

Diabetes Mellitus Tipo 2

1. Introdução e Classificação

1.1. Estadiamento e Detecção Precoce do Diabetes Tipo 1

O **diabetes mellitus tipo 1** (DM1) pode ser estadiado, permitindo o **diagnóstico na fase 3**, que é a fase clínica. No entanto, o DM1 pode ser detectado precocemente através da identificação de **autoanticorpos**, o que abre a possibilidade de **prevenção**. Medicamentos como o **teplizumab** (nome comercial Til) demonstraram em estudos primários um retardo significativo no tempo médio para o diagnóstico do DM1 no estágio 3. Embora não seja uma cura, esta abordagem representa um avanço potencial na prevenção do DM1. Contudo, por se tratar de uma medicação preventiva, seus **efeitos colaterais** devem ser mínimos, visto que o tempo até o desenvolvimento da doença manifesta varia entre indivíduos.

1.2. Diabetes Autoimune Latente no Adulto (LADA)

O **LADA** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) é uma forma de **diabetes tipo 1** que se instala no adulto. Caracteriza-se por um início mais insidioso, onde a necessidade de **insulina** é retardada. Por ocorrer em adultos (geralmente com mais de 30 anos) e, por vezes, associado a certo grau de sobrepeso, pode inicialmente assemelhar-se ao **diabetes tipo 2** (DM2). Estes pacientes frequentemente são identificados entre aqueles com DM2 porque inicialmente não requerem insulina, mas a presença de **autoanticorpos** indica uma progressão futura para a insulino dependência. A produção endógena de insulina é inicialmente mantida, mas os anticorpos levam à sua eventual falência.

1.3. Diabetes de Início na Maturidade no Jovem (MODY)

O **MODY** (Maturity-Onset Diabetes of the Young) representa uma forma de diabetes que se comporta de maneira oposta ao LADA no contexto da instalação. É um **diabetes que se manifesta na juventude** (classicamentedos 10 aos 45 anos), mas com características de um **diabetes tipo 2**. É classificado como uma forma **monogênica** de **disfunção da célula beta**. Características incluem início na juventude, história familiar com padrão **autosômico dominante** e **produção endógena de insulina mantida**. Em contraste com o DM1, há **ausência de autoimunidade** contra a célula beta. Diferentemente do DM2 típico, não apresenta sinais de **resistência à insulina** expressiva no início. O MODY representa aproximadamente 5% dos casos de diabetes diagnosticados antes dos 45 anos.

1.4. Diagnóstico e Tratamento do MODY

O diagnóstico do MODY requer **confirmação genética** da disfunção monogênica específica. A vantagem deste tipo de diabetes é que, por ser primariamente uma disfunção da célula beta, frequentemente responde bem ao tratamento com **hipoglicemiantes orais**. Especialmente o subtipo **HNF1-alfa**, o mais comum (65%), apresenta boa resposta às **sulfonilureias**, como a gliclazida. Embora a hiperglicemia esteja presente desde a juventude e sem resistência insulínica tipo 2 ou autoanticorpos tipo 1, ela deriva da disfunção da célula beta que não produz insulina em quantidade suficiente ou adequadamente. A gravidade da hiperglicemia é progressiva, exceto no subtipo da glicoquinase, onde há apenas um sensor com "set point" elevado, mantendo glicemia persistentemente elevada, mas geralmente estável.

1.5. Deficiência Relativa de Insulina na Disfunção da Célula Beta

A disfunção da célula beta no MODY leva a uma **produção endógena de insulina mantida**, mas que não é totalmente normal. Com o tempo, esta produção pode diminuir progressivamente, exceto nos casos de defeitos no gene da glicoquinase, onde o problema reside mais em um sensor alterado do que em uma falência progressiva. Em outros subtipos, a disfunção se torna mais pronunciada com a idade, levando a uma queda na produção de insulina. A hiperglicemia nestes pacientes resulta da **disfunção da célula beta**, que impede a produção adequada ou suficiente de insulina, mesmo na ausência de resistência insulínica significativa.

2. Diabetes Mellitus Tipo 2: Características e Diagnóstico

2.1. Apresentação Típica do Diabetes Tipo 2

O **diabetes mellitus tipo 2** (DM2) é frequentemente mais prevalente e, didaticamente, pode ser considerado "mais simples" em comparação aos tipos menos comuns. A maior parte dos pacientes com DM2 é **assintomática** no momento do diagnóstico. Devido à presença de alguma produção de insulina, geralmente há prevenção de **cetoacidose diabética**. Sintomas clássicos de hiperglicemia (polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso) tendem a aparecer apenas com **glicemias de jejum acima de 200 mg/dL**. Como o diagnóstico de diabetes é estabelecido com glicemia de jejum **maior ou igual a 126 mg/dL**, um paciente pode permanecer com níveis elevados, mas abaixo de 200 mg/dL, por um longo período sem manifestar sintomas.

2.2. Atraso no Diagnóstico e Fatores de Risco para DM2

O **atraso médio no diagnóstico** do DM2 é estimado em torno de **5 anos**. Isso justifica campanhas de detecção precoce. Um dado importante associado ao DM2 é o **excesso de peso** e a **dificuldade em perdê-lo**, contrastando com a perda de peso observada no DM1, mesmo com hiperglicemia. Pacientes com DM2 frequentemente apresentam-se com **complicações crônicas** já instaladas ou comorbidades

como **hipertensão** ao diagnóstico, indicando que a doença estava presente há algum tempo. Outros sintomas gerais incluem **visão turva** (relacionada à hiperglicemia) e **fadiga**.

2.3. Caso Clínico Ilustrativo e Critérios Diagnósticos

Um **caso clínico** representativo envolve um paciente do sexo masculino, 55 anos, assintomático, realizando check-up. Apresenta **história familiar** de DM2 (mãe e irmão), **sedentarismo** e **ganho de peso** progressivo. Ao exame, verifica-se **obesidade grau 1** (IMC > 30 kg/m²) e **circunferência abdominal aumentada** (risco muito aumentado para > 102 cm em homens), ambos fatores de risco conhecidos. Uma **glicemia de jejum** de 116 mg/dL neste paciente é classificada como **glicemia de jejum alterada** ou **pré-diabetes** (intervalo de 100-125 mg/dL), uma situação de alto risco para evolução para diabetes. Diante da glicemia de jejum alterada e múltiplos fatores de risco, a investigação diagnóstica deve prosseguir.

2.4. Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) e Diagnóstico

O **Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)** é um método diagnóstico padronizado que consiste na ingestão de 75g de glicose anidra diluída em água, após jejum de 8 horas. A glicemia é medida em jejum e 2 horas após a carga. Um valor de glicemia 2 horas após a carga **maior ou igual a 200 mg/dL** estabelece o **diagnóstico de diabetes**. No caso ilustrativo, o paciente apresentou glicemia de 216 mg/dL 2 horas após a carga, confirmando o diagnóstico de DM2. A **hemoglobina glicada (HbA1c)** é outro marcador diagnóstico, com um valor **maior que 6,4%** também indicativo de diabetes. No paciente em questão, uma HbA1c maior que 6,4% reforça o diagnóstico, embora o TOTG de 216 mg/dL por si só já seja suficiente.

2.5. Novidades no Diagnóstico com TOTG

Recentes considerações diagnósticas no TOTG incluem a avaliação do **valor de glicemia na 1ª hora**. Valores de 1 hora **maior que 155 mg/dL** ou **maior que 209 mg/dL** têm sido estudados quanto à sua capacidade preditiva e diagnóstica. Um valor de 1 hora > 155 mg/dL pode ter melhor capacidade preditiva de DM2 do que o valor de 2 horas. Um valor de 1 hora > 209 mg/dL é considerado equivalente ao valor de 2 horas > 199 mg/dL para o diagnóstico. Esta abordagem visa potencialmente reduzir o tempo de espera do paciente no laboratório durante o exame.

2.6. Patogênese do Diabetes Tipo 2

O DM2 é decorrente de uma **deficiência relativa de insulina** em conjunto com a **resistência insulínica**. A hiperglicemia se instala quando a quantidade de insulina produzida, mesmo que aumentada compensatoriamente, não é suficiente para superar a resistência à sua ação. A obesidade, em particular a **obesidade abdominal/visceral**, está fortemente associada à resistência insulínica e à inflamação crônica (aumento de TNF-alfa, interleucina 6, proteína C reativa, etc.). A anormalidade na deposição adiposa, especialmente a gordura ectópica (intra-abdominal, arterial, muscular, hepática), é um deter-

minante importante da resistência insulínica.

2.7. Defeitos Moleculares na Resistência à Insulina

A resistência à insulina envolve múltiplos mecanismos e ocorre em diversos tecidos. Alterações moleculares na via de sinalização da insulina incluem diminuição da síntese e aumento da degradação de **receptores de insulina**, e disfunções na cascata de fosforilação intracelular (por exemplo, fosforilação em serina e treonina), que comprometem a transmissão do sinal insulínico. A resistência insulínica leva à sobrecarga da célula beta pancreática, que precisa aumentar a produção de insulina para manter a normoglicemia.

2.8. Impacto da Obesidade na Célula Beta e no Glucagon

No DM2, a obesidade e a resistência insulínica contribuem para a **disfunção progressiva da célula beta**. Inicialmente, há uma perda da primeira fase da secreção de insulina em resposta à glicose. Posteriormente, a secreção pulsátil de insulina torna-se anormal, há uma proporção maior de proinsulina (menos ativa), e ocorre uma **alteração na massa e estrutura da ilhota pancreática**. Observa-se redução do número de células beta e aumento da proporção de células alfa (produtoras de glucagon). A deposição de **placas amiloides** nas ilhotas é uma característica patológica no DM2, contribuindo para a disfunção e apoptose das células beta. Esta desorganização leva à produção reduzida de insulina e, proporcionalmente, maior produção de glucagon, o que agrava a hiperglicemia.

2.9. Glicotoxicidade e Lipotoxicidade

A hiperglicemia sustentada (**glicotoxicidade**) e o excesso de ácidos graxos livres circulantes (**lipotoxicidade**), resultantes da resistência à insulina (que impede a supressão adequada da lipólise), exercem um efeito deletério direto sobre a célula beta, prejudicando sua função e induzindo exaustão. Em vez de aumentar a secreção de insulina em resposta à glicose elevada (como ocorreria em um pâncreas saudável), a célula beta no DM2 torna-se menos responsiva à glicose alta com o tempo.

2.10. Resistência Insulínica e Progressão do DM2

A resistência insulínica está sempre presente no DM2, mas não é o fator isolado que determina o momento da necessidade de insulina. A progressão para insulinoterapia depende primariamente da **capacidade da célula beta de compensar a resistência**. Enquanto o pâncreas conseguir produzir insulina suficiente para superar a resistência, a hiperglicemia pode ser controlada. Fatores genéticos e ambientais influenciam tanto a resistência insulínica quanto a capacidade funcional da célula beta. Pacientes com resistência insulínica significativa, mas com função pancreática preservada, podem não desenvolver diabetes, mas frequentemente apresentam outras manifestações da **síndrome metabólica**.

2.11. Mecanismos de Ação dos Incretínicos

Os **hormônios incretínicos**, GLP-1 e GIP, produzidos no intestino em resposta à ingestão de nutrientes, estimulam a secreção de insulina pelas células beta e suprimem a liberação de glucagon pelas células alfa, de forma glicose-dependente. Isso significa que sua ação é mais pronunciada na presença de hiperglicemia, com menor risco de hipoglicemia em comparação com outros secretagogos. No DM2, pode haver uma resistência à ação desses hormônios. A enzima **dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)** inativa rapidamente o GLP-1 (cerca de 80% em 1-3 minutos).

2.12. Avanços na Epidemia do Diabetes Tipo 2

A prevalência do DM2 está aumentando globalmente, impulsionada principalmente pela **epidemia de obesidade**. Estima-se um incremento significativo no número de pessoas com diabetes entre 2021 e 2045, particularmente na América do Sul e Central. O Brasil ocupa uma posição elevada no ranking mundial em número de adultos com diabetes, e as projeções indicam um crescimento contínuo se não houver intervenções eficazes, especialmente no controle da obesidade.

2.13. Comorbidades e Rastreamento Associados ao DM2

O paciente com DM2 frequentemente apresenta uma série de **comorbidades** e alterações laboratoriais associadas, além da hiperglicemia. Estas incluem **dislipidemia** (em especial, triglicerídeos elevados e HDL baixo), **esteatose hepática**, e **hipertensão arterial**. A dislipidemia (HDL baixo e triglicerídeos altos) é, por si só, um fator de risco para diabetes e motivo para rastreamento. O rastreamento para DM2 deve ser considerado em adultos com **sobrepeso** ou **obesidade** que apresentem um ou mais fatores de risco, tais como: parente de primeiro grau com diabetes, raça/etnia de maior risco, história de doença cardiovascular, hipertensão, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos, inatividade física, ou outras condições associadas à resistência insulínica.

2.14. Diretrizes de Rastreamento para Diabetes Tipo 2

Algo frequentemente cobrado em provas é que pacientes com **pré-diabetes** ($HbA_{1c} \geq 5,7\%$, intolerância à glicose ou glicemia de jejum alterada) devem ser testados **anualmente**. Mulheres com história de **diabetes gestacional** devem ser testadas a cada **3 anos por toda a vida**. Desde 2024, a recomendação geral para todos os outros pacientes é que o rastreamento para DM2 comece aos **35 anos de idade**. Para indivíduos sem fatores de risco, o rastreamento aos 35 anos é mandatória. Se os resultados iniciais forem normais, o teste deve ser repetido com intervalo mínimo de **3 anos**, podendo ser mais frequente dependendo dos resultados iniciais (por exemplo, valores próximos aos limites superiores da normalidade). Outras condições que exigem rastreamento mais frequente incluem infecção por HIV (especialmente com uso de medicamentos de alto risco como corticoides) ou história de pancreatite. O rastreamento é fundamental mesmo em especialidades não diretamente ligadas à endocrinologia, como em pacientes pré-cirúrgicos, devido ao aumento do risco cirúrgico associado ao diabetes não controlado.

3. Tratamento do Diabetes Tipo 2

3.1. Objetivos do Tratamento do DM2

O tratamento do DM2 vai além do controle da glicemia, visando também o manejo das comorbidades e a prevenção de complicações. Os objetivos incluem: atingir metas de **hemoglobina glicada** (individualizadas, mas idealmente próximas ao normal), normalizar **triglicerídeos**, controlar a **pressão arterial** (idealmente normalizada) e atingir um **índice de massa corporal** entre 20 e 25 kg/m² (normalização do peso). A principal causa de mortalidade em pacientes com DM2 é a **doença cardiovascular aterosclerótica**, sendo a prevenção desta uma meta central.

3.2. Impacto da Perda de Peso no DM2

A **perda de peso** tem um impacto significativo no controle do DM2. Uma perda de peso de **15% ou mais** pode levar à **remissão do diabetes**. A perda de peso substancial pode reduzir significativamente a necessidade de insulina, os níveis de triglicerídeos e a glicemia de jejum, além de normalizar a HbA1c e aumentar o HDL colesterol. O termo **remissão** é preferido em vez de cura, pois implica a necessidade de acompanhamento contínuo (testes anuais) devido ao risco de recidiva caso os hábitos de vida ou o peso não sejam mantidos.

3.3. Tratamento Farmacológico: Metformina

A **metformina** (classe das biguanidas) é geralmente a **medicação de primeira linha** no tratamento do DM2, sendo instituída para a maioria dos pacientes, a menos que haja contraindicação ou intolerância. Sua principal ação é a **diminuição da produção hepática de glicose**, um mecanismo importante para controlar a **hiperglicemia de jejum**. É uma medicação de baixo custo e alta eficácia, capaz de reduzir a HbA1c em 1,5% a 2%. Sua principal contraindicação é a **doença renal crônica avançada (taxa de filtração glomerular < 30 mL/min)**, devido ao risco de acidose láctica. Entre 30-45 mL/min, a dose deve ser reduzida. A metformina é considerada neutra em relação ao peso, podendo ocasionalmente causar um ligeiro gosto metálico. Formulações de liberação prolongada (XR) tendem a ter melhor tolerabilidade gastrointestinal.

3.4. Tratamento Farmacológico: Sulfonilureias e Glinidas

As **sulfonilureias** e as **glinidas** são **secretagogos de insulina**, estimulando a produção de insulina pelas células beta de maneira glicose-independente. Isso pode levar a **hipoglicemia** e **ganho de peso** como efeitos adversos. Possuem alta potência na redução da HbA1c. No Brasil, as sulfonilureias de segunda geração como a **gliclazida** e **glimepirida** são preferidas devido ao menor potencial de hipoglicemia em comparação com a glibenclamida (gliburida), que, embora ainda disponível (inclusive na Rename), causa mais hipoglicemia. Glinidas possuem ação mais rápida e curta, mas são menos disponíveis atualmente.

3.5. Tratamento Farmacológico: Glitazonas (Tiazolidinedionas)

As **glitazonas** (tiazolidinedionas) atuam principalmente na **resistência insulínica**, aumentando a **sensibilidade à insulina** nos tecidos periféricos (músculo, adipócito e, em menor grau, fígado). Reduzem a lipólise excessiva, a produção de ácidos graxos livres e melhoram a captação de glicose mediada pela insulina. Podem reduzir a gordura visceral, embora causem **ganho de peso** (associado ao aumento da gordura subcutânea neutra) e **retenção hídrica**. O aumento do risco de **insuficiência cardíaca** em pacientes predispostos é um efeito adverso importante. Podem aumentar o risco de **fraturas** em idosos (interação com PPAR gama). A monitorização da densitometria óssea pode ser considerada.

3.6. Tratamento Farmacológico: Inibidores da Alfa-glicosidase

Os **inibidores da alfa-glicosidase** (como a acarbose) retardam a **absorção de carboidratos** no intestino. São administrados junto com as refeições (geralmente 3 vezes ao dia). Sua potência na redução da HbA1c é menor (0,5% a 0,8%) em comparação com a metformina ou sulfonilureias. Causam frequentemente **sintomas gastrointestinais** como flatulência, meteorismo e diarreia devido à fermentação dos carboidratos não absorvidos no cólon. Embora muito utilizados em alguns países, são menos prevalentes no Brasil.

3.7. Tratamento Farmacológico: Inibidores da DPP-4 (Gliptinas)

Os **inibidores da DPP-4** (gliptinas) são medicamentos orais que aumentam a quantidade de GLP-1 ativo endógeno ao inibir a enzima DPP-4. Ao aumentar a concentração de GLP-1 ativo, promovem a **secreção de insulina glicose-dependente** e suprimem a secreção de glucagon. Sua ação é mais fisiológica em comparação às sulfonilureias, resultando em baixo risco de hipoglicemia. Não causam alteração de peso. Sua potência na redução da HbA1c é modesta (0,6% a 0,8%). São bem tolerados, geralmente administrados uma vez ao dia, e úteis para baixar a glicemia, especialmente em idosos. Não conferem, em geral, proteção cardiovascular primária, embora alguns estudos mostrem neutralidade ou benefício discreto.

3.8. Tratamento Farmacológico: Agonistas do Receptor de GLP-1 (AR-GLP1)

Os **agonistas do receptor de GLP-1 (AR-GLP1)** são moléculas que ativam o receptor de GLP-1, mas são resistentes à degradação pela DPP-4. Podem ser **injetáveis** (diários como liraglutida ou semanais como dulaglutida e semaglutida) ou **orais** (semaglutida oral - Rybelsus). São potentes na redução da glicemia e promovem **perda de peso** (retardam o esvaziamento gástrico e aumentam a saciedade). Conferem **proteção cardiovascular** significativa em pacientes com doença cardiovascular estabelecida e, mais recentemente, a semaglutida oral também demonstrou este benefício. Efeitos adversos comuns são náusea, vômito e diarreia, geralmente transitórios e gerenciáveis com titulação lenta da dose. Devido ao seu custo elevado, o acesso pode ser limitado, apesar de seu potencial para emagrecimento e proteção cardiovascular, inclusive em pacientes obesos sem diabetes.

3.9. Tratamento Farmacológico: Inibidores da SGLT-2 (Gliflozinas)

Os **inibidores do co-transportador sódio-glicose 2 (SGLT-2)** atuam nos túbulos proximais renais, inibindo a reabsorção de glicose e sódio. Promovem **glicosúria** (excreção de glicose na urina) e **natriurese** (excreção de sódio). Isso leva à redução da glicemia, **perda de peso** (modesta, 2-3 kg) e **redução da pressão arterial**. São particularmente importantes pela sua capacidade de reduzir **eventos cardiovasculares** e **mortalidade cardiovascular** em pacientes com doença cardiovascular, e de reduzir a **hospitalização por insuficiência cardíaca** em pacientes com ou sem diabetes. Aumentam o risco de infecções geniturinárias devido à glicosúria. Podem ser utilizados em combinação com glitazonas para contrabalançar a retenção hídrica.

3.10. Combinações de Medicamentos e Escolha Terapêutica

Diversos medicamentos para DM2 podem ser utilizados em **terapia combinada**, pois atuam em diferentes mecanismos fisiopatológicos (produção hepática de glicose, resistência insulínica periférica, secreção de insulina, absorção de carboidratos, reabsorção renal de glicose). Atualmente, a **avaliação do risco cardiovascular** do paciente é um fator determinante na escolha da terapia inicial ou adicional, além do controle glicêmico e do peso. Em pacientes com alto risco cardiovascular ou obesidade, medicações com benefício cardiovascular comprovado (AR-GLP1, inibidores da SGLT-2) são frequentemente privilegiadas. A metformina continua sendo a base do tratamento para a maioria. A escolha da combinação visa abordar os principais defeitos presentes no paciente individualmente.

3.11. Manejo da Hipoglicemia Induzida pelo Tratamento

A **hipoglicemia** (glicemia **abaixo de 70 mg/dL**) é a complicação aguda **mais comum** do diabetes, especialmente em pacientes em uso de insulina ou sulfonilureias. É o fator limitante no manejo intensivo da glicemia. O nível clinicamente preocupante de hipoglicemia é **abaixo de 54 mg/dL**. A diferença entre a glicemia capilar e a plasmática (até 20 mg/dL) torna o alvo terapêutico (70-130 mg/dL) perigosamente próximo do nível de hipoglicemia. Sintomas incluem manifestações **adrenérgicas** (sudorese, tremores) e **neuroglicopênicas** (confusão, tontura). Causas incluem erro na dose de insulina, omissão de refeição, exercício físico não planejado e ingestão de álcool.

3.12. Tratamento da Hipoglicemia Aguda

O tratamento da hipoglicemia consiste na administração de **10-15g de carboidrato** de rápida absorção. A glicemia deve ser reavaliada após 15 minutos e o processo repetido se necessário. Em casos de **irresponsividade, inconsciência ou convulsão**, não se deve tentar administrar carboidrato oral. O tratamento de emergência envolve administração intravenosa de **glicose a 50%** (diluída) ou administração intramuscular de **glucagon** (0,5-1 mg). O glucagon é útil por estimular a produção hepática de glicose. Após a recuperação, o paciente deve se alimentar para prevenir nova queda da glicemia.

4. Complicações Agudas do Diabetes

4.1. Cetoacidose Diabética (CAD)

A **cetoacidose diabética (CAD)** é uma complicação aguda séria, caracterizada por **hiperglicemia** (geralmente acima de 250 mg/dL), **acidose metabólica** (pH < 7,3 com **anion gap elevado**) e presença de **cetonas** na urina ou sangue. Ocorre principalmente em pacientes com **deficiência absoluta de insulina** (DM1 ou DM2 em situações de estresse ou omissão de insulina). A fisiopatologia envolve aumento da produção hepática de glicose e diminuição da utilização periférica (hiperglicemia), e aumento da lipólise e cetogênese hepática (produção de cetoácidos como acetoacetato e beta-hidroxibutirato) mediada por hormônios contrarregulatórios elevados na ausência de insulina.

4.2. Fatores Precipitantes e Sintomas da CAD

Fatores precipitantes comuns de CAD incluem diabetes recém-diagnosticado, omissão de tratamento com insulina, infecções agudas (principalmente), e mau funcionamento de bombas de insulina. Sintomas incluem **náusea e vômito** (sinal de alerta importante em DM1), dor abdominal, respiração de Kussmaul (acidótica profunda e rápida), hálito cetônico, e **desidratação profunda**. O reconhecimento precoce e o teste de cetonas são cruciais.

4.3. Tratamento da Cetoacidose Diabética

O tratamento da CAD exige **hidratação intravenosa vigorosa** (2-3 litros em 3 horas inicialmente) para corrigir a desidratação e melhorar a perfusão tecidual. A **insulinoterapia** (intravenosa, geralmente em bomba de infusão contínua) é fundamental para suprimir a cetogênese e promover a utilização de glicose. O objetivo inicial não é apenas baixar a glicemia, mas reverter a acidose e a cetose. A glicemia tende a normalizar mais rapidamente que a cetose. Quando a glicemia atinge valores próximos da normalidade (por exemplo, < 200 mg/dL), mas a acidose/cetose ainda está presente, deve-se iniciar **soro glicosado** (geralmente a 5% ou 10%) junto com a insulina para prevenir hipoglicemia enquanto se continua a supressão da cetogênese pela insulina.

4.4. Reposição Eletrolítica e Bicarbonato na CAD

A **reposição de potássio** é quase sempre necessária no tratamento da CAD, pois a insulina promove o influxo celular de potássio, podendo levar à hipocalemia, mesmo que a potassemia inicial esteja normal ou elevada devido à acidose. O **bicarbonato de sódio** é raramente utilizado, mesmo em pH baixo, pois não corrige a causa subjacente (excesso de cetoácidos), pode piorar a hipocalemia, dificultar a liberação de oxigênio pela hemoglobina, e causar edema cerebral se administrado em excesso. Seu uso é restrito a situações de acidose extremamente grave (pH < 6,9) ou risco de vida iminente.

4.5. Estado Hiperosmolar Hiperглиcêmico (EHH)

O estado hiperosmolar hiperглиcêmico (EHH) é outra complicação aguda, mais comum em pacientes com **DM2**, frequentemente idosos e/ou com comorbidades que limitam a ingesta hídrica ou o acesso à água (por exemplo, institucionalizados, pós-AVC). Caracteriza-se por **hiperglicemia extrema** (frequentemente > 600 mg/dL), **hiperosmolaridade plasmática** (> 320 mOsm/kg) e **desidratação profunda**, sem acidose significativa ou cetose proeminente. A presença de insulina, mesmo que insuficiente para controlar a glicemia, geralmente é suficiente para inibir a lipólise e a cetogênese.

4.6. Manejo do Estado Hiperosmolar Hiperглиcêmico

O tratamento do EHH foca primariamente na **hidratação intensiva** para corrigir a desidratação severa. A insulino terapia é utilizada em doses menores do que na CAD e apenas para controlar a hiperglicemia. A mortalidade no EHH é alta, frequentemente devido à desidratação extrema que leva à insuficiência renal pré-renal e complicações trombóticas.

5. Complicações Crônicas do Diabetes

5.1. Mecanismos e Prevenção de Complicações Crônicas

As complicações crônicas do diabetes têm sua gênese na **hiperglicemia sustentada** e na **variabilidade glicêmica**. O controle glicêmico otimizado, junto ao manejo rigoroso da pressão arterial e dos lipídeos, é fundamental para prevenir ou retardar a progressão destas complicações.

5.2. Retinopatia Diabética

A **retinopatia diabética** é uma microangiopatia que afeta os vasos da retina. Caracteriza-se inicialmente por **microaneurismas** e **exsudatos**. A isquemia retiniana resultante pode levar à **neovascularização**, formação de vasos sanguíneos frágeis que podem sangrar (**hemorragia vítrea**) e levar ao **descolamento de retina**. O rastreamento oftalmológico é essencial: pacientes com DM1 devem ser avaliados 5 anos após o diagnóstico, enquanto pacientes com DM2 devem ser avaliados **desde o momento do diagnóstico**, devido ao atraso frequente no diagnóstico.

5.3. Nefropatia Diabética

A **nefropatia diabética** é a principal causa de doença renal crônica terminal. Sua detecção precoce baseia-se na dosagem da **creatinina sérica** e, crucialmente, da **relação albumina/creatinina urinária**. A **albuminúria** (anteriormente chamada microalbuminúria) é um marcador precoce de lesão renal. A perda de albumina pode ser classificada como normal ou levemente aumentada, moderadamente aumentada, ou gravemente aumentada. A prevenção e tratamento envolvem **controle rigoroso**

da **pressão arterial** e **controle glicêmico**. O **bloqueio do sistema renina-angiotensina** (com **inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)** ou **bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA)**) é a terapia de primeira linha para reduzir a progressão da nefropatia. Mais recentemente, os **inibidores da SGLT-2** demonstraram grande eficácia em reduzir a progressão da nefropatia diabética. Monitorar creatinina e potássio sérico ao iniciar IECA/BRA é importante.

5.4. Neuropatia Diabética

A **neuropatia diabética** é uma complicação frequente, sendo a **polineuropatia simétrica distal** a forma mais comum, afetando primariamente os pés. Manifesta-se como dor (frequentemente noturna, em queimação), parestesias ou perda de sensibilidade. A perda de sensibilidade protetora nos pés aumenta o risco de **ulcerações e amputações**. O rastreamento clínico simples, como o teste do **monofilamento de 10g**, é fundamental para detectar a perda de sensibilidade. O controle glicêmico otimizado e o manejo dos fatores de risco cardiovascular são as principais medidas preventivas. O tratamento da dor neuropática utiliza diferentes classes de medicamentos. Além da polineuropatia periférica, o diabetes pode causar **neuropatia autonômica**, afetando sistemas como o cardiovascular (hipotensão postural), gastrointestinal (gastroparesia, diarreia), geniturinário (bexiga neurogênica, disfunção sexual), entre outros.

5.5. Doença Cardiovascular e Diabetes

A **doença cardiovascular aterosclerótica** é a principal causa de mortalidade em pacientes com DM2. O manejo rigoroso da **pressão arterial** (com IECA ou BRA), o uso de **estatinas** para controle lipídico, e **aspirina** em prevenção secundária (não mais rotineira em prevenção primária) são pilares na redução do risco cardiovascular. As novas classes de medicamentos como os **AR-GLP1** e **inibidores da SGLT-2** também demonstraram potentes benefícios cardiovasculares e renais, respectivamente, tornando-se essenciais no manejo do DM2 de alto risco.

5.6. Diabetes Gestacional

O **diabetes gestacional** é definido como qualquer grau de intolerância à glicose que se inicia ou é diagnosticado durante a gestação. Possui critérios diagnósticos específicos diferentes do diabetes em não gestantes. Mulheres com história de diabetes gestacional apresentam um **risco aumentado e permanente** de desenvolver DM2 futuramente.

5.7. Metformina na Prevenção do Diabetes

A **metformina** está aprovada para a **prevenção do diabetes** em pacientes selecionados com **pré-diabetes**. Indivíduos que se beneficiam particularmente incluem aqueles com **idade entre 25 e 59 anos**, **glicemia de jejum alterada** e **IMC maior ou igual a 35 kg/m²**, e **mulheres com história de diabetes gestacional**. A metformina pode retardar a progressão do pré-diabetes para o DM2 nesta população de alto risco, embora a modificação do estilo de vida (dieta e exercício) permaneça a estratégia

central.

5.8. Formas Secundárias de Diabetes

Além dos tipos primários de diabetes (DM1, DM2, MODY, LADA), existem **formas secundárias**. Estas ocorrem como consequência de outras condições ou tratamentos. Exemplos incluem diabetes após **pancreatectomia** ou **pancreatite crônica**, **hemocromatose** (pelo depósito de ferro no pâncreas), e **endocrinopatias** que causam excesso de hormônios contrarregulatórios à insulina (como **acromegalia**, **síndrome de Cushing**, **feocromocitoma**). O manejo destas formas secundárias foca no tratamento da condição subjacente.