada”, nos casos em que a disglycemia leve ocorre em jejum e pela “intolerância à glicose”, na situação em que há hiperglicemia leve após TTGO, sem preencher critérios para DM. A American Diabetes Association (ADA) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) utilizam a nomenclatura “pré-diabetes” para estes indivíduos.² Embora nem todos os indivíduos desse grupo evoluam para DM, o termo “pré-diabetes” tornou-se facilmente assimilado e difundido pelos profissionais de saúde.

Sinais e sintomas TÍPICOS de hiperglicemia
• Poliúria • Polidipsia • Polifagia • Perda de peso inexplicada • Desidratação
Sinais e sintomas SUGESTIVOS de hiperglicemia
• Noctúria • Visão turva • Cansaço • Infecções recorrentes (Candidíase e Periodontite) • Má cicatrização de feridas • Albuminúria transitória em pacientes com DM1 com menos de 5 anos de doença

R1. É RECOMENDADO utilizar, como critérios de diagnóstico de DM, a glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, a HbA1c maior ou igual a 6,5%, a glicemia no TTGO-1h maior ou igual a 209 mg/dl ou a glicemia no TTGO- 2h maior ou igual a 200 mg/dl. Se somente um exame estiver alterado, este deverá ser repetido para confirmação.

Tabela 1. Critérios laboratoriais para diagnóstico de DM e pré-diabetes.

Critérios	Normal	Pré-diabetes	DM
Glicemia de jejum (mg/dl)	< 100	100-125	≥ 126
Glicemia ao acaso (mg/dl) + sintomas	-	-	≥ 200
Glicemia de 1 hora no TTGO (mg/dl)	< 155	155-208	≥ 209
Glicemia de 2 horas no TTGO (mg/dl)	< 140	140-199	≥ 200
HbA1c (%)	< 5,7	5,7-6,4	≥ 6,5

DM: diabetes mellitus; TTGO: teste de tolerância à glicose oral; HbA1c: hemoglobina glicada. *Considera-se como jejum a cessação de ingesta calórica de 8-12 horas. **Carga oral equivalente a 75 g de glicose anidra diluída em água.

R2. Na presença de sintomas típicos de hiperglicemia, É RECOMENDADO que o diagnóstico seja estabelecido quando houver glicemia plasmática ao acaso maior ou igual a 200 mg/dl.

- Este painel considera que, com o intuito de não postergar o início de tratamento em situações agudas, o diagnóstico de DM poderá ser feito por meio de glicemia ao acaso, quando houver presença de sintomas típicos de hiperglicemia, como poliúria, polidipsia e perda de peso inexplicada.

R3. É RECOMENDADO estabelecer o diagnóstico de DM se houver glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl e HbA1c maior ou igual a 6,5%, simultaneamente.

R4. Quando indicada a realização de TTGO, É RECOMENDADO o uso de TTGO-1h para diagnóstico de DM2 e detecção de pré-diabetes, por ser superior e mais prático do que o TTGO-2h.

R5. No TTGO-1h, É RECOMENDADO utilizar, como ponto de corte para diagnóstico de DM2, a glicemia maior ou igual a 209 mg/dl; e, para detecção de pré-diabetes, glicemia maior ou igual a 155 mg/dl.

R6. É RECOMENDADO o rastreamento de DM2 para todos os indivíduos com idade maior ou igual a 35 anos e para adultos com sobrepeso ou obesidade, que tenham pelo menos um fator de risco adicional para DM2 (Quadro 2), e ou que apresentem FINDRISC alto ou muito alto.

4. Caracterizar as alterações metabólicas e fisiopatológicas presentes nos pacientes com diferentes tipos de diabetes:

DIABETES MELITO

Diabetes melito é um distúrbio heterogêneo definido pela presença de hiperglicemia. Critérios diagnósticos para diabetes incluem os seguintes: (1) um nível de glicose plasmática em jejum de 126 mg/dL ou mais, (2) sintomas clássicos de hiperglicemia mais um nível de glicose plasmática aleatório de 200 mg/dL ou mais, ou (3) um nível de glicose plasmática de 200 mg/dL ou mais após uma dose oral de 75 g de glicose (teste de tolerância à glicose oral, TTGO). Recentemente, depois do estabelecimento de ensaios padronizados, a hemoglobina glicosilada (HbA1C), que se correlaciona com aumentos crônicos de glicose, tem sido utilizada para diagnosticar diabetes quando são documentados níveis de HbA1C de 6,5% ou mais usando-se uma metodologia apropriada.

Em todos os casos, a hiperglicemia deve-se a uma deficiência funcional de ação da insulina. Ação deficiente da insulina pode ser consequência da diminuição da secreção de insulina pelas células β do pâncreas, da resposta diminuída dos tecidos-alvo à insulina (resistência à insulina), ou do aumento dos hormônios contrarreguladores que se opõem aos efeitos da insulina. As contribuições relativas desses três fatores formam a base para classificação desse distúrbio em subtipos, e também ajudam a explicar as apresentações clínicas características de cada subtipo (Tabela 18-3).

A prevalência mundial de diabetes, que tem aumentado ao longo das últimas décadas, alcançou 8% em 2011 nos indivíduos com 20 anos de idade ou mais (e uma prevalência de 11% nos Estados Unidos). Acredita-se que mais de 90% dos casos de diabetes melito ocorram no contexto de uma predisposição genética, e são classificados como diabetes melito (DM) tipo 1 ou DM tipo 2 (Tabelas 18-3 e 18-4). O DM tipo 1 é muito menos comum que o DM tipo 2, sendo responsável por 5 a 10% dos casos de diabetes primário. O DM tipo 1 caracteriza-se por destruição autoimune de células β pancreáticas resultando em deficiência grave de insulina. Em uma minoria dos pacientes, a causa do DM tipo 1 é

desconhecida. A doença afeta comumente indivíduos com menos de 30 anos de idade; um pico bimodal de incidência ocorre em torno da idade de 5 a 7 anos e na puberdade. Embora a destruição autoimune das células β não aconteça de forma aguda, os sintomas clínicos geralmente o fazem. Os pacientes se apresentam depois de apenas dias ou semanas de poliúria, polidipsia e perda de peso com concentrações séricas de glicose acentuadamente elevadas. Corpos cetônicos também estão aumentados em virtude da falta acentuada de insulina, resultando em acidose grave, potencialmente fatal (cetoacidose diabética). Pacientes com DM tipo 1 precisam de tratamento com insulina.

O DM tipo 2 difere do DM tipo 1 em várias maneiras distintas (Tabela 18-4): ele é responsável pela grande maioria dos casos de diabetes (90 a 95%); tem um componente genético mais forte; ocorre mais comumente em adultos; aumenta de prevalência com a idade (i.e., 18% dos indivíduos com mais de 65 anos de idade, mundialmente, ou 27% nos Estados Unidos); ocorre mais comumente em populações americanas nativas, americanas mexicanas e afro-americanas nos Estados Unidos; e está associado com resistência aumentada aos efeitos da insulina em seus locais de ação bem como a uma diminuição da secreção de insulina pelo pâncreas. Está associado frequentemente com obesidade (85% dos casos), um fator adicional que aumenta a resistência à insulina. Assim, a prevalência crescente de diabetes em todo o mundo tem sido associada a uma prevalência crescente de obesidade (12%). Resistência à insulina é a particularidade do DM tipo 2. Como esses pacientes com frequência têm quantidades variáveis de secreção residual de insulina que impedem hiperglicemia grave ou cetose, eles muitas vezes são assintomáticos e são diagnosticados após 5 a 7 anos do início real da doença (hiperglicemia franca) pela descoberta de uma glicose em jejum elevada em exames de triagem de rotina. Pesquisas de triagem populacionais mostram que, notavelmente, 30% dos casos de DM tipo 2 nos Estados Unidos e 50% dos casos mundialmente permanecem não diagnosticados. Adicionalmente, estima-se que um terço da população adulta nos Estados Unidos é resistente à insulina e, portanto, está em um estado pré-diabético (normoglicêmico). Uma vez diagnosticados com DM tipo 2, a maioria dos indivíduos (70%) é tratada com modificação do estilo de vida (p. ex., dieta, exercício, controle do peso), isoladamente ou em combinação com medicamentos que (1) aumentam a secreção endógena de insulina, (2) ampliam a secreção endógena de insulina, (3) diminuem a resistência à insulina em tecidos hepáticos ou periféricos (p. ex., metformina ou glitazonas, respectivamente), ou (4) interferem na absorção intestinal de carboidratos (p. ex., inibidores intestinais de α -glicosidase). Uma classe nova de fármacos que inibem o transportador responsável pela reabsorção renal de glicose (cotransportador 2 de sódio-glicose [SGLT2]) também está sendo desenvolvida para uso no DM tipo 2. Pacientes diabéticos tipo 2 geralmente não requerem tratamento com insulina para sobrevivência. Contudo, alguns pacientes com DM tipo 2 avançado são tratados com insulina para conseguir controle ótimo da glicose.

Uma epidemia de DM tipo 2 está ocorrendo em todo o mundo, particularmente em populações não europeias; tem sido estimado que 1 em cada 3 crianças nascidas depois do ano 2000 desenvolverá diabetes, particularmente DM tipo 2, em seu tempo de vida. Assim, enquanto o DM tipo 1 permanece a causa mais comum em crianças com menos de 10 anos de idade (independentemente da etnia) e em crianças mais velhas, brancas não hispânicas, o DM tipo 2 é responsável por mais de 50% dos diagnósticos em crianças mais

velhas de ancestralidade hispânica, afro-americana, americana nativa, e asiática de ilhas do Pacífico. Em todos os grupos etários e etnias, essa incidência aumentada de DM tipo 2 está associada com obesidade

Outras causas de diabetes, responsáveis por menos de 5% dos casos, incluem processos que destroem o pâncreas (p. ex., pancreatite), inibem a secreção de insulina especificamente (p. ex., defeitos genéticos de células β [MODY], induzem resistência à insulina (p. ex., certos inibidores de protease do HIV) ou aumentam hormônios contrarreguladores (p. ex., síndrome de Cushing) (Tabela 18-3, parte III). As apresentações clínicas nesses casos dependem da natureza exata do processo, e não são discutidas neste livro.

O diabetes melito gestacional ocorre em mulheres grávidas, com uma incidência variando de 3 a 8%, na população geral, até 16% em mulheres norte-americanas nativas (Tabela 18-3, parte IV). Pode recorrer em gestações subsequentes e tende a ser resolvido com o parto. A prevalência de diabetes melito gestacional em uma população varia em proporção direta à prevalência de diabetes. Até 50% dessas mulheres com diabetes melito gestacional progridem para diabetes estabelecido (predominantemente DM tipo 2). O diabetes gestacional geralmente ocorre na segunda metade da gestação, precipitado pelos níveis crescentes de hormônios como somatomamotrofia na coriônica, progesterona, cortisol e prolactina, que têm efeitos contrarreguladores anti-insulina. Em razão de seus efeitos potenciais adversos sobre o desfecho fetal, o diabetes gestacional nos Estados Unidos atualmente é diagnosticado, ou descartado, por triagem de rotina com uma carga oral de glicose às 24 semanas de gestação naquelas com risco médio, ou na primeira visita do pré-natal em populações de alto risco – obesas, com mais de 25 anos de idade, história familiar de diabetes ou membro de um grupo étnico com uma prevalência alta de diabetes.

Etiologia A. Diabetes melito tipo 1 O DM tipo 1 é uma doença autoimune causada pela destruição seletiva de células β pancreáticas por linfócitos T alvejantes do antígeno maldefinidos de células β . A incidência de DM tipo 1, embora mais baixa que a do DM tipo 2, parece estar aumentando em todo o mundo. No início de doença, infiltrados linfocitários de células CD4+, ativadoras de macrófagos, e células CD8+ citotóxicas, secretoras de citocinas, circundam as células β necróticas. A destruição autoimune da célula β ocorre gradualmente ao longo de vários anos, até que seja perdida uma massa de células β suficiente para causar sintomas de deficiência de insulina. Na ocasião do diagnóstico, a inflamação em andamento está presente em algumas ilhotas, enquanto outras ilhotas estão atrofiadas e consistem somente em células α secretoras de glucagon e em células δ secretoras de somatostatina. Acredita-se que autoanticorpos contra células das ilhotas e insulina, embora apareçam cedo no curso da doença, sirvam como marcadores, em vez de mediadores, da destruição de células β . Como tal, eles têm sido usados para ajudar no diagnóstico diferencial de DM tipo 1 versus DM tipo 2 em crianças (particularmente com a incidência crescente de DM tipo 2 nesta população), e para avaliar a probabilidade do desenvolvimento de DM tipo 1 em parentes de primeiro grau, os quais estão em risco aumentado de DM tipo 1 (incidência de 2 a 6% vs. incidência anual de 0,3% na população geral). Anticorpos às células das ilhotas (ICAs), que incluem aqueles dirigidos contra insulina (autoanticorpo da insulina [IAA]), descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), um transportador de zinco de células β (ZnT8) e proteína tirosina fosfatase-IA2 (IA2), estão presentes em 50% dos portadores da doença em parentes de primeiro grau. Em geral, 70% dos parentes em primeiro grau positivos para pelo menos três desses anticorpos

desenvolvem a doença dentro de cinco anos. Como o aparecimento de autoanticorpos é seguido por deficiência progressiva de liberação de insulina em resposta à glicose (Figura 18-7), ambos os critérios têm sido usados com grande sucesso para identificar parentes em primeiro grau com o objetivo final, mas ainda não definitivo, de intervir para prevenir diabetes. Contudo, como somente 15% dos indivíduos com DM tipo 1 têm uma história familiar positiva, esses métodos de triagem não podem ser usados para identificar a grande maioria das pessoas que desenvolvem esse tipo de diabetes de baixa incidência.

Pelo menos 50% da suscetibilidade para DM tipo 1 têm sido ligada aos genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) que codificam moléculas dos antígenos leucocitários humanos (HLAs) de classe II (DR, DQ e DP) expressos na superfície de células apresentadoras de antígenos específicos, como macrófagos. As moléculas de classe II formam um complexo com antígenos estranhos processados ou autoantígenos, que então ativam linfócitos T CD4 por meio de interação com o receptor de células T. Alelos nos loci HLA-DR ou HLA-DQ têm a influência mais forte sobre o risco de DM tipo 1.

Mesmo que 95% dos indivíduos com DM tipo 1 tenham haplótipos DR3-DQ2 ou DR4-DQ8, eles compartilham esse genótipo com 40% da população geral. Além disso, somente 6% das crianças com tipos de HLA de alto risco desenvolverão diabetes. Assim, a identificação de haplótipos HLA permanece como uma ferramenta de pesquisa. explicar, parcialmente, a incidência aumentada de DM tipo 1 em latitudes mais altas.

Embora suscetibilidade genética claramente desempenhe um papel importante no DM tipo 1, a taxa de concordância de 50% em gêmeos idênticos, assim como o aumento continuado da incidência de DM tipo 1 desde a Segunda Guerra Mundial, fornecem evidências adicionais de que fatores ambientais também podem ter um papel decisivo. As evidências sugerem que infecções virais, como exposição congênita à rubéola, podem precipitar a doença, particularmente em indivíduos geneticamente suscetíveis. Há uma hipótese de que uma resposta imune a antígenos estranhos também pode incitar a destruição de células β se esses antígenos estranhos tiverem alguma homologia com antígenos de células das ilhotas (mimetismo molecular). Por exemplo, infecções por vírus de Cocksackie também são associadas ao início de DM tipo 1. Uma proteína em particular dos vírus de Cocksackie compartilha homologia com o antígeno de células das ilhotas, GAD. A deficiência de vitamina D também se correlaciona com um risco maior de DM tipo 1, o que pode explicar, parcialmente, a incidência aumentada de DM tipo 1 em latitudes mais altas.

B. Diabetes melito tipo 2 Devido à epidemia atual de DM tipo 2 associada com obesidade, está claro que fatores ambientais são essenciais para o desenvolvimento desse distúrbio. No entanto, os componentes genéticos subjacentes ao DM tipo 2 são ainda mais fortes que os associados com DM tipo 1. No DM tipo 2, ao contrário da falta absoluta de insulina no DM tipo 1, dois defeitos metabólicos são responsáveis pela hiperglicemia: (1) resistência de tecidos-alvo aos efeitos da insulina e (2) secreção inadequada de insulina por células β pancreáticas na situação de resistência à insulina. Ainda não está claro se a lesão primária no DM tipo 2 é em razão da resistência à insulina ou é em virtude da secreção deficiente de insulina por células β . Várias décadas antes do início do diabetes clínico, resistência à insulina e níveis altos de insulina já estavam presentes. Isso levou os pesquisadores à hipótese de que resistência à insulina poderia ser a lesão primária, resultando em um aumento compensador da secreção de insulina que, finalmente, não pode ser mantido pelo pâncreas (Figura 18-7). Quando o pâncreas fica “exausto” e não pode acompanhar as demandas por insulina, resulta o diabetes clínico.

Resistência à insulina é o fator determinante de ligação entre obesidade e DM tipo 2.

Excesso nutricional de qualquer fonte finalmente leva à armazenagem aumentada de ácidos

graxos livres (FFAs), como triglicerídeos, no tecido adiposo. A liberação aumentada de vários fatores a partir do tecido adiposo, particularmente tecido adiposo central (visceral), direciona a resistência à insulina. Mediadores essenciais incluem os seguintes: (1) efeitos tóxicos do excesso de ácidos graxos livres liberados do tecido adiposo por lipólise (lipotoxicidade); (2) desregulação na secreção de proteínas lipoespecíficas (adipocinas), como adiponectina, um hormônio sensibilizador de insulina, e do hormônio antidiabetogênico, leptina, que age centralmente para controlar a saciedade e aumentar a sensibilidade à insulina; e (3) produção aumentada de citocinas inflamatórias dentro do tecido adiposo. Por exemplo, acredita-se que a secreção de fator de necrose tumoral (TNF) por adipócitos hipertróficos e macrófagos, atraídos para dentro do tecido adiposo por outros produtos secretores inflamatórios de adipócitos (p. ex., proteína-1 quimioatraente de macrófagos [MCP-1]), bloqueie o receptor gama ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR γ). O PPAR δ , cuja atividade é aumentada pela classe de fármacos para diabetes, glitazonas, é um fator de transcrição adiposo que diminui a resistência à insulina por alterar a secreção de adipocinas e diminuir a liberação de FFA.

O tecido adiposo central (visceral) está mais correlacionado com resistência à insulina, pois ele é muito suscetível ao aumento da lipólise devido (1) à sensibilidade aumentada aos efeitos estimuladores de hormônios contrarreguladores (número aumentado de receptores β -adrenérgicos e conversão local aumentada de cortisona inativa para cortisol ativo devido a níveis altos de 11 β -hidroxiesteroide tipo 1 desidrogenase) e (2) ao efeito supressor da insulina menos intenso, devido à redução da atividade do receptor insulínico. O tecido adiposo visceral drena diretamente para a veia porta, assim expondo o fígado a níveis altos de FFA e níveis alterados de adipocina, resultando em esteatose hepática e resistência à insulina, o que se manifesta como efluxo hepático de glicose aumentado e níveis elevados de glicose em jejum. O fluxo aumentado de FFA também resulta em depósito aumentado de lipídeos em outros tecidos-alvo de insulina, como músculo esquelético, onde está associado com disfunção mitocondrial e resistência à insulina, resultando em deficiência de utilização/transporte de glicose estimulado por insulina após uma refeição, devido à translocação diminuída de GLUT-4. Hiperinsulinemia também contribui para resistência à insulina por regulação para baixo dos níveis de receptor de insulina e dessensibilização de vias a jusante. Hiperglicemia pode levar a fluxo aumentado por meio de vias metabólicas de glicose menores, que resulta em produtos associados com resistência à insulina (p. ex., hexosaminas).

A importância da obesidade na etiologia do DM tipo 2 (85% dos pacientes com DM tipo 2 são obesos) é destacada pelo fato de que mesmo uma perda de peso de 5 a 10% em indivíduos obesos com DM tipo 2 pode melhorar, ou mesmo resolver, o distúrbio. Entretanto, embora a maioria dos indivíduos obesos seja de hiperinsulinêmicos e resistentes à insulina, a maior parte não desenvolve diabetes. Portanto, alternativa ou adicionalmente, um defeito primário de células β pancreáticas também contribui para a patogênese do DM tipo 2. A massa de células β normalmente aumenta com a obesidade. Contudo, naqueles que desenvolvem deficiência de tolerância à glicose e, posteriormente, diabetes franco, a apoptose de células β resulta em um declínio da massa dessas células. A deficiência da liberação aguda de insulina (liberação de insulina da primeira fase) que precede a secreção mantida de insulina em resposta a uma refeição ocorre bem antes do início de diabetes franco. Pensa-se também que o acúmulo de lipídeos em células β contribua para função deficiente dessas células por vários mecanismos, inclusive ativação da resposta pró-apoptótica à proteína desdobrada (UPR) no retículo endoplasmático. A

exposição crônica à hiperglicemia e aos ácidos graxos livres elevados também contribui para deficiência da secreção de insulina por células β (glicolipotoxicidade).

Nas últimas duas décadas, muito trabalho tem sido dirigido para a identificação de genes que são responsáveis pelo forte componente genético do DM tipo 2. Esforços iniciais com alvo em genes candidatos específicos têm sido seguidos por abordagens amplas do genoma, e todas têm gerado informações úteis, inclusive a identificação de um pequeno subgrupo de casos de DM tipo 2 que são de origem monogênica. Uma forma monogênica de DM tipo 2 é o diabetes juvenil de início na maturidade (MODY) (Tabela 18-3). Este distúrbio autossômico dominante é responsável por 1 a 5% dos casos de DM tipo 2, e é caracterizado pelo início de diabetes leve em indivíduos magros com menos de 25 anos de idade. O MODY é causado por mutações em um de seis genes pancreáticos, glicoquinase, o sensor de glicose de células β , ou em cinco fatores de transcrição diferentes. Em contrapartida, acredita-se que a grande maioria dos casos de DM tipo 2 seja de origem poligênica, devido à herança de um conjunto interativo de genes de suscetibilidade. A lista de genes ligados ao risco aumentado de DM tipo 2 é extensa e crescente. Contudo, genes associados com defeitos na secreção de insulina são responsáveis por menos de 10% do risco genético de DM tipo 2.

Patologia e patogênese Independentemente da origem, todos os tipos de diabetes resultam de uma deficiência relativa de ação da insulina. Além disso, níveis de glucagon podem estar inapropriadamente altos. Essa razão glucagon-insulina alta cria um estado semelhante ao observado no jejum e resulta em um ambiente de superjejum que é inapropriado para a manutenção de homeostase normal de energia (Tabela 18-2; Figura 18-6).

Os desarranjos metabólicos resultantes dependem do grau de perda de ação da insulina. O tecido adiposo é muito sensível à ação da insulina. Portanto, a atividade baixa de insulina é capaz de suprimir a lipólise excessiva e aumentar o armazenamento de gordura. Níveis mais altos de insulina são necessários para se opor aos efeitos do glucagon no fígado e bloquear o efluxo hepático de glicose. Em indivíduos normais, níveis basais de atividade da insulina são capazes de mediar ambas as respostas, sendo o fígado, em particular, muito responsivo a mudanças na secreção pancreática de insulina devido à sua alta sensibilidade e exposição a níveis elevados de insulina na circulação portal. Entretanto, a capacidade do músculo esquelético de responder a uma carga de glicose com captação de glicose mediada por insulina requer a secreção estimulada de insulina adicional pelo pâncreas.

Portanto, deficiências leves da ação de insulina são frequentemente manifestadas por uma incapacidade de tecidos sensíveis à insulina (p. ex., músculo esquelético que é responsável por 85% da depuração pós-prandial de glicose) de eliminar sobrecargas de glicose. Clinicamente, isso resulta em hiperglicemia pós-prandial (Figura 18-7). Tais indivíduos, mais comumente diabéticos tipo 2 com secreção residual de insulina, terão resultados anormais do teste oral de tolerância à glicose e/ou níveis altos de glicose pós-prandiais. Entretanto, os níveis de glicose em jejum permanecem normais, porque está presente ação da insulina suficiente para contrabalançar o efluxo hepático de glicose mediado por glucagon que os mantém. Quando ocorre uma perda adicional de ação da insulina, os efeitos do glucagon no fígado não são contrabalançados suficientemente. Os indivíduos, portanto, apresentam tanto hiperglicemia pós-prandial quanto hiperglicemia em jejum (Figura 18-7). Curiosamente, o tecido esquelético permanece sensível à insulina em alguns indivíduos pré-diabéticos, que podem apresentar, em vez disso, aumentos isolados do efluxo hepático de glicose e dos níveis de glicose em jejum. Em razão da importância do efluxo hepático de glicose excessivo na patogênese do DM tipo 2 (dirigido por resistência

à insulina e níveis inapropriadamente elevados de glucagon), a metformina, um fármaco que tem como alvo específico a liberação de glicose pelo fígado, é usada como um tratamento de primeira linha nesses indivíduos.

Embora os diabéticos tipo 2 geralmente tenham algum grau de ação residual endógena da insulina, os diabéticos tipo 1 têm nenhuma. Portanto, diabéticos tipo 1 não tratados ou inadequadamente tratados manifestam os sinais mais graves de deficiência de insulina. Além da hiperglicemia em jejum e pós-prandial, eles também desenvolvem cetose, porque uma falta acentuada ou deficiência absoluta de insulina possibilita lipólise máxima de estoques de gordura para fornecer substratos para estimulação sem oposição do glucagon da cetogênese no fígado.

Ácidos graxos liberados da lipólise aumentada, além de serem metabolizados pelo fígado em corpos cetônicos, também podem ser esterificados novamente e carregados como VLDL. Além disso, a deficiência de insulina causa uma diminuição de lipase lipoproteica, a enzima responsável por hidrólise de tri-glicerídeos VLDL em preparação para armazenagem de ácidos graxos no tecido adiposo, tornando mais lenta a depuração de VLDL. Portanto, tanto diabéticos tipo 1 quanto tipo 2 podem ter hipertrigliceridemia como um resultado tanto do aumento da produção quanto da diminuição de depuração de VLDL.

Como a insulina estimula a captação de aminoácidos e a síntese de proteína no músculo, a diminuição da ação da insulina no diabetes resulta em síntese diminuída de proteína no músculo. Insulinopenia acentuada, como acontece no DM tipo 1, pode causar equilíbrio nitrogenado negativo e espoliação de proteína marcante. Aminoácidos não captados pelos músculos são desviados para o fígado, onde são usados como energia para a gliconeogênese.

No DM tipo 1 ou tipo 2, a sobreposição de hormônios contrarreguladores induzidos por estresse ao que já é um estado de insulinopenia exacerba as manifestações metabólicas da deficiência de ação da insulina. O estresse da infecção, por exemplo, pode, consequentemente, induzir cetoacidose diabética em diabéticos tipo 1 e alguns diabéticos tipo 2.

Além dos desarranjos metabólicos discutidos previamente, o diabetes pode causar outras complicações crônicas que são responsáveis pelas altas taxas de morbidade e mortalidade associadas com essa doença. Complicações diabéticas são amplamente o resultado de doença vascular que afeta tanto a microvasculatura (retinopatia, nefropatia e alguns tipos de neuropatia) quanto a macrovasculatura (doença arterial coronariana, doença vascular periférica).

5. Cite as principais complicações a curto e a longo prazo da diabetes mellitus:

Complicações microvasculares

A. Retinopatia diabética

A retinopatia diabética afeta quase todos os pacientes com DM1 e 60 a 80% daqueles com DM2 20 anos após o diagnóstico de diabetes. Trata-se da causa mais comum de cegueira em indivíduos entre 20 e 74 anos no mundo desenvolvido. A incidência e a progressão da retinopatia diabética aumentam

com a duração do DM, o controle insatisfatório da glicemia, o tipo de diabetes (DM1 mais do que DM2) e a coexistência de hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, dislipidemia, nefropatia e gravidez. As intervenções precoces frequentemente são benéficas para retardar ou, algumas vezes, reverter a retinopatia diabética, porém a maioria dos pacientes não apresenta sintomas até que as lesões estejam avançadas. Por esse motivo, recomenda-se um rastreamento oftalmológico anual, que deve começar 5 anos após o diagnóstico em DM1 e por ocasião do diagnóstico no DM2.

B. Nefropatia diabética

A nefropatia diabética constitui a causa mais comum de doença renal em estágio terminal (DRET) nos países desenvolvidos (cerca de 30% dos casos). Entretanto, o risco de progressão para DRET tem diminuído acentuadamente nas últimas décadas. A DRET agora parece afetar menos de 10% dos pacientes. O risco de desenvolver doença renal avançada no DM é aumentado pelo controle precário da glicemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo e, possivelmente, uso de contraceptivos orais, obesidade, dislipidemia e idade mais avançada. A nefropatia diabética é primariamente uma glomerulopatia, com características histopatológicas que incluem expansão mesangial, espessamento da membrana basal glomerular e esclerose glomerular. Muitos, mas nem todos os pacientes, desenvolvem albuminúria no início da doença, e o nível de albumina correlaciona-se com a taxa de progressão e com o grau de lesão renal. Por essa razão, os pacientes devem ser monitorados anualmente quanto à ocorrência de albuminúria, começando 5 anos após o diagnóstico no DM1 e por ocasião do diagnóstico no DM2. A medição da razão entre microalbumina e creatinina em uma amostra de urina aleatória é adequada, visto que essa razão tem uma boa correlação com os resultados das coletas de 24 h. A excreção de 30 a 300 mg de albumina por grama de creatinina (albuminúria moderadamente aumentada) indica probabilidade de nefropatia diabética. Excreção de albumina superior a 300 mg por grama de creatinina (albuminúria substancialmente aumentada) indica alto risco de progressão para a proteinúria na faixa nefrótica e DRET.

→ Neuropatia Diabética

A neuropatia diabética é uma complicação comum do diabetes, com uma prevalência estimada durante a vida de cerca de 50%. A neuropatia diabética pode-se manifestar em uma variedade de síndromes, incluindo a radiculoplexopatia e a neuropatia autonômica, mas a forma mais comum é uma polineuropatia simétrica distal (PSD) característica, resultante da lesão de fibras nervosas grossas. Apesar de sua alta prevalência, não existe nenhum sintoma neuropático ou lesão distintiva específica de diabetes, e a distinção da neuropatia diabética de outras causas de lesão de nervo pode ser problemática. Tal como as outras complicações microvasculares, a etiologia da PSD é atribuída à lesão hiperglicêmica, como demonstrado pela dramática redução de 60% de neuropatia no grupo de tratamento intensivo do estudo DCCT.

As manifestações clínicas da PSD incluem sintomas de dor, parestesias e dormência, que normalmente começam nos pés e progridem mais proximalmente em uma distribuição de “meia e luva”. Para alguns pacientes, a dor neuropática pode ser grave e incapacitante, resultando em uma grande redução na qualidade de vida. A perda de sensibilidade, que não pode ser notada pelo paciente, constitui um importante fator de risco para quedas devido à instabilidade da marcha. Também podem ocorrer ulceração, infecção não controlada e amputação devido à mecânica alterada do pé e à incapacidade de perceber traumas repetitivos ou outras lesões no pé. A PSD pode ser diagnosticada pela presença de sintomas clássicos e pela perda da capacidade de perceber a pressão de um monofilamento de náilon (Semmes-Weinstein). Testes adicionais, tais como estudos de condução nervosa ou eletromiografia, por vezes são indicados para distinguir a PSD de radiculopatia. As opções atuais de tratamento limitam-se principalmente ao controle dos fatores de risco metabólicos (i. e., glicose, lipídios) e dos sintomas, embora alguns agentes em ensaios clínicos (p. ex., inibidores da aldose redutase) tenham se mostrado promissores. A dor crônica da PSD pode ser difícil de manejar. Os tratamentos disponíveis incluem os antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina, anticonvulsivantes (como a gabapentina e pregabalina) e opióides.

→ Pé diabético

A combinação de comprometimento sensorial devido à neuropatia periférica com a redução da perfusão tecidual devido à aterosclerose de grandes vasos (doença arterial periférica) ou disfunção microvascular pode resultar em ulceração, infecção e, em última instância, amputação da extremidade inferior. Um caso típico envolve o desenvolvimento de uma ulceração (muitas vezes circundada pela formação de calo) na superfície plantar do pé, com frequência por baixo da cabeça dos metatarsos. A ulceração pode demorar a curar devido ao trauma repetitivo provocado pelo andar e ao comprometimento do fluxo sanguíneo; a hiperglicemia também pode prejudicar a cicatrização das feridas pelos efeitos sobre a migração e função dos leucócitos. Na ausência da sensibilidade protetora, uma infecção pode deteriorar-se durante semanas e eventualmente invadir o osso, levando à osteomielite. A mecânica alterada do pé também pode levar a fraturas repetidas (e geralmente não detectadas) que destroem a arquitetura normal do pé e resultam na clássica deformidade do pé de Charcot.

Hipoglicemia é uma das principais complicações do tratamento:

- Manifestações adrenérgicas:
 - Palidez
 - Taquicardia
 - Tremor
 - Sudorese
- Manifestações neurológicas:
 - Confusão mental
 - Déficit neurológico
 - Coma
 - Crise convulsiva

6. Sobre a cetoacidose: descrever sua epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento e diferenciar do coma hiperosmolar não cetônico:

CETOACIDOSE DIABÉTICA COMPLICAÇÕES DO DM1

CETOACIDOSE DIABÉTICA

- Hipoglicemia
- Desidratação
- Cetoacidose Diabética
 - ↑Glicose
 - ↑Lipólise → Corpos cetônicos:
 - Ácido β -hidroxibutírico
 - Acetona
 - Ácido acetoacético

Acidose Metabólica

Diagnóstico

- Glicose > 250
- Cetonemia/Cetonúria (3+/4+)
- pH < 7,30 e $\text{HCO}_3^- < 15$ (gasometria ARTERIAL)

Clínica

- Dor abdominal, náuseas, vômitos.
- Diagnóstico diferencial: abdome agudo.
- Hiperventilação (Respiração de Kussmaul)
 - Leucocitose, ↑creatinina, ↑amilase...
 - Arritmias (condicionadas pela HIPERCALEMIA)

Tratamento VIP (volume + insulina + potássio)

SF 0,9%: 1L na 1a hora (Se criança: 15-20ml/kg/hr)

Após a 1a hora dosar o sódio:

- Se Na (↓) → manter SF 0,9% (500ml/hr)
- Se Na (Normal ou ↑) → SF 0,45% (500ml/hr)
- Insulina Regular IV: 0,1U/kg (ataque = bolus) + 0,1U/kg/hr (manutenção = bomba infusora)
- Reduzir glicemia em 50-75mg/dL/hr
- Aferir a glicemia capilar a cada 1-2 horas.
- Quando a glicemia chegar em 250, iniciar soro glicosado 5% (meio a meio – 1/2 glicosado e 1/2 fisiológico)

Potássio: antes de iniciar a insulina, dosar o potássio.

- K > 5,2: não repor potássio!
- K (3,3-5,2): Repor K 20-30mEq/L e iniciar insulina
- K < 3,3: Repor K e adiar insulina!!

E o HCO_3^- ? Volume → urina → elimina ácido → não há necessidade de bicarbonato.

Exceção: dar HCO_3^- se pH < 6,9 (Dar 100mEq)

Quando o paciente está compensado?

pH > 7,30 + HCO₃ > 18 + Glicemia < 200 (espera-se que a glicemia se normalize antes da resolução da acidose)

Quando chegar nesse patamar, manter o esquema venoso e voltar gradualmente com a alimentação e o esquema insulínico subcutâneo.

- A CAD pode sinalizar o início do diabetes tipo 1
- É observada com mais frequência em indivíduos com diabetes estabelecido, habitualmente no contexto de doenças coexistentes ou adesão precária ao tratamento

Tabela 216.11	Fatores precipitantes da cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar.
MAIS COMUNS	
Tratamento inadequado com insulina ou não adesão ao tratamento	
Diabetes de início recente	
Infecções	
Infarto do miocárdio	
OUTROS FATORES PRECIPITANTES	
Acidente vascular encefálico	
Embolia pulmonar aguda	
Pancreatite aguda	
Trombose intestinal ou mesentérica	
Intoxicação por álcool	
Endocrinopatias: síndrome de Cushing, tireotoxicose, acromegalia	
Queimaduras graves, hipertermia, hipotermia	
Fármacos e substâncias: clozapina, olanzapina, cocaína, lítio, simpaticomiméticos, corticosteroides, diuréticos tiazídicos, inibidores do SGLT-2	

- Normalmente, a história clínica de CAD envolve deterioração durante várias horas a dias, com poliúria, polidipsia e outros sintomas progressivos de hiperglicemia
- Outras características clínicas comuns consistem em fraqueza, letargia, náuseas e anorexia
- A dor abdominal na parte superior e difusa na presença de CAD pode simular um abdome agudo
- A redução da motilidade do trato gastrointestinal ou, em casos graves, o íleo paralítico podem contribuir ainda mais para a confusão diagnóstica
- As náuseas e os vômitos são sintomas que indicam a necessidade de tratamento hospitalar, visto que eles impedem a ingestão oral de líquidos

- Os achados físicos na CAD são principalmente secundários a desidratação, hiperosmolaridade e acidose e incluem ressecamento da pele e das mucosas, diminuição da pressão venosa jugular, taquicardia, hipotensão ortostática, depressão da função mental e respirações rápidas e profundas (respiração de Kussmaul)
- Na CAD, os níveis de glicose podem variar desde estarem normais (CAD euglicêmica), valores modestamente elevados até mais de 1.000 mg/dl
- O grau de redução do pH arterial depende, em grande parte, da compensação respiratória
- Outras anormalidades laboratoriais comumente observadas na CAD incluem redução da concentração sérica de sódio (devido à hiperosmolaridade e ao consequente desvio osmótico da água intracelular para o espaço intravascular), azotemia pré-renal e elevação da amilase sérica (pode levar a um diagnóstico errôneo de pancreatite)
- A concentração sérica de triglicerídeos está, com frequência, elevada, constituindo um reflexo da alteração do metabolismo dos lipídios no contexto da deficiência de insulina
- Normalmente, a contagem de leucócitos está elevada

Tabela 216.12

Critérios diagnósticos para a cetoacidose diabética (CAD) e o estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH).

CRITÉRIO	CAD LEVE	CAD MODERADA	CAD GRAVE	EHH
Concentração plasmática de glicose (mg/dl)	≥ 250	≥ 250	≥ 250	≥ 600
Osmolalidade sérica efetiva (mOsm/kg)	Variável	Variável	Variável	≥ 320
Cetonas urinárias ou séricas (reação do nitroprusseto)	Positiva	Positiva	Positiva	Negativa a pequena
pH arterial	7,25 a 7,30	7,00 a 7,24	< 7,00	> 7,30
Bicarbonato sérico (mEq/l)	15 a 18	10 a 15	< 10	> 15
Hiato aniônico (mEq/l)	> 10	> 12	> 12	Variável, habitualmente < 12
Estado mental típico	Alerta	Sonolento	Estupor ou coma	Estupor ou coma

- Tratamento

- Nas primeiras horas de tratamento, as principais considerações consistem em restaurar o volume intravascular, corrigir a hipoperfusão tecidual e restaurar a sensibilidade à insulina
- Os esquemas de reposição hídrica variam, porém é comum administrar 1 l de solução salina normal na primeira hora, seguida de infusão contínua de NaCl a 0,45% ou a 0,9%, dependendo da concentração sérica de sódio corrigida, do estado hemodinâmico do paciente e da avaliação clínica da perfusão tecidual
- À medida que o nível de glicemia cai para menos de 250 mg/dl, deve-se acrescentar dextrose aos líquidos intravenosos, de modo a evitar o desenvolvimento subsequente de hipoglicemia induzida pela insulina
- A administração intravenosa constitui a maneira mais previsível de fornecer insulina aos tecidos-alvo
- É ideal se os níveis de glicemia caem em uma taxa constante e previsível (50 a 75 mg/dl/hora), de modo que é importante monitorar os níveis de glicemia a cada hora durante a insulino-terapia, a fim de assegurar uma taxa de declínio apropriada
- Após a obtenção de um nível de glicemia estável de 150 a 250 mg/dl, com a resolução da acidose, pode-se iniciar a administração subcutânea de insulina e a infusão intravenosa de insulina pode ser interrompida
- Após estabilização, e com a retomada da ingestão oral de alimentos, deve-se iniciar (ou retomar) o tratamento clínico a longo prazo com insulinas tanto de ação longa quanto de ação curta
- Em geral, há necessidade de reposição de potássio na CAD
- A hipopotassemia manifesta pode resultar em fraqueza muscular, câibras e náuseas
- À medida que a insulina é infundida, o potássio move-se para o espaço intracelular, reduzindo ainda mais o potássio sérico para níveis que podem desencadear arritmias potencialmente fatais
- Por conseguinte, a reposição de potássio deve ser iniciada tão logo se estabeleça que o paciente não tem insuficiência renal
- Na maioria dos pacientes com CAD leve a moderada, os cetoácidos são eliminados de maneira espontânea com medidas terapêuticas padrão
- Entretanto, nos casos de acidose grave ($\text{pH} < 7,0$), pode-se indicar a administração de bicarbonato

1. Confirmar o diagnóstico ($\uparrow$ glicose sérica, $\uparrow$ β -hidroxibutirato sérico, acidose metabólica).
2. Realizar hospitalização; pode ser necessário um ambiente de terapia intensiva para monitoração frequente, se pH < 7,00, respiração difícil ou rebaixamento do nível de consciência.
3. Avaliar:
Eletrólitos séricos (K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Cl^- , bicarbonato, fosfato)
Equilíbrio acidobásico – pH, HCO_3^- , PCO_2 , β -hidroxibutirato
Função renal (creatinina, débito urinário)
4. Repor os líquidos: 2-3 L de solução salina a 0,9% ou solução de Ringer com lactato durante as primeiras 1-3 h (10-20 mL/kg/h); subsequentemente, solução salina a 0,45% a 250-500 mL/h; mudar para glicose 5% e solução salina a 0,45% ou Ringer com lactato a 150-250 mL/h quando a glicose sanguínea alcançar 250 mg/dL (13,9 mmol/L).
5. Administrar insulina regular de ação rápida: IV (0,1 unidade/kg); a seguir, 0,1 unidade/kg/h por infusão IV contínua; aumentar de 2-3 vezes se não houver resposta no transcorrer de 2-4 h. Se o potássio sérico inicial for < 3,3 mmol/L (3,3 mEq/L), não administrar insulina até que o potássio seja corrigido. A insulina SC pode ser usada na CAD não complicada, leve a moderada, com monitoramento rigoroso.
6. Avaliar o paciente: o que desencadeou o episódio (falta de adesão ao tratamento, infecção, traumatismo, gravidez, infarto, cocaína)? Iniciar uma pesquisa apropriada para a identificação do evento desencadeante (culturas, RXT, ECG etc.).
7. Medir a glicose sanguínea a cada 1-2 h; medir os eletrólitos (em particular, K^+ , bicarbonato, fosfato) e o *anion gap* a cada 4 h, durante as primeiras 24 h.
8. Monitorar a pressão arterial, o pulso, a frequência respiratória, o nível de consciência, a ingestão e a excreção de líquidos a cada 1-4 h.
9. Repor o K^+ : 10 mEq/h quando o K^+ plasmático for < 5,0-5,2 mEq/L (ou 20-30 mEq/L de líquido de infusão), o ECG estiver normal, o fluxo urinário e a creatinina normal estiverem documentados; administrar 40-80 mEq/h quando o K^+ plasmático for < 3,5 mEq/L ou se for administrado bicarbonato. Se o nível sérico de potássio inicial for > 5,2 mmol/L (5,2 mEq/L), não fornecer suplementação de K^+ até a correção do potássio.
10. Ver o texto sobre a suplementação de bicarbonato ou de fosfato.
11. Prosseguir de acordo com a conduta anterior até que o paciente esteja estável, a meta da glicose tenha alcançado 8,3-11,1 mmol/L (150-200 mg/dL) e haja resolução da acidose. A infusão de insulina pode ser reduzida para 0,02-0,1 unidade/kg/h.
12. Administrar insulina de ação longa tão logo o paciente esteja se alimentando. Permitir uma sobreposição de 2-4 horas na infusão de insulina e injeção de insulina SC de ação prolongada.

ESTADO HIPERGLICÊMICO HIPEROSMOLAR NÃO CETÓTICO COMPLICAÇÕES DM2

- Hipoglicemia
- Desidratação
- Cetoacidose diabética (mais comum na DM1)
- Estado Hiperosmolar Hiperglicêmico (DM2)

$\uparrow$ glicose $\rightarrow$ hiperosmolaridade plasmática $\rightarrow$ sede $\rightarrow$ mas não bebe água!! (CTI, Alzheimer)
Mas ainda tem insulina = sem cetoacidose! $\rightarrow$ não ocorre dor abdominal, nem Kussmaul.

Diagnóstico

- Glicemia > 600
- Osmolaridade efetiva > 320
- Ausência de acidose importante: pH > 7,3 / HCO_3^- > 18

Tratamento: igual ao da Cetoacidose = Volume + Insulina + Potássio.

Prognóstico: a mortalidade é mais alta que na cetoacidose (paciente com comorbidades, LOA...)

TABELA 1 Critérios diagnósticos da CAD e EHH – *American Diabetes Association 2006*

Parâmetros	Cetoacidose			Estado hiperosmolar hiperglicêmico
	Leve	Moderada	Grave	
Glicemia (mg/dL)	> 250	> 250	> 250	> 600
pH arterial	7,25-7,30	7,00-7,24	< 7,00	> 7,30
Bicarbonato sérico (mEq/L)	15-18	10-14,9	< 10	> 15
Cetonúria	Positiva	Positiva	Positiva	Fracamente positiva
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva	Fracamente positiva
Osmolalidade efetiva (mOsm/kg)*	Variável	Variável	Variável	> 320
Ânion gap*	> 10	> 12	> 12	Variável
Nível de consciência	Alerta	Alerta ou sonolento	Estupor ou coma	Estupor ou coma

* Osmolalidade efetiva: $2 \times (\text{Na}^+ \text{ medido}) + \text{glicemia (mg/dL)}/18$.

* Ânion gap: $(\text{Na}^+ \text{ medido}) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$.

Lembrar de corrigir a concentração de sódio, que se livre com aumento da glicemia, fórmula Na corrigido = Na mensurado + $0,016 \times (\text{glicose mg/dL} - 100)$.

Atualizamos o nosso
voz alta! Experi

Coma hiperosmolar – estados hiperosmolares graves na ausência de cetose podem ocorrer no DM tipo 2. Esses episódios são precipitados muitas vezes pela ingestão hídrica diminuída, como pode acontecer durante uma enfermidade intercorrente ou em pacientes mais velhos debilitados que carecem de acesso suficiente à água e têm função renal anormal, dificultando a depuração de cargas excessivas de glicose. Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de hiperosmolalidade e coma hiperosmolar são os mesmos da cetoacidose diabética. Entretanto, como somente níveis mínimos de atividade de insulina são necessários para suprimir lipólise, esses indivíduos têm insulina suficiente para prevenir a cetogênese que resulta do fluxo aumentado de ácidos graxos. Devido à ausência de cetoacidose e de seus sintomas, os pacientes com frequência se apresentam mais tarde e, portanto, têm hiperglicemia e desidratação mais profundas; os níveis de glicemia muitas vezes variam de 800 a 2.400 mg/dL. Por isso, a osmolalidade efetiva excede 330 mOsm/L com mais frequência nesses pacientes que naqueles que apresentam cetoacidose diabética, resultando em uma incidência mais alta de coma.

Embora cetose esteja ausente, cetonúria leve pode estar presente se o paciente não estiver se alimentando. As perdas de K^+ são menos graves que na cetoacidose diabética. O tratamento é semelhante ao da cetoacidose diabética. A mortalidade é 10 vezes mais alta que na cetoacidose diabética, porque os diabéticos tipo 2 que desenvolvem estados hiperosmolares sem cetose são mais idosos e,

frequentemente, têm outras enfermidades graves precipitantes ou complicações. Por exemplo, o infarto do miocárdio pode precipitar estados hiperosmolares ou pode resultar das alterações no fluxo de sangue vascular e outros fatores de estresse que acompanham a desidratação grave.

Parâmetro Clínico	CAD	EHH
Tempo de evolução	< 24 horas	2 dias – 2 semanas
Náuseas e vômitos	Comum	Pouco comum
Dor abdominal	Comum	Pouco comum
Respiração de Kussmaul	Presente	Ausente
Hálito cetônico	Presente	Ausente
Alterações neurológicas	Variável	Coma em 25 – 50%

cetoacidose
diabética

X

estado hiperosmolar
hiperglicêmico (EHH)

Glicemia >250mg/dL
CETOnemia (≥ 3.0 mmol/L) /
CETOnúria significativa (>2+)

Glicemia >600mg/dL
Osm>320mOsm/kg

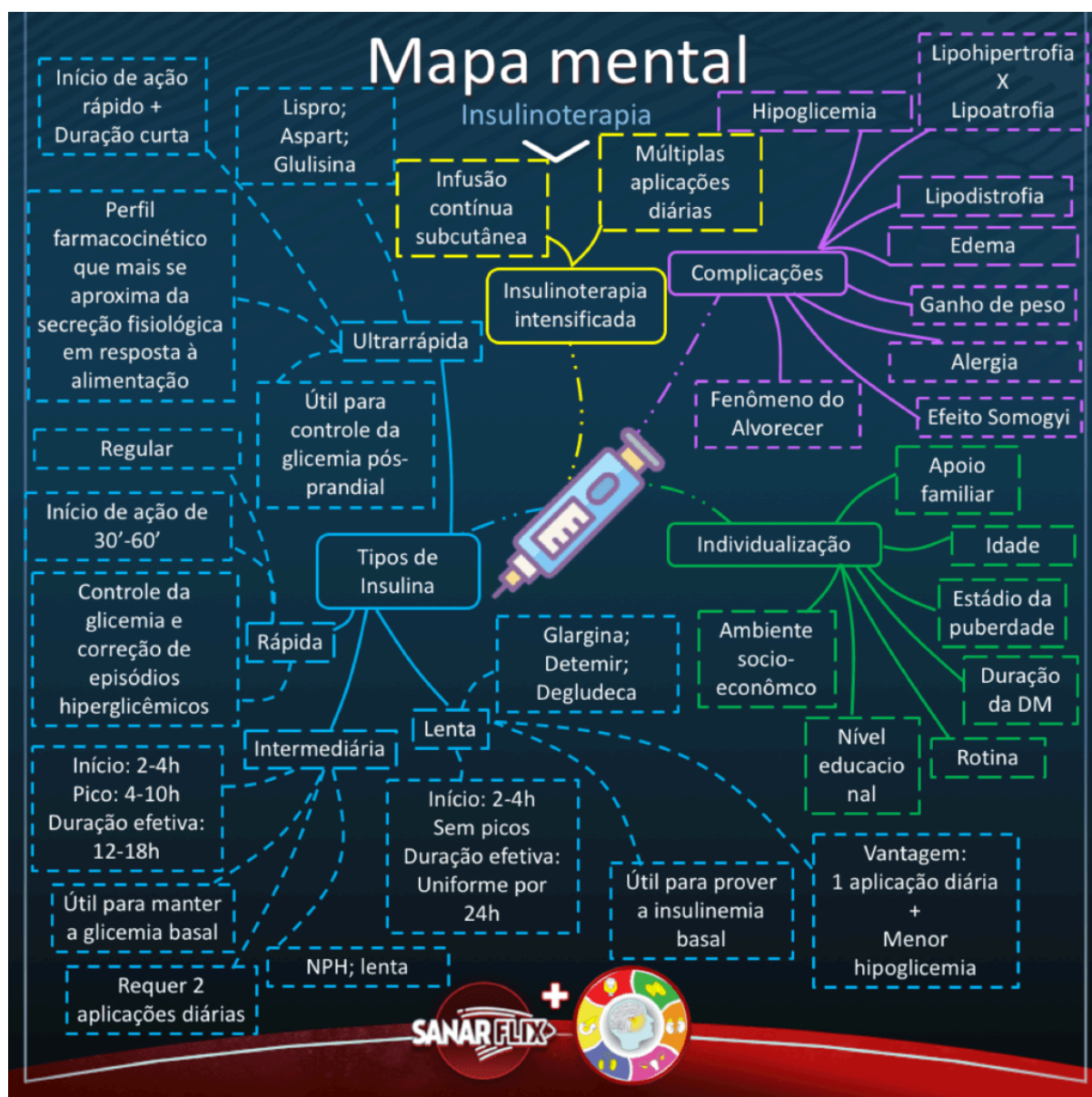
Acidose metabólica
pH $\leq 7,3$ / Bicarbonato
<18mEq/L

Ausência de
cetoacidose

Como calcular a
osmolalidade sérica:
 $2 \times \text{Sódio (mEq/L)} + \text{Glicemia (mg/dL)} / 18$



7. Descrever os tipos de insulinas e suas características farmacológicas:



AÇÃO RÁPIDA	INÍCIO (h)	PICO (h)	DURAÇÃO (h)
INSULINA ASPARTE	0,17 - 0,33	1 - 3	3 - 5
INSULINA GLULISINA	0,41	0,75 - 0,8	4 - 5,3
INSULINA LISPRO	0,25 - 0,5	0,5 - 2,5	3 - 6,5
AÇÃO CURTA	INÍCIO (h)	PICO (h)	DURAÇÃO (h)
INSULINA REGULAR (R) HUMANA	0,5 - 1	1 - 5	6 - 10
AÇÃO INTERMEDIÁRIA	INÍCIO (h)	PICO (h)	DURAÇÃO (h)
INSULINA ISÓFANA (N) HUMANA (INSULINA NPH)	1 - 2	6 - 14	16 - 24
AÇÃO LONGA	INÍCIO (h)	PICO (h)	DURAÇÃO (h)
INSULINA GLARGINA	1,1	2 - 20	24
INSULINA DETEMIR	1,1 - 2	3,2 - 9,3	5,7 - 24

Agentes hipoglicemiantes orais

Biguanidas (metformina)

- Terapia do diabetes tipo 2
- Habitualmente o agente inicial no diabetes tipo 2
- Reduzem a produção de glicose hepática
- Neutras para peso corporal
- Não causam hipoglicemia
- Efeitos adversos: diarreia, náusea, acidose láctica (advertência em tarja preta)
- Usar com cautela na insuficiência renal, em pacientes hospitalizados; interromper temporariamente a terapia antes de insultos renais potenciais (p. ex., meios de contraste radiológicos)
- Evitar o uso em pacientes com disfunção hepática
- Podem ser combinadas com outros agentes
- De baixo custo

Inibidores da α-glicosidase Acarbose, miglitol, voglibose	• Terapia do diabetes tipo 2	• Reduzem a degradação dos carboidratos no trato GI • Efeitos adversos: flatulência GI, provas de função hepática elevadas • Podem ser combinados com outros agentes • Redução relativamente modesta da glicose
Inibidores da dipeptidilpeptidase 4 Sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, vildagliptina	• Terapia do diabetes tipo 2 Painel de leitura do documento	• Prolongam a ação do GLP-1; promovem a secreção de insulina • Podem ser combinados com outros agentes • Redução relativamente modesta da glicose
Secretagogos da insulina – sulfonilureias Segunda geração: glibenclamida (gliburida), glipizida e outros	• Terapia do diabetes tipo 2	• Estimulam a secreção de insulina • Principal efeito adverso: hipoglicemia • Necessidade de ajuste na presença de doença renal/hepática • Os agentes mais novos são mais potentes e podem ter melhor perfil de segurança do que os fármacos de primeira geração • Podem ser combinados com outros agentes • Ganho de peso modesto • De baixo custo
Secretagogos da insulina – não sulfonilureias Repaglinida, nateglinida	• Terapia do diabetes tipo 2	• ↑ Secreção de insulina; início mais rápido e menor duração de ação do que as sulfonilureias • Principal efeito adverso: hipoglicemia • Necessidade de ajuste na presença de doença renal/hepática • Podem ser combinados com outros agentes
Inibidores do SGLT2 Canagliflozina, dapagliflozina, de leitura do documento	• Terapia do diabetes tipo 2	• Impedem a reabsorção de glicose e promovem a sua excreção renal • Perda discreta de peso e redução da PA • Não causam hipoglicemia • Pode ↑ a taxa de infecções das vias urinárias inferiores e micóticas genitais, de hipotensão e CAD • Podem ser combinados com outros agentes
Tiazolidinedionas Rosiglitazona, pioglitazona	• Terapia do diabetes tipo 2	• Aumentam a sensibilidade à insulina • Efeitos adversos: edema periférico, ICC, ganho de peso, fraturas, edema da mácula • Usar com cautela na ICC e na doença hepática • Podem ser combinadas com outros agentes

8. Discutir sobre os tumores que acometem o pâncreas e seus aspectos clínicos, fisiopatológicos, diagnósticos, terapêuticos e prognósticos:

EPIDEMIOLOGIA

Nos Estados Unidos, o câncer de pâncreas representa 3,2% de todos os novos casos de câncer e é responsável por 7,8% de todas as mortes por câncer. O risco de desenvolver câncer de pâncreas ao longo da vida é de cerca de 1,7%. A incidência desse câncer tem aumentado cerca de 1,03% ao ano. O câncer de pâncreas é mais comum com o avanço da idade e nos homens do que nas mulheres. A taxa de sobrevida em 5 anos para todos os estágios aumentou de 3%, em 1975, para 9%, em 2015. De acordo com as informações mais recentes da base de dados Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), a previsão é a de que a sobrevida em 5 anos para pacientes com câncer pancreático localizado seja

de cerca de 37%, entre eles 12% com doença regional e 3,1% com doença metastática avançada. O câncer de pâncreas é mais comum nos países desenvolvidos (embora acompanhe geralmente a prevalência do tabagismo). A incidência é maior na Europa Ocidental e na América do Norte, seguidas de outras áreas na Europa, na Austrália, na Nova Zelândia, no Sul da Ásia e na Ásia Central. A população de maior risco são mulheres que residem em países escandinavos, ao passo que o menor risco é observado em mulheres da África Central.

FATORES DE RISCO

A idade é um dos maiores fatores de risco para o câncer de pâncreas, com idade mediana de 70 anos por ocasião do diagnóstico (a doença é diagnosticada, com mais frequência, na faixa etária de 65-79 anos; 65-69 para homens; 75-79 para mulheres). O número de novos casos por 100 mil indivíduos e o número de mortes por 100 mil indivíduos são maiores em homens e em negros de ambos os sexos. Tanto o número de casos novos quanto o número de mortes por 100 mil indivíduos são menores em nativos da América do Norte/Alasca e nativos das Ilhas do Pacífico da Ásia. Tanto o número de casos quanto o número de mortes são intermediários na população hispânica. As pessoas que têm um tipo sanguíneo diferente de O correm maior risco de desenvolver câncer de pâncreas.

Ambiente O maior fator de risco para o câncer de pâncreas é o tabagismo. O risco correlaciona-se com o maior número de cigarros fumados e persiste durante pelo menos 10 anos após a cessação do tabagismo. Cerca de 30% dos casos de câncer de pâncreas são causados pelo tabagismo. A exposição ao cádmio como parte do fumo de cigarros ou por meio de exposição à soldagem ou exposição alimentar foi fracamente associada a um risco aumentado de câncer pancreático.

Embora seja frequentemente difícil interpretar os fatores alimentares,, o consumo elevado de gordura ou de carne (particularmente carne bem passada de churrasco) é um fator de risco. Um alto consumo de frutas cítricas e vegetais está associado a uma redução do risco. Foi determinado que o café e o consumo baixo a moderado de álcool não estão associados a um risco aumentado de câncer de pâncreas, ao passo que o consumo de bebidas carbonatadas açucaradas foi associado a um risco aumentado.

Microbioma Até o momento, não há evidências sólidas de associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e o câncer de pâncreas. Alguns dados estabelecem uma ligação entre o microbioma oral associado a uma dentição precária e o câncer de pâncreas, porém a evidência é muito escassa.

Fatores hereditários/genética Os fatores hereditários podem responder por 10 a 16% de todos os cânceres de pâncreas. Os familiares de pacientes com câncer de pâncreas devem procurar participar de um programa de detecção precoce com aconselhamento genético, definição dos riscos e, quando apropriado, rastreamento periódico com RM do abdome, embora essa recomendação não seja ainda baseada em dados de pesquisa. Além disso, a identificação de quaisquer mutações de linhagem germinativa associadas ao câncer de pâncreas pode levar a novas terapias específicas e efetivas para pacientes com essas anormalidades em seus tumores. A Tabela 83-1 identifica as diversas mutações de linhagem germinativa, juntamente com as respectivas síndromes familiares de câncer, em que o risco aumentado de câncer de pâncreas está estabelecido

Existe uma associação definida entre o diabetes melito (tipo 1 e tipo 2) e o câncer de pâncreas. Ainda não foi esclarecido exatamente se isso representa uma associação causal ou se o diabetes é o resultado do câncer. O que fica bem claro é que, quando o indivíduo apresenta diabetes tipo 2 de início recente, deve-se considerar o risco de câncer de pâncreas. A insulina em excesso ou os fatores de crescimento semelhantes à insulina associados ao diabetes de início no adulto e à síndrome metabólica podem promover carcinogênese pancreática.

A obesidade é considerada um possível fator de risco para o câncer de pâncreas. Um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 está associado a uma duplicação no risco de câncer de pâncreas. Como a obesidade é um fator de risco para o diabetes, a sua contribuição isolada não está bem definida. Curiosamente, pacientes com obesidade grave submetidos a bypass gástrico apresentam uma redução em $> 30\%$ nos primeiros 3 anos (juntamente com uma acentuada redução nos níveis de hemoglobina A1c e de glicemia) na incidência de câncer gastrointestinal (GI), incluindo câncer pancreático. O sedentarismo também foi associado a um aumento do risco

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

História e exame físico A apresentação clássica de um paciente com câncer de pâncreas consiste em dor abdominal com perda de peso, com ou sem icterícia. A dor é mesoepigástrica (algumas vezes descrita como dor “incômoda”). Com frequência, ocorre dor lombar (devido à invasão retroperitoneal do plexo nervoso esplâncnico). A dor pode ser exacerbada pela ingestão de alimento ou pela posição em decúbito. Outros aspectos relevantes na anamnese incluem a coloração clara das fezes, devido à ausência de bile (a esteatorreia também resulta em fezes fétidas) e o início de diabetes melito no ano anterior. A icterícia, detectada pela primeira vez com nível de bilirrubina de 2,5 a 3,0 mg/dL, está geralmente associada a tumor na cabeça do pâncreas. Em alguns casos, ocorre depressão (com maior número de suicídios subsequentes). Pode-se observar a ocorrência de prurido quando o nível de bilirrubina alcança 6 a 8 mg/dL.

Os sinais físicos consistem em icterícia, sinais de perda de peso, vesícula biliar palpável (sinal de Courvoisier), hepatomegalia, massa abdominal e até mesmo aumento de tamanho do baço (indicando, em geral, trombose da veia porta). Pode-se observar também a ocorrência de tromboflebite superficial migratória (síndrome de Trousseau). Os sinais de doença tardia incluem linfonodo palpável na fossa supraclavicular (geralmente do lado esquerdo, onde o ducto torácico entra na veia subclávia), clinicamente conhecido como nódulo de Virchow. Ocasionalmente, podem-se palpar metástases subcutâneas na área periumbilical, designadas como nódulos da Irmã Maria José – assim denominados em homenagem a uma das enfermeiras instrumentistas da Mayo Clinic Operative Team, que observou que, quando preparava essa área e sentia esses nódulos, o paciente frequentemente apresentava metástases peritoneais.

A história e os sintomas descritos anteriormente podem levar o indivíduo a procurar um médico; com frequência, a TC e a RM detectam a doença antes do aparecimento de sintomas de doença avançada.

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Diagnóstico por imagem O diagnóstico por imagem desempenha um importante papel no diagnóstico do câncer de pâncreas e de outras doenças intra-abdominais. A melhor técnica consiste na realização de TC helicoidal contrastada de dupla fase, utilizando o protocolo para câncer de pâncreas, que possibilita um realce da fase arterial e da fase venosa portal. Esse protocolo especial pode fornecer um estadiamento prospectivo útil e uma avaliação quanto à ressecabilidade. A Figura 83-2 mostra esse tipo de TC (com comprometimento vascular), e a Figura 83-3 demonstra o uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET) com 18F-glicose.

Diagnóstico histológico O diagnóstico histológico é essencial e deve ser obtido por meio de biópsia por agulha cortante (não uma agulha fina com citologia). O diagnóstico incorreto é mais comum quando baseado apenas em aspirados com agulha fina. A obtenção de um diagnóstico histológico proporciona não apenas acurácia, mas também um teste molecular para mutações KRAS, instabilidade de microssatélites e outras anormalidades moleculares importantes. A testagem dessas anormalidades moleculares e outras anormalidades será cada vez mais importante, já que está sendo desenvolvido um maior número de terapias-alvo para pacientes com câncer de pâncreas.

Pode-se obter uma biópsia com agulha grossa (calibre 16-18) por meio de técnica guiada por ultrassonografia endoscópica para um tumor localizado no pâncreas ou,

na presença de lesões hepáticas ou nódulo de Virchow, por meio de biópsia percutânea realizada por radiologistas intervencionistas.

Marcadores séricos Antes do tratamento, deve-se obter uma amostra de soro para determinação dos níveis de CA19-9 e de antígeno carcinoembrionário (CEA, de carcinoembryonic antigen) ou, se ambos forem negativos, de CA125 (que pode ser positivo quando CA19-9 é negativo, pelo fato de o paciente não ser secretor do antígeno Lewis). Esses marcadores não são úteis para estadiamento, porém podem ajudar para acompanhar a evolução do câncer de pâncreas.

CONSIDERAÇÕES IMEDIATAS IMPORTANTES NOS CUIDADOS AO PACIENTE

Os pacientes com câncer de pâncreas geralmente apresentam hipercoagulabilidade e, com frequência, tromboflebite migratória (sinal de Trousseau), bem como trombose venosa profunda com embolia pulmonar (uma causa frequente de morte). É obrigatório realizar exames apropriados e estar alerta para a ocorrência de trombose na investigação de rotina, de modo que se possa implementar o tratamento adequado.

Deve-se buscar o controle da dor ou de qualquer sintoma, de modo a ajudar o paciente a se sentir o mais confortável possível na tomada de decisão. Algumas vezes, abordagens simples como o uso de uma enzima pancreática de reposição (em doses terapêuticas adequadas) podem aliviar a distensão, as cólicas e a diarreia. A participação precoce de uma equipe de cuidados paliativos pode melhorar a qualidade de vida do paciente e, às vezes, até mesmo o tempo de sobrevida.

ESTADIAMENTO CLÍNICO

O estadiamento clínico do câncer de pâncreas de acordo com a American Joint Commission é apresentado na

TABELA 83-2 ■ Definição de tumor primário (T)

Categoria T	Critérios T
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Nenhuma evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> Isso inclui neoplasia intraepitelial pancreática de alto grau (NIPan-3), neoplasia mucinosa papilar intraductal com displasia de alto grau, neoplasia tubulopapilar intraductal com displasia de alto grau e neoplasia cística mucinosa com displasia de alto grau
T1	Tumor ≤ 2 cm em sua maior dimensão
T1a	Tumor ≤ 0,5 cm em sua maior dimensão
T1b	Tumor > 0,5-1 cm em sua maior dimensão
T1c	Tumor > 1-2 cm em sua maior dimensão
T2	Tumor > 2-4 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor > 4 cm em sua maior dimensão
T4	O tumor acomete o tronco celíaco, a artéria mesentérica superior e/ou a artéria hepática comum, independentemente do tamanho

Categoria M	Critérios M
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Metástases a distância
Categoria N	Critérios N
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástases em 1-3 linfonodos regionais
N2	Metástases em ≥ 4 linfonodos regionais
Grupos de estágios prognósticos AJCC	
Quando T é...	e N é... e M é... o grupo de estágio é...

Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T1	N1	M0	IIB
T1	N2	M0	III
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIB
T2	N2	M0	III
T3	N0	M0	IIA
T3	N1	M0	IIB
T3	N2	M0	III
T4	Qualquer N	M0	III
Qualquer T	Qualquer N	M1	IV

Fonte: Usada com permissão da American College of Surgeons. MB Amin et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Springer, 2017.

TABELA 83-3 ■ Extensão da doença e abordagem terapêutica

Designação (sobrevida mediana)	Abordagens terapêuticas
1. Ressecável (localizada): (18-23 meses) • Sem encarceramento do tronco celíaco ou da artéria mesentérica superior (AMS) • Veia mesentérica superior (VMS) e veia porta pérvias • Ausência de doença extrapancreática	Opção cirúrgica (ou, inicialmente, terapia pré-operatória neoadjuvante) A cirurgia é seguida de terapia adjuvante pós-operatória • Atualmente mFOLFIRINOX^a
2. Localmente avançada: (6-10 meses) • Encarceramento de artérias • Oclusão venosa (VMS ou veia porta) • Ausência de doença extrapancreática	Quimioterapia ou quimioterapia + radioterapia
3. Metastática: (8,3-12,8 meses)	Quimioterapia sistêmica

^amFOLFIRINOX: FOLFIRINOX modificado (ácido folínico, 5-fluoruracila, irinotecano e oxaliplatina. (Fonte: T Conroy et al: N Engl J Med 379:2395, 2018.)

9. Identificar o programa do SUS para orientação, controle e apoio dos pacientes diabéticos e familiares:

Desde 2007, os brasileiros com diabetes têm direito por lei a receber gratuitamente medicamentos e materiais necessários à sua aplicação (seringas, por exemplo) para o tratamento, controle e monitoramento da diabetes pelo SUS.

<https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2019/03/15/politica-nacional-de-prevencao-de-diabetes-preve-campanhas-de-conscientizacao>

O Hiperdia destina-se ao cadastramento e acompanhamento de portadores de hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus atendidos na rede ambulatorial do Sistema Único de Saúde – SUS, permitindo gerar informação para aquisição, dispensação e distribuição de medicamentos de forma regular e sistemática a todos os pacientes cadastrados. O sistema envia dados para o Cartão Nacional de Saúde, funcionalidade que garante a identificação única do usuário do Sistema Único de Saúde – SUS.

ABORDAGEM AO PACIENTE

Deve-se obter uma história médica completa, com ênfase especial nos aspectos relevantes do DM, como peso atual, bem como quaisquer alterações recentes no peso, história familiar de DM e suas complicações, história do sono, fatores de risco para doença cardiovascular, exercício, tabagismo, história de doença pancreática e consumo de álcool. Os sintomas de hiperglicemia incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, fadiga, fraqueza, visão turva, infecções superficiais frequentes (vaginite, infecções fúngicas da pele) e cicatrização lenta das lesões cutâneas após pequenos traumatismos. As alterações metabólicas estão relacionadas principalmente com a hiperglicemia (diurese osmótica) e o estado catabólico do paciente (perda urinária de glicose e de calorias, diminuição da massa muscular devido à

degradação proteica e à menor síntese de proteínas). A visão turva resulta de alterações no conteúdo hídrico do cristalino e regride à medida que a hiperglicemia é controlada.

Em um paciente com DM estabelecido, a avaliação inicial deve incluir uma revisão dos sintomas por ocasião do diagnóstico inicial de diabetes. Deve-se dar uma ênfase especial ao tratamento prévio do diabetes, incluindo tipos de terapias usadas, natureza de qualquer intolerância às terapias anteriores, níveis prévios de HbA1c, resultados do automonitoramento da glicemia, frequência de hipoglicemia (< 3 mmol/L, < 54 mg/dL), presença de complicações específicas do DM e avaliação do conhecimento do paciente sobre diabetes, exercício, nutrição e história do sono. As complicações relacionadas com o diabetes podem acometer vários sistemas orgânicos, e determinado paciente pode exibir alguns, todos ou nenhum dos sintomas relacionados com as complicações do DM (Cap. 405). Além disso, a presença de comorbidades relacionadas com o DM deve ser pesquisada (doença cardiovascular, hipertensão, dislipidemia). O planejamento de gravidez deve ser considerado em mulheres em idade reprodutiva. A ADA recomenda que todas as mulheres de idade fértil sejam aconselhadas sobre a importância do controle rigoroso da glicemia (HbA1c $< 6,5\%$) antes da concepção.

EXAME FÍSICO

Além de um exame físico completo, convém dar uma atenção especial aos aspectos relevantes para o DM, como peso ou IMC, **exame retiniano**, pressão arterial ortostática, **exame do pé, pulsos periféricos e locais das injeções de insulina**. Dependendo de outros fatores de risco, uma pressão arterial $> 130/80$ mmHg ou $> 140/90$ mmHg é considerada hipertensão em indivíduos com diabetes. Sabendo-se que a **doença periodontal é mais frequente no DM, os dentes e as gengivas também devem ser examinados**.

Um **exame anual dos pés** deve

(1) **avaliar o fluxo sanguíneo (pulsos pediosos), sensibilidade (sensibilidade vibratória [diapásio de 128 MHz colocado na base do hálux], capacidade de perceber o toque com um monofilamento [monofilamento de 5,07 de 10 g]), sensação produzida por alfinetada, reflexo aquileu e cuidados das unhas;**

(2) **pesquisar a presença de deformidades do pé**, como dedo em martelo ou em garra e pé de Charcot;

(3) **identificar locais com potencial de ulceração**.

A ADA recomenda um rastreamento anual para neuropatia simétrica distal, iniciada por ocasião do diagnóstico inicial do diabetes, com triagem anual para neuropatia autonômica dentro de 5 anos após o diagnóstico de DM tipo 1 e por ocasião do diagnóstico de DM tipo 2. Esse teste tem por objetivo detectar a perda da sensibilidade protetora (PSP) causada pela neuropatia diabética (Cap. 405).

10. MINTI - Pâncreas: