

LINHA DE CUIDADO

---

# DIABETES MELLITUS

MANUAL DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA

2ª EDIÇÃO

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo



São Paulo  
2018



**GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO**  
**Secretaria da Saúde**

**LINHA DE CUIDADO DIABETES MELLITUS**  
**Manual de Orientação Clínica**  
**2ª edição**

**SES/SP**  
**Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo**  
**2018**

# LINHA DE CUIDADO DE DIABETES MELLITUS

## Manual de Orientação Clínica

### EXPEDIENTE

Secretário de Estado da Saúde <b>Marco Antonio Zago</b>	Coordenadoria Geral de Administração <b>Jorge Alberto Lopes Fernandes</b>
Coordenadoria de Assistência Farmacêutica <b>Victor Hugo Costa Travassos da Rosa</b>	Área Técnica da Atenção Básica Diretor: <b>Arnaldo Sala</b>
Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde <b>Sergio Swain Muller</b>	Instituto de Saúde <b>Luiza Stermann Heimann</b> <b>Tereza Etsuko da Costa Rosa</b>
Coordenadoria de Controle de Doenças <b>Marcos Boulos</b>	Programa Saúde em Ação Coordenador: <b>Ricardo Tardelli</b> Organização: <b>Fátima Palmeira Bombarda</b> <b>Fabiana Mota Peroni</b> <b>Larissa Cássia Gruchovski Veríssimo</b>
Coordenadoria de Gestão de Contratos de Serviços de Saúde <b>Eliana Radesca Alvares Pereira de Carvalho</b>	<b>Manual Técnico da Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus</b> Hospital do Coração – Hcor Instituto de Pesquisa <b>Dr. Otavio Berwanger da Silva</b> (Diretor) Coordenador da Atualização da Linha de Cuidado do Diabetes Mellitus <b>Paulo Rizzo Genestreti</b> Coordenadores de Projetos do HCor <b>Pedro Paulo Crispim</b> <b>Carolina Amorim</b> Projeto Gráfico e editoração: Edson Fonseca Realização: <b>VFR Comunicação</b>
Coordenadoria de Gestão Orçamentária e Financeira <b>Eloíso Vieira Assunção Filho</b>	
Coordenadoria de Planejamento de Saúde <b>Silvany Lemes Cruvinel Portas</b>	
Coordenadoria de Recursos Humanos <b>Haino Burmester</b>	
Coordenadoria de Regiões de Saúde <b>Benedicto Accacio Borges Neto</b>	
Coordenadoria de Serviços de Saúde <b>Antonio Jorge Martins</b>	

### FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

São Paulo (Estado) Secretaria da Saúde.

Linha de cuidado diabetes mellitus: manual de orientação clínica / organizado por Fátima Palmeira Bombarda, Fabiana da Mota Peroni e Larissa Cássia Gruchovski Veríssimo. – São Paulo: SES/SP, 2018.

ISBN:

1. Diabetes melitus 2. Assistência integral à saúde. 3. Serviços de saúde. 4. Gestão em saúde 5. Protocolos

SES/CCD/CD-68/2018

NLM WK 810

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Rastreamento, diagnóstico e acompanhamento de pessoas com Diabetes Mellitus na Atenção Básica .....</b>	<b>11</b>
2.1 O Diabetes Mellitus – Epidemiologia .....	13
2.2 Classificação do diabetes .....	13
2.2.1 Pré-diabetes .....	14
2.2.2 DM Tipo 1 .....	15
2.2.3 DM Tipo 2 .....	15
2.2.4 Outros tipos específicos de DM .....	15
2.2.5 Diabetes Gestacional (DMG).....	16
2.3 Fatores de risco para Diabetes Mellitus.....	17
2.4 Rastreamento do Diabetes Mellitus na Atenção Primária à Saúde ....	18
2.5 Diagnóstico Laboratorial .....	18
2.5.1 Critérios diagnósticos.....	18
2.5.2 Critérios para diagnóstico e rastreamento de diabetes gestacio- nal (DMG).....	20
2.5.3 Hemoglobina Glicada (HbA1c).....	21
2.6 Prevenção do Diabetes Mellitus .....	24
2.6.1 Prevenção primária do DM Tipo 1 .....	24
2.6.2 Prevenção primária do DM Tipo 2 .....	24
2.6.3 Prevenção secundária .....	25
2.7 Consulta de enfermagem: avaliação inicial na atenção básica, especia- lizada e seguimento em cada nível de atenção.....	26
2.8 Consulta médica: avaliação inicial na atenção básica, especializada e seguimento em cada nível de atenção .....	27
<b>3. Tratamento de pessoas com Diabetes Mellitus na Atenção Básica e Espe-             cializada .....</b>	<b>29</b>
3.1 Gerenciamento do Diabetes Mellitus .....	31
3.1.1 Controle glicêmico(metas de tratamento).....	31
3.1.2 Automonitorização da glicemia .....	34
3.1.3 Estratificação de risco para pessoas com diabetes (referência e contra-referência).....	35
3.1.4 Algoritmo de tratamento, exames complementares e cronogra- ma de consultas.....	35
3.2 Diabetes Mellitus tipo 1 .....	37
3.2.1 Definição .....	37
3.2.2 Manifestações clínicas.....	38
3.2.3 Diagnóstico .....	38
3.2.4 Tratamento.....	38

3.3 Diabetes gestacional.....	38
3.3.1 Definição.....	38
3.3.2 Diagnóstico.....	39
3.3.3 Tratamento.....	39
3.4. Diabetes Mellitus tipo 2.....	40
3.4.1 Definição.....	40
3.4.2 Manifestações clínicas.....	41
3.4.3 Diagnóstico.....	41
3.4.4 Tratamento.....	41
3.5 Acompanhamento e metas terapêuticas do Diabetes Mellitus.....	52
3.6 Orientações para a equipe multidisciplinar.....	54
3.6.1 Educador físico e/ou Fisioterapeuta.....	54
3.6.2 Psicólogo.....	55
3.6.3 Nutricionista.....	55
3.6.4 Dentista.....	55
3.6.5 Farmacêutico clínico.....	56

#### **4. Prevenção e manejo das complicações agudas e crônicas do Diabetes**

##### **Mellitus na Atenção Básica .....59**

4.1. Complicações agudas.....	61
4.1.1 Cetoacidose diabética e estado hiperglicêmico hiperosmolar não cetótico (EHNC).....	61
4.1.2 Hipoglicemia.....	62
4.2. Complicações crônicas.....	64
4.2.1 Doença renal diabética.....	564
4.2.2 Neuropatia diabética.....	68
4.2.3 Retinopatia diabética.....	71
4.2.4 Doença periodontal.....	71
4.2.5 Doença cardiovascular arteriosclerótica.....	72
4.2.6 Avaliação e cuidado do pé diabético na Atenção Básica.....	77

##### **5. Anexos.....81**

Anexo A. Guia de consulta rápida para o rastreamento, diagnóstico e tratamento do diabetes tipo 2 na UBS.....	83
Anexo B. Antidiabéticos orais.....	93
Anexo C. Insulinas (armazenamento, preparo e transporte).....	94
Anexo D. Imunização.....	96
Anexo E. Estratificação de risco para pessoas com diabetes.....	97
Anexo F. Plano de Ação para pessoas com diabetes.....	98
Anexo G. Lista de siglas.....	99
Anexo H. Lista de quadros e figuras.....	100

##### **6. Bibliografia ..... 103**





## **1. INTRODUÇÃO**



Mais que uma doença, o Diabetes Mellitus engloba uma série de distúrbios metabólicos diferentes que tem como denominador comum a hiperglicemia.<sup>1</sup>

Além disso, o diabetes é uma condição crônica que pode evoluir para graves complicações com elevada morbimortalidade e forte impacto para o sistema de saúde e para a sociedade.

O objetivo deste manual é fornecer orientações atualizadas com o melhor nível de recomendação e evidência disponíveis (revisões sistemáticas, metanálise e estudos clínicos randomizados e controlados) para a capacitação do profissional de saúde.

Este processo de capacitação continuada envolve todos os profissionais que fazem parte da linha de cuidado do diabético, na qual inclui o diagnóstico, tratamento, rastreamento de complicações e encaminhamento para especialistas, ações educativas para pacientes e familiares, assim como medidas para a prevenção do diabetes e doenças associadas (obesidade, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica).

Ao final de cada capítulo são encontradas as recomendações-chave com o objetivo de responder às principais questões sobre o assunto descrito. Estas recomendações podem ser aplicadas desde que sejam consideradas as características e preferências individuais de cada paciente, assim como seus aspectos culturais, econômicos, sociais e os recursos do Sistema Único de Saúde (SUS) onde o mesmo está inserido.

Este manual é uma revisão atualizada do Manual de Orientação Clínica: Diabetes Mellitus da Secretária Estadual de Saúde (SES/SP) de 2011, seguindo o modelo de cuidado à pessoa com Diabetes na Atenção Básica do Ministério da Saúde de 2013, e não pretende ser uma única fonte de referência, cabendo aos profissionais consultarem outras fontes de informação.



## **2. RASTREAMENTO, DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DE PESSOAS COM DIABETES MELLITUS NA ATENÇÃO BÁSICA**



## 2.1 O Diabetes Mellitus – Epidemiologia

O Diabetes Mellitus(DM) pode ser considerado uma pandemia e um dos mais importantes problemas de saúde na atualidade, tanto em termos do número de pessoas afetadas, de incapacitações e de mortalidade prematura, bem como pelos custos envolvidos no seu controle e no tratamento de suas complicações.

Segundo estimativas da Federação Internacional de Diabetes (IDF), em 2015 existiam aproximadamente 415 milhões de pessoas com diabetes no mundo, com previsão de aumento de 55% para os próximos 25 anos.<sup>2</sup>

O Brasil, com cerca de 11,6 milhões de diabéticos na faixa etária entre 20 – 79 anos, ocupa a 4ª posição do ranking mundial ficando atrás da China, Estados Unidos e Índia.

A prevalência da doença no Brasil é de 8,7% e pode chegar a 17,5% na faixa etária de 60 – 69 anos, sendo semelhante para homens e mulheres.<sup>3</sup>

Estudos observacionais mostram que no Brasil apenas a metade da população diabética conhece seu diagnóstico<sup>3</sup>. Utilizando o modelo da “regra das metades”<sup>4</sup>, estima-se que apenas 26% (três milhões de pessoas) recebam tratamento e apenas 6,5% (850 mil pessoas) alcancem os alvos terapêuticos.<sup>5,6,7</sup>

Em relação à mortalidade, dados do Ministério da Saúde de 2011 mostram que a taxa de mortalidade do diabetes é de 33.7/100 mil habitantes.<sup>8</sup>

O custo do tratamento ambulatorial do diabetes é de aproximadamente USD 2,100 por paciente<sup>9</sup>. Além disso, os custos intangíveis como perda da qualidade e de anos de vida, colocam o diabetes como um grave problema de saúde pública.

Todos estes dados reforçam a magnitude do problema, o desafio que é o controle dessa doença e principalmente sua prevenção.

## 2.2 Classificação do diabetes

A Organização Mundial de Saúde (OMS), Associação Americana de Diabetes (ADA) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) classificam o DM em quatro classes clínicas<sup>10,11,12</sup>:

1. Diabetes tipo 1
2. Diabetes tipo 2
3. Outros tipos específicos de diabetes
4. Diabetes gestacional

## Quadro 1: Classificação etiológica do Diabetes Mellitus.

DM1
Autoimune
Idiopático
DM2
Outros tipos específicos de DM
DM gestacional

*Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).*

Existem ainda duas categorias que são fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes e de doença cardiovascular que são a glicemia de jejum alterada (GJA) e a tolerância à glicose diminuída (TGD). Estas categorias não são entidades clínicas, mas são referidas em conjunto como pré-diabetes.

### 2.2.1 Pré-diabetes

O pré-diabetes é uma situação intermediária entre a homeostase normal da glicose e o diabetes, que já apresentam risco aumentado de complicações micro e macrovasculares, sendo, portanto, necessária a identificação eficiente e precoce desses casos.

Na GJA, a glicemia de jejum apresenta valor inferior para critério diagnóstico de DM, porém acima do valor normal. Já a TDG apresenta uma anormalidade na regulação da glicemia no período pós-prandial, diagnosticado por meio do teste oral de tolerância à glicose (TOTG).<sup>13</sup>

## Quadro 2: Critérios diagnósticos para pré-diabetes.

Critérios	Comentários
glicemia de jejum entre 100–125 mg/dL = ou =	Condição anteriormente denominada “glicemia de jejum alterada”
Glicemia 2h após sobrecarga com 75g de glicose: de 140–199 mg/dL = ou =	Em teste oral de tolerância à glicose Condição anteriormente denominada “tolerância diminuída à glicose”
A1C entre 5,7% e 6,4%	De acordo com recomendação recente para o uso da A1C no diagnóstico do diabetes e do pré-diabetes
Importante: a positividade de qualquer um dos parâmetros diagnósticos descritos confirma o diagnóstico de pré-diabetes	

Lerário AC. et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Condução terapêutica no Diabetes tipo 2.

### **2.2.2 DM Tipo 1**

O DM Tipo 1 é a forma observada em 5 – 10% dos casos de DM, sendo caracterizada por um processo imunomediado nas células  $\beta$  do pâncreas, levando à sua destruição e consequente deficiência de insulina.

A fisiopatologia do DM Tipo 1 envolve fatores genéticos e ambientais e podem ser identificados marcadores de autoimunidade anos antes do diagnóstico clínico (auto anticorpos anti-ilhotas (ICA e tirosina fosfatase IA-2), anti-insulina, antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) e antitransportador de zinco (Znt8).

A velocidade da perda de massa de célula  $\beta$  e destruição funcional é variável, geralmente mais rápida na criança e mais lenta na forma de DM autoimune do adulto (LADA – latent auto-immune diabetes in adults).

### **2.2.3 DM Tipo 2**

O DM Tipo 2 é a forma mais prevalente de DM, responsável por 90 – 95% de todos os casos e tem como principais características a deficiência na secreção e ação da insulina (resistência insulínica) e aumento da produção hepática de glicose. Nos últimos anos, foi possível a identificação de outros fatores envolvidos na fisiopatologia do DM Tipo 2, assim como fatores genéticos e ambientais. Porém, ao contrário do DM Tipo 1, não existem marcadores específicos de autoimunidade.

### **2.2.4 Outros tipos específicos de DM**

Englobam formas raras de DM e defeitos genéticos na secreção de insulina (quadro 3a e 3b).

#### **Quadro 3a: Tipos específicos de Diabetes Mellitus.**

<b>Induzido por medicamentos ou agentes químicos</b>	Citomegalovírus Outros	Síndrome de Wolfram Ataxia de Friedreich Coreia de Huntington Síndrome de Laurence-Moon-Biedl Distrofia miotônica Síndrome de Prader-Willi Outros
Determinadas toxinas Pentamidina Ácido nicotínico Glicocorticoides Hormônio tireoidiano Diazóxido Agonistas beta-adrenérgicos Tiazídicos Interferon Outros	<b>Formas incomuns de DM Autoimune</b>	
	Síndrome de Stiff-Man Anticorpos antirreceptores de insulina Outros	
<b>Infecções</b>	<b>Outras Síndromes Genéticas por Vezes Associadas a DM</b>	
Rubéola congênita	Síndrome de Down Síndrome de Klinefelter Síndrome de Turner	<i>Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).</i>

### Quadro 3b: Tipos específicos de Diabetes Mellitus.

#### Defeitos genéticos na função das células beta

MODY 1 (defeitos no gene HNF4A)  
 MODY 2 (defeitos no gene GCK)  
 MODY 3 (defeitos no gene HNF1A)  
 MODY 4 (defeitos no gene IPF1)  
 MODY 5 (defeitos no gene HNF1B)  
 MODY 6 (defeitos no gene NEUROD1)  
 Diabetes Neonatal Transitório  
 Diabetes Neonatal Permanente  
 DM mitocondrial  
 Outros

#### Defeitos genéticos na ação da insulina

Resistência à insulina do tipo A  
 Leprechaunismo  
 Síndrome de Rabson-Mendenhall  
 DM lipoatrófico  
 Outros

#### Doenças do pâncreas exócrino

Pancreatite  
 Pancreatectomia ou trauma  
 Neoplasia  
 Fibrose cística  
 Pancreatopatia brocalculosa  
 Outros

#### Endocrinopatias

Acromegalia  
 Síndrome de Cushing  
 Endocrinopatias  
 Glucagonoma  
 Feocromocitoma  
 Somatostinoma  
 Aldosteronoma

*Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).*

### 2.2.5 Diabetes Gestacional (DMG)

A prevalência do DMG depende da população estudada e ocorre em 1 – 14% de todas as gestações, com impacto na morbimortalidade perinatal<sup>15</sup>. Esta forma de DM caracteriza-se por qualquer intolerância à glicose iniciada durante a gestação devido à resistência insulínica e menor secreção da célula  $\beta$ .

O DMG é definido como uma intolerância a carboidratos de gravidade variável, que se iniciou durante a gestação atual e não preenche os critérios diagnósticos de diabetes mellitus franco<sup>65</sup>.

Devido ao risco de 10 – 63% de desenvolverem DM no período de 5 – 15 anos após o parto, todas as gestantes com DMG devem ser reclassificadas em diabetes, pré-diabetes ou normais cerca de 6 semanas após o parto.

#### Quadro 4:

PONTOS-CHAVE: Classificação do Diabetes Mellitus.

A classificação atual é baseada na etiologia e não na forma de tratamento.

Termos como DM insulínico dependente, DM não insulínico dependente, diabetes juvenil ou diabetes do adulto devem ser eliminados.

## 2.3 Fatores de risco para Diabetes Mellitus em adultos e crianças assintomáticos<sup>17,18</sup>

Todos os adultos maiores de 45 anos, independente do peso corporal, devem ser rastreados para o diagnóstico de DM. Assim como testes diagnósticos devem ser considerados em todos os adultos com idade maior ou igual a 18 anos, acima do peso (IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) e que tenham um ou mais fatores de risco descritos conforme o quadro a seguir:

### Quadro 5: Fatores de risco para Diabetes Mellitus em adultos

1. Sedentarismo;
2. Parentes de primeiro grau com diabetes;
3. Mulheres que deram à luz a um RN macrossômico ou desenvolveram diabetes gestacional (DMG);
4. Mulheres com síndrome de ovário policístico;
5. Hipertensão arterial;
6. Doença hepática gordurosa não alcoólica;
7. HDL-col <35 mg/dL e/ou triglicerídeos >250 mg/dL;
8. HbA1c  $\geq$  5.7%, glicemia de jejum alterada (GJA) ou tolerância à glicose diminuída (TGD);
9. Outras condições clínicas associadas à resistência insulínica (ex.: obesidade com IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, acanthose nigra);
10. História de doença cardiovascular prévia.

Para o diabetes gestacional, os principais fatores de risco são:

### Quadro 6: Fatores de risco para DMG

1. Idade > 25 anos;
2. Obesidade ou ganho excessivo de peso na gestação atual;
3. História familiar de DM tipo 2 em parentes de 1º grau;
4. História prévia de hiperglicemia / diabetes gestacional / anormalidades metabolismo glicose;
5. História prévia de abortamento espontâneo;
6. Crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gestação atual;
7. Parto anterior de RN Grande para Idade Gestacional (> 4 kg);
8. Diagnóstico de Síndrome do Ovário Policístico (SOP);
9. Glicemia jejum  $\geq$  92 mg/dL em qualquer fase da gestação;
10. Baixa estatura (< 150 cm).

Para a faixa etária menor ou igual a 18 anos, os fatores de risco são apresen-

tados no quadro a seguir:

**Quadro 7: Fatores de risco para Diabetes Mellitus em crianças e adolescentes**

1. Obesidade (IMC > percentil 85 para idade e sexo) e pelo menos 2 fatores de risco;
2. Parentes de primeiro grau com diabetes;
3. Condições clínicas associadas à resistência insulínica;
4. Antecedente de DMG materna.

## **2.4 Rastreamento do Diabetes Mellitus na Atenção Primária À Saúde**

As ações para rastreamento do DM devem inicialmente identificar indivíduos com alto risco de desenvolver a doença, para posterior realização de testes com maior sensibilidade e especificidade disponíveis. Uma vez confirmado o diagnóstico, as medidas implementadas terão forte impacto em desfechos clínicos em pessoas portadoras de diabetes e, além disso, podem auxiliar políticas de saúde no diagnóstico e tratamento da doença e suas complicações.

## **2.5 Diagnóstico Laboratorial**

### **2.5.1 Critérios diagnósticos**

O diagnóstico do DM deve ser realizado com base no critério da glicemia, seja utilizando a glicemia de jejum (GJ), seja utilizando a glicemia aferida no pós-prandial (TOTG 2 horas) após 75 g de glicose via oral. Pode também ser utilizado o critério da hemoglobina glicada (HbA1c).<sup>16,17</sup>

Os testes devem ser iniciados a partir de 45 anos de idade se não existirem fatores de risco. Se normais, repetidos a intervalos de 3 anos e, se pré-diabetes ou com mais de 2 fatores de risco, repetir anualmente. Testes diagnósticos devem ser considerados para faixa etária menor ou igual a 18 anos, conforme fatores de risco apresentado no quadro 7.

O quadro a seguir apresenta os valores de glicemia utilizados como diagnóstico:

## Quadro 8: Valores da glicemia para o diagnóstico do DM e seus estágios pré-clínicos.

Categoria	Jejum*	2 H Após 75 G de Glicose	Casual**
Glicemia normal	< 100	< 140	
Tolerância à glicose diminuída	> 100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes <i>mellitus</i>	≤ 126	≤ 200	> 200 (com sintomas clássicos)***

\* O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por no mínimo 8 horas;

\*\* Glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição;

\*\*\* Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda não explicada de peso.

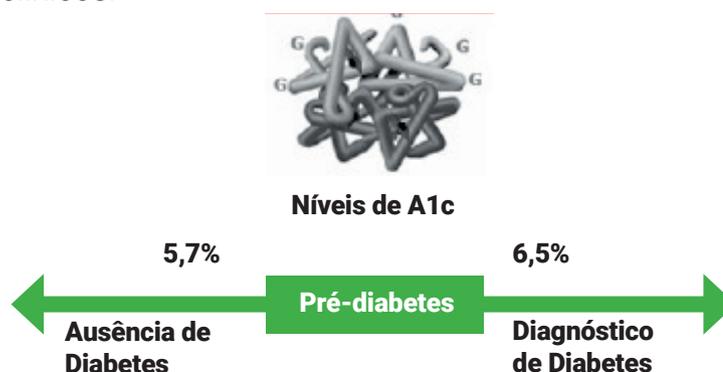
**Nota:** O diagnóstico de DM deve sempre ser confirmado pela repetição do teste em outro dia, a menos que haja hiperglicemia inequívoca com descompensação metabólica aguda ou sintomas óbvios de DM.

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

Apesar da concordância entre glicemia de jejum, glicemia 2h e HbA1c ser baixa, vários estudos demonstraram que, quando os valores dessas métricas são comparados, os índices de GJ e GPP são mais sensíveis para o diagnóstico de DM.<sup>16</sup>

O teste da HbA1c deve ser realizado com um método certificado pelo programa nacional de padronização do teste de hemoglobina glicada (NGSP) e, apesar de numerosas vantagens, quando comparado à GJ ou ao TOTG – como não há necessidade de jejum e menor variabilidade pré-analítica – este método tem maior custo e menor sensibilidade. Além disso, também devem ser consideradas variáveis como raça, etnia e hemoglobinopatias. Atualmente o teste da HbA1c como critério de diagnóstico não é utilizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes.

Figura 1: Valores da hemoglobina glicada para o diagnóstico do DM e seus estágios pré-clínicos.



Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

### **2.5.2 Critérios para diagnóstico e rastreamento de diabetes gestacional (DMG)**

São utilizados os critérios baseados em estudo que demonstrou associação entre glicemia materna e desfecho perinatal, e endossados pela SBD conforme descrito nos quadros a seguir:19,20

#### **Quadro 9: Critérios para o diagnóstico e rastreamento do diabetes gestacional**

1. Glicemia de jejum (GJ) na primeira consulta de pré-natal  $\geq 126$  mg/dL  $\rightarrow$  DM diagnosticado na gravidez;
2. Glicemia de jejum na primeira consulta de pré-natal  $\geq 92$  mg/dL e  $\leq 126$  mg/dL  $\rightarrow$  Diabetes gestacional (DMG);
3. Em ambas as situações, repetir nova GJ para confirmação;
4. Entre 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semana de gestação em todas as gestantes sem diagnóstico prévio de DM, realizar TOTG (quadro 10).

#### **Quadro 10: Diagnóstico de DMG com TOTG com ingestão de 75 g de glicose (OMS)**

Jejum	92-125 mg/dl
1 hora	180 mg/dl
2 horas	153-199 mg/dl

Um valor alterado já confirma o diagnóstico.

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

Devido ao maior risco de desenvolvimento de DM tipo 2, as mulheres que apresentarem Diabetes Gestacional deverão ser reavaliadas entre 6 e 12 semanas pós-parto com TOTG e devem ser acompanhadas com screening anual subsequente para o desenvolvimento de DM ou pré-diabetes.

#### **Quadro 11: PONTOS-CHAVE - Diagnóstico do Diabetes Mellitus**

1. Diagnóstico de DMG deve ser investigado em todas as gestantes sem DM prévio com a realização de TOTG com 75 g de glicose entre a 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semana de gestação.
2. Testes para avaliação de indivíduos assintomáticos deve ser considerado em adultos de qualquer idade com IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> com um ou mais fatores de risco para DM.
3. Para os indivíduos sem fatores de risco, os testes devem ser feitos a partir de 45 anos de idade.
4. Para avaliação de pré-diabetes podem ser usados a glicemia de jejum, o TOTG ou a HbA1c. Se normais, podem ser repetidos a inter-

valos entre 1 a 3 anos.

5. Crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade e dois ou mais fatores de risco também podem ser considerados para realizarem testes de rastreamento.

6. Para o diagnóstico de DM1 deve ser realizado apenas o critério de glicemia.

7. Para o diagnóstico de DM2, pode ser considerado o uso do teste de HbA1c, mas ainda é uma recomendação não validada.

### 2.5.3 Hemoglobina Glicada (HbA1c)

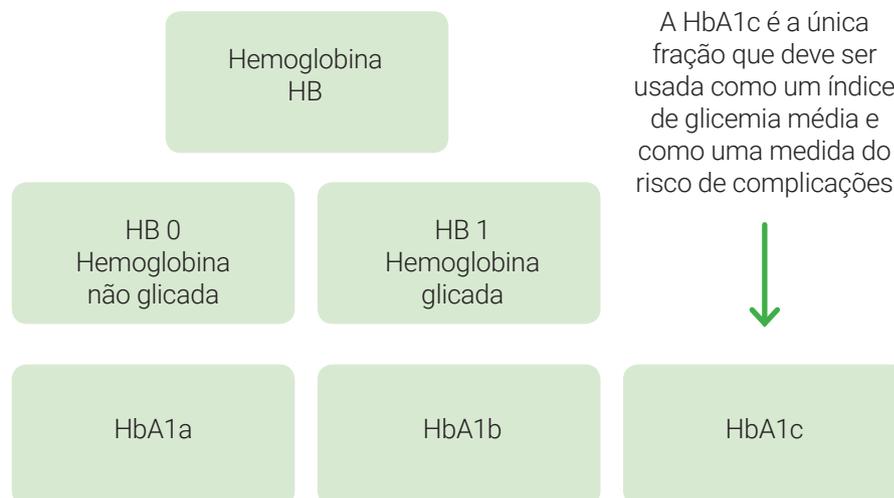
#### Definição

As reações entre a hemoglobina A (HbA) e alguns açúcares como a glicose, ou seja, a glicação de proteínas por meio de uma ligação não enzimática e permanente dá origem a hemoglobina glicada (HbA1c).

A HbA é a principal forma de hemoglobina sendo a fração glicada, ou seja, aquela com adição de glicose e outros carboidratos denominada HbA1.

Análise por cromatografia é capaz de identificar vários subtipos de HbA1 e apenas a HbA1c se refere à hemoglobina glicada.<sup>21</sup>

#### Figura 2: Hemoglobina glicada (HbA1c)

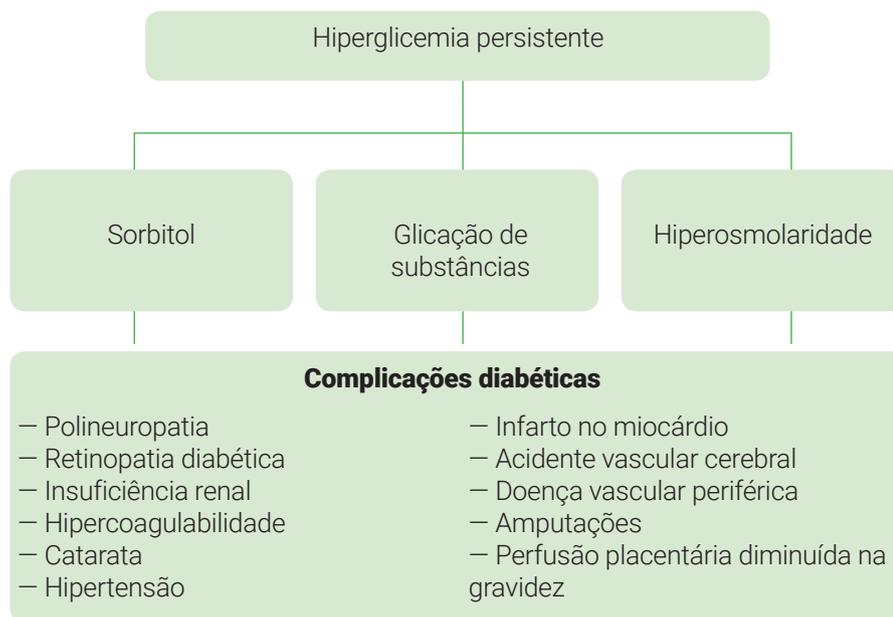


Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

#### Implicações clínicas

Mesmo indivíduos não diabéticos podem apresentar HbA1c. Os valores de referência variam de 4 – 6%, mas estudos prospectivos em diabéticos demonstram de forma inequívoca o impacto do controle glicêmico irregular representado por HbA1c > 7% com o risco de complicações micro e macrovasculares.<sup>22,23</sup>

### Figura 3: Mecanismo de desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes



Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

Baseados nesses estudos, é consenso entre as sociedades médicas considerar a meta de HbA1c < 7% como bom controle glicêmico.<sup>21,24</sup>

Essa meta foi validada para o método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) utilizado no estudo DCCT<sup>22</sup>, não sendo, portanto, aplicada a todos os métodos disponíveis.

Com o objetivo de evitar diferentes resultados, foi criado o Programa Nacional de Padronização da hemoglobina glicada (NGSP) que promove a validação dos testes.

Para facilitar a interpretação dos resultados, com base em estudo que correlacionou os valores de HbAc em porcentagem com os respectivos níveis de glicemia, é também utilizado o conceito de glicemia média estimada.<sup>25</sup>

#### Quadro 12: Glicemia média estimada (GME) e valor de HbA1c.

HbA1C%	GME	
	mg/dl	mmol/l
6	126	7
6,5	140	7,8
7	154	8,6
7,5	169	9,4
8	183	10,1
8,5	197	10,9
9	212	11,8
9,5	226	12,6
10	249	13,4

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

### Quadro 13: Critérios diagnósticos e correspondentes valores de glicemia segundo estudo ADAG<sup>25</sup>

Nível de hemoglobina glicada – (HbA1C)	Nível equivalente de glicemia média estimada	Interpretação diagnóstica do resultado
Acima de 6,5%	140 mg/dl	Presença de diabetes
Entre 5,7% e 6,4%	117 a 137 mg/dl	Presença de risco aumentando de desenvolvimento de diabetes (Pré-diabetes)
Abaixo de 5,7%	117 mg/dl	Ausência de diabetes

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

Além de facilitar o entendimento do valor da HbA1c tanto para profissionais de saúde quanto para pacientes, esses conceitos e critérios também tornam mais compreensível a comunicação entre ambos.

#### Hemoglobina glicada como diagnóstico de DM.

Como já descrito no item 2.6.1, o teste da HbA1c é um critério diagnóstico para DM utilizado pela Associação Americana de Diabetes (ADA) desde 2010<sup>27</sup>. Devido a algumas limitações pré-analíticas, sendo a principal validação do método utilizado, este exame até o momento não foi incorporado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) como método diagnóstico e sim como método de acompanhamento do DM.

#### Quadro 14: PONTOS-CHAVE – Hemoglobina glicada

1. Hemoglobina glicosilada é um termo usado erroneamente. O correto é hemoglobina glicada (HbA1c).
2. Níveis de hbA1c < 7% estão associados e menor risco de complicações crônicas.
3. É consenso entre especialistas que os testes de HbA1c devam ser realizados ao menos duas vezes por ano e a cada três meses para pacientes nos quais foi realizada modificações no tratamento ou estejam fora das metas.
4. Metas de HbA1c devem ser flexibilizadas levando em consideração variáveis como idade do paciente, tempo de doença, expectativa de vida, comorbidades associadas, risco de hipoglicemia e presença de doença cardiovascular.

## 2.6 Prevenção do Diabetes

A prevalência do DM está aumentando em decorrência de vários fatores como:

- Crescimento e envelhecimento da população
- Maior sobrevivência do diabético
- Principalmente pelo aumento da obesidade na população mundial

Evitar que indivíduos suscetíveis de desenvolver diabetes, ou seja, a prevenção primária, tem impacto na redução da incidência de novos casos da doença, bem como de outras doenças crônicas que compartilham fatores de risco e oportunidades de prevenção comuns.

Estas medidas preventivas irão contribuir significativamente em melhorar a qualidade de vida e reduzir o pesado custo do diabetes.

### 2.6.1 Prevenção primária do DM Tipo 1

Baseado em poucos estudos clínicos de intervenção populacional, as propostas mais aceitáveis são o estímulo ao aleitamento materno, evitando-se o uso de leite de vaca nos primeiros três meses de vida.

### 2.6.2 Prevenção primária do DM Tipo 2

Sendo uma condição frequentemente associada à obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, as intervenções devem prevenir este conjunto de doenças, e desta maneira também prevenir o aparecimento de doença cardiovascular e reduzir sua morbimortalidade.

A população de alto risco em desenvolver diabetes foi descrita na seção 2.4, quadro 5, e neste grupo, atenção especial deve ser dada ao grupo de pacientes que atendem aos critérios de pré-diabetes. De acordo com dados da IDF, existem aproximadamente 840 milhões de pessoas com pré-diabetes no mundo.

Os estudos de prevenção primária foram feitos com indivíduos com pré-diabetes e forneceram as evidências que mudanças no estilo de vida (MEV), isto é, mudanças na alimentação e aumento de atividade física para combater o ganho de peso, estão associadas a menor incidência de diabetes.

Uma revisão sistemática de estudos clínicos prospectivos, que incluíram 44 mil pacientes sem intervenção prévia, com HbA1c entre 5.5 e 6.5%, mostrou que o risco de desenvolver diabetes em um período de 5 anos era de 9 – 25%, enquanto aqueles com HbA1c > 6% tinham um risco de 25 – 50% de desenvolver a doença.<sup>29</sup>

O estudo finlandês de prevenção de diabetes (Finnish Diabetes Prevention study: DPS) demonstrou que MEV foi capaz de reduzir em 43% a incidência de DM em 522 indivíduos com pré-diabetes acompanhados por 7 anos.<sup>30</sup>

O maior estudo já realizado em prevenção primária foi o programa de prevenção do diabetes (Diabetes Prevention Program: DPP) com cerca de 3 mil pacientes com pré-diabetes<sup>31</sup>. Neste estudo foram comparados três grupos, sendo que um grupo recebeu placebo, outro metformina e o terceiro com MEV.

No período de 4 anos, o estudo mostrou que metformina reduziu a incidência de novos casos de DM em 31%, e a MEV reduziu em 58%.

No seguimento de 10 anos, foi observado que pacientes que mantiveram a metformina apresentaram redução de 18% na incidência de diabetes, e o grupo que continuou com as mudanças na dieta e atividade física obteve redução de 34%.<sup>32</sup>

Posteriormente, outro estudo analisou pacientes que participaram do estudo DPP e que tiveram seus níveis de glicemia normalizados ao menos uma vez em comparação com os pacientes que mantiveram seus níveis de pré-diabetes durante todo o seguimento.<sup>33</sup>

O objetivo era analisar qual seria o impacto de reduzir a glicemia a valores normais na redução da incidência de diabetes. O resultado foi que pacientes nos quais a glicemia voltou a valores normais no mínimo uma vez, tiveram redução de 56% do risco de desenvolver diabetes em 10 anos. Estes pacientes eram pessoas mais jovens, com maior adesão à dieta, maior perda de peso e com menores valores de glicemia (jejum ou pós-prandial).<sup>34</sup>

### **2.6.3 Prevenção secundária**

Em relação à prevenção secundária, o controle metabólico precoce – de forma intensiva com otimização de tratamentos orais para o DM tipo 2 e de insulinização para o DM tipo 1 – foi capaz de reduzir as complicações crônicas (em especial as microvasculares), conforme demonstrado no estudo DCCT para DM tipo 1 e UKPDS para DM tipo 2.<sup>22,23</sup> A prevenção secundária de complicações crônicas é descrita no capítulo 4 dessa Linha de Cuidado.

Concluindo, o diabetes mellitus é um grave problema de saúde pública, mas estudos mostram que é possível prevenir o DM tipo 2 – forma mais comum da doença.

Existem fortes evidências que mudanças estruturadas no estilo de vida, incluindo alimentação, controle do sedentarismo e uso de metformina, são capazes de reduzir a incidência de DM tipo 2. Os objetivos são normalizar a glicemia no pré-diabetes e que estas mudanças sejam mantidas pelo maior tempo possível. Estes achados também podem ser úteis para normatizar políticas de saúde relacionadas com métodos diagnósticos e de rastreamento em pessoas com alto risco de desenvolver a doença.

**Quadro 15: PONTOS-CHAVE - Prevenção do Diabetes Mellitus**

1. Atualmente as estratégias de prevenção primária do DM tipo 1 não demonstrou aplicação na população geral.
2. É possível prevenir o DM tipo 2 com ênfase na população de alto risco.
3. Identificação de indivíduos de alto risco para desenvolver a doença, bem como métodos diagnósticos com maior sensibilidade e especificidade e que sejam custo-efetivos, irão reduzir o impacto da doença.
4. As principais medidas referem-se à MEV, com foco em alimentação saudável e prática regular de atividade física, implementadas de modo precoce e duradouras. Estas medidas têm melhor resultado na população de indivíduos com pré-diabetes.
5. Intervenções no controle de obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e sedentarismo além de prevenir o surgimento de DM também evita o desenvolvimento de doença cardiovascular.
6. Quando possível, os sistemas de saúde devem apoiar equipes multidisciplinares e o envolvimento da comunidade.
7. Metformina pode ser considerada em pacientes com pré-diabetes, menores de 60 anos e com  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ .

**2.7 Consulta de enfermagem: avaliação inicial na atenção básica, especializada e seguimento em cada nível de atenção.**

São atribuições da enfermagem no atendimento de pessoas com diabetes conhecer e implementar as ações na identificação, diagnóstico, tratamento e acompanhamento da doença e suas complicações.

É fundamental o conhecimento básico de fisiopatologia, classificação e formas de tratamento, bem como habilidades de comunicação são fundamentais para a efetividade do processo de cuidado.

**Quadro 16: Consulta de enfermagem no atendimento a pessoas com diabetes**

1. Admitir o paciente, histórico, aferir sinais vitais, peso, altura e realizar glicemia capilar.
2. Comunicar ao médico as alterações se observadas no paciente: rebaixamento do nível de consciência, glicemia menor ou igual a 70 mg/dL, glicemia maior ou igual a 250 mg/dL, frequência cardíaca maior que 100 bpm, sudorese intensa e frequência respiratória maior que 20 irpm.
3. Suplementar com 15g de glicose se a glicemia for menor ou igual a 70 mg/dL em paciente assintomático. Após 15 minutos aferir nova-

mente, se após este período não houver melhora, administrar mais 15 g, manter a prática até correção da glicemia alcançar valor  $\geq 70$  mg/dL.

4. Orientar o paciente sobre a importância de seguir as orientações médicas reforçando sobre a necessidade de que tais ações sejam realizadas.

5. Fornecer educação em diabetes aos pacientes e familiares.

6. Verificar e analisar as anotações/registros no prontuário da equipe multiprofissional.

7. Orientar o paciente e/ou responsável a buscar um médico especialista para acompanhamento e continuidade no tratamento (referência e contra-referência).

8. Orientar o paciente e/ou responsável quanto aos exames de acompanhamento anuais.

9. Realizar e auxiliar paciente e familiares nas técnicas de preparo e aplicação de diferentes tipos de insulina.

10. Acionar o Farmacêutico Clínico (se disponível) para a reconciliação medicamentosa, quando necessário.

11. Verificar adesão ao tratamento com contagem de medicamento dispensados e utilizados.

12. Orientar e acompanhar os pacientes na realização da automonitorização da glicemia capilar.

13. Conhecer a estratificação de risco de cada paciente.

## **2.8 Consulta médica: avaliação inicial na atenção básica, especializada e seguimento em cada nível de atenção.**

O profissional de saúde médico deve participar na tomada de decisão sempre em conjunto com o paciente, considerando suas necessidades e valores.

Além disso, essa tomada de decisão deve ser compartilhada com outros profissionais envolvidos no atendimento e estar de acordo com as melhores evidências disponíveis. Para isso, é também desejado que esse profissional participe regularmente de atualizações em educação médica.

É de responsabilidade médica a estratificação de pacientes diabéticos em baixo e alto risco, para adequado encaminhamento para ambulatório de referência de especialidades conforme descrito no ANEXO E (Estratificação de risco para pessoas com diabetes).

São também atribuições médicas, no cuidado ao indivíduo com diabetes, os itens descritos abaixo:

**Quadro 17: Consulta médica no atendimento a pessoas com diabetes**

1. Histórico, exame físico e história da doença onde deve constar: tipo de DM, tempo de doença, tratamento inicial, tratamento atual, complicações agudas e crônicas, hospitalizações e queixas atuais.
2. Acompanhar e registrar os dados em prontuário, conforme atendimento realizado ao paciente.
3. Coordenar a assistência multidisciplinar, caso existente, com ênfase na aplicação e acompanhamento do protocolo clínico.
4. Orientar os pacientes, familiares e equipe assistencial sobre o plano de tratamento, metas glicêmicas e as estratégias para o seu controle.
5. Promover abordagem sistemática para o desenvolvimento de ações assistenciais e educativas multidisciplinares, para identificação e tratamento da doença e suas complicações.
6. Estabelecer metas de controle glicêmico, auxiliando no alcance dessas metas em menor tempo com segurança e de forma a manter esse controle pelo maior tempo possível.
7. Avaliar e estratificar o perfil glicêmico dos pacientes com diabetes.
8. Modificar e/ou intensificar o tratamento precocemente com drogas orais(anexo B) e/ou insulinização(anexo C).
9. Promover o envolvimento dos pacientes e acompanhantes na assistência e educação prestada para a garantia da continuidade do cuidado.

### **3. O TRATAMENTO DE PESSOAS COM DIABETES MELLITUS NA ATENÇÃO BÁSICA**



### 3.1 O Gerenciamento do diabetes

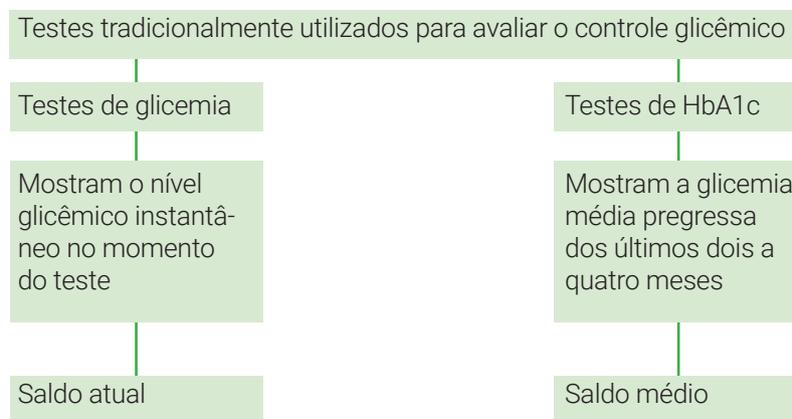
Uma avaliação médica inicial deve ser feita para classificar o diabetes, presença de complicações, rever tratamentos prévios e controle glicêmico. Com isto, pode ser feito o planejamento do cuidado e fornecer uma base para a sua continuidade do tratamento. Um instrumento útil é o uso do “Plano de ação em Diabetes” (Anexo F), que serve para o entendimento do paciente quanto às suas metas glicêmicas, sendo utilizado como parâmetro os valores da HbA1c.

Além disso, a realização dos exames de rastreamento de complicações, bem como os encaminhamentos necessários (com metas pré-determinadas) mostram a qualidade e resolutividade da assistência prestada, servindo como indicadores de gestão.

#### 3.1.1 Controle glicêmico (metas de tratamento)

A avaliação do controle glicêmico é realizada por meio de dois métodos laboratoriais que são o teste de glicemia e a hemoglobina glicada. Apesar de significados clínicos diferentes, eles são complementares na avaliação do controle do diabetes.

**Figura 4: Testes para avaliar o controle glicêmico**



Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

De uma maneira prática, a meta recomendada para adultos é de HbA1c < 7% como indicativa de bom controle glicêmico, mas sempre levando em consideração a individualização do tratamento e dos alvos terapêuticos (ver capítulo 3.4: diabetes tipo 2).

### Quadro 18: Recomendações de controle glicêmico para adultos de acordo com diversas sociedades médicas

	Glicemia Pré-Prandial (mg/dl)	Glicemia Pós-Prandial (mg/dl)	HbA1C (%)
Associação Americana de Diabetes (ADA)	70 a 130	<180	<7
Federação Internacional de Diabetes (IDF)	Até 115	Até 160	<7
Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE)	<110	< 140	<6,5
Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)	70 a 130	Até 160	<7

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

Não há consenso sobre a meta ideal de HbA1c para crianças e adolescentes. Na recomendação de HbA1c < 7.5% devem ser considerados o crescimento e desenvolvimento adequados e com baixo risco de hipoglicemia.<sup>24</sup>

### Quadro 19: Meta de controle glicêmico para crianças e adolescentes de acordo com a faixa etária

	Glicemia Pré-Prandial (mg/dl)	Glicemia ao deitar (mg/dl)	HbA1C (%)
Lactentes, pré-escolares	100 a 180	110 a 200	7,5 a 8,5
Escolares	90 a 180	100 a 180	<8
Adolescentes	90 a 180	90 a 150	<7,5

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

Na população idosa devemos também individualizar os alvos terapêuticos, considerando o risco benefício de um controle mais intenso e comorbidades associadas.

Nos adultos idosos, porém saudáveis, recomenda-se a meta de HbA1c < 7.5%. Já um idoso com complicações prévias recomenda-se como meta uma HbA1c < 8%, enquanto em idosos fragilizados uma meta de HbA1c < 8.5% deve ser considerada.<sup>24,26</sup>

### Quadro 20: Metas laboratoriais e individualização terapêutica no DM Tipo 2

Parâmetro	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
Hemoglobina glicada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ao redor de 7% em adultos;</li> <li>• entre 7,5 e 8,5% em idosos, dependendo do estado de saúde.</li> </ul>	As metas devem ser individualizadas de acordo com: <ul style="list-style-type: none"> <li>• duração de diabetes;</li> <li>• idade/expectativa de vida;</li> <li>• comorbidades;</li> <li>• doença cardiovascular;</li> <li>• complicações microvasculares;</li> <li>• hipoglicemia não percebida.</li> </ul>
Glicemia de jejum	< 110 mg/dl	< 130 mg/dl
Glicemia pré-prandial	< 110 mg/dl	< 130 mg/dl
Glicemia pós-prandial	< 160 mg/dl	< 180 mg/dl

Lerário AC et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Conduta terapêutica no Diabetes tipo 2.

Sendo a HbA1c resultado da glicação da hemoglobina, algumas condições clínicas podem interferir no seu resultado.<sup>28</sup>

### Quadro 21: Condições clínicas que podem interferir no resultado da HbA1c

Condições que promovem redução do valor real da HbA1C em função da diminuição do número de eritrócitos, dos níveis de hemoglobina e do hematócrito

- |   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemias hemolíticas de diferentes etiologias</li> <li>• Hemoglobinopatias (podem resultar em valores falsamente elevados ou diminuídos, conforme a metodologia aplicada)</li> <li>• Comprometimento da medula óssea por radiação, toxinas, fibrose, tumores</li> <li>• Deficiência nutricionais de ácido fólico, vitaminas B6 e B12</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertiroidismo</li> <li>• Queimaduras graves, com perda de líquido proteico. Leucemia</li> <li>• Mieloma múltiplo</li> <li>• Deficiência de eritropoietina secundária a comprometimento renal</li> <li>• Intoxicação por chumbo</li> <li>• Presença de grandes quantidades de vitamina C e E pode inibir a glicação da hemoglobina</li> </ul> |
|---|---|

Condições que promovem aumento do valor real da HbA1C

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de hemoglobina carbamilada (hemoglobina quimicamente modificada e resultante da ligação da ureia à hemoglobina) ocorrendo em pacientes com insuficiência renal</li> <li>• Deficiência nutricional de ferro pode provocar aumento significativo (&gt; 2%) nos níveis de HbA1c</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de hemoglobina acetilada (hemoglobina quimicamente modificada e resultante da ligação do salicilato com a hemoglobina) ocorrendo em pacientes em uso de doses elevadas de ácido acetilsalicílico</li> <li>• Condições que promovem aumento do número de glóbulos vermelhos e/ou do valor do hematócrito</li> </ul> |
|---|--|

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

O teste da hemoglobina glicada (A1c) deve ser realizado pelo menos 2 vezes por ano em pacientes com controle glicêmico estável e preferencialmente a cada 3 meses em pacientes descompensados ou naqueles em que houve mudança da terapêutica. Para pacientes individuais, a frequência da dosagem de A1c depende do tratamento estipulado, situação clínica e julgamento do médico.

#### **3.1.2 Automonitoramento glicêmico**

A automonitorização da glicemia deve ser orientada a todos os pacientes em uso de insulino terapia e em pacientes usando antidiabéticos orais nos quais se deseja um controle mais rigoroso da glicemia, principalmente pós-prandial. Antes de iniciar a automonitorização, os pacientes devem ser orientados e devem ser rotineiramente avaliados sobre a sua habilidade em realizar o teste.

### **3.1.3 Estratificação de risco para pessoas com diabetes (referência e contra-referência)**

Devem ser encaminhados para atendimento e acompanhamento no ambulatório de especialidades para otimizar e intensificar o tratamento, os pacientes diabéticos nas seguintes situações:

- Todos os pacientes com Diabetes mellitus tipo 1
- Todas as pacientes com Diabetes Gestacional fora da meta terapêutica, necessitando uso de insulina (glicemia jejum ou pré-prandial  $\geq 95$  mg/dL e glicemia pós prandial (2 horas)  $\geq 120$  mg/dL \*\*
- Todos os pacientes com DM tipo 2 com HbA1c  $\geq 9\%$  com sinais e sintomas de catabolismo agudo (perda de peso, polis, astenia, adinamia)\*\*
- Todos os pacientes com DM tipo 2 já com uma dose de insulina basal e HbA1c  $>7\%$ \*\*
  - Todos os pacientes com DM tipo 2 em uso de esquema de insulina basal/bolus (ao menos uma dose de bolus)
  - Todos os pacientes com diabetes tipo 2 com mais de uma visita/ano à unidade de emergência por hiperglicemia ou hipoglicemia\*\*
  - Pacientes diabéticos tipo 2 com co-morbidades associadas\*\*
  - Cirurgia prévia de revascularização miocárdica, implante prévio de stent em território coronariano, cervical, renal, abdominal ou de membros inferiores
  - Pé diabético (osteopatia de Charcot) com ou sem infecção
  - Neuropatia diabética autonômica com sintomas limitantes (hipotensão postural), neuropatia diabética periférica com sintomas limitantes por dor neuropática ou perda de sensibilidade protetora de membros inferiores
  - Doença arterial periférica limitante por claudicação ou amputação prévia de extremidades (pé em risco)
  - TFG-e  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
  - Retinopatia grave em uso de fotocoagulação\*\*

\*\* esses pacientes, uma vez controlados (HbA1c na meta individualizada), e se com apenas uma dose de insulina basal, poderão retornar para acompanhamento na UBS.

### **3.1.4 Algoritmo de tratamento, exames complementares e cronograma de consultas e exames**

O algoritmo de tratamento para os portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 é baseado em etapas onde a conduta inicial é feita partir de condições clínicas do paciente que incluem os valores da HbA1c, glicemia de jejum, assim como sinais e sintomas da doença (ver anexo B: algoritmo de tratamento).

Entre os sinais e sintomas, especial atenção deve ser dada à perda de peso ou presença de obesidade no momento da escolha terapêutica. A partir dessa avaliação inicial, a etapa seguinte pode variar desde um antidiabético oral em

monoterapia, combinação de dois antidiabéticos orais, ou iniciar já com insulini-zação parcial (insulina basal + antidiabéticos orais) ou intensiva (terapia basal bolus) nesse caso, com encaminhamento para a ambulatório de especialidades.

**A tabela abaixo mostra a conduta inicial em pacientes com Diabetes Tipo 2:**

ETAPA 1: CONDUTA INICIAL CONFORME A CONDIÇÃO CLÍNICA ATUAL E O PESO DO PACIENTE			
<p>Manifestações leves + A1C &lt;7,5%</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• glicemia &lt;200 mg/dL +</li> <li>• sintomas leves ou ausentes +</li> <li>• ausência de outras doenças agudas concomitantes</li> </ul>	<p>Manifestações moderadas + A1C &gt;7,5% e &lt;9,0%</p> <p>↓</p> <p>glicemia entre 200 e 299 mg/dL +</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ausência de critérios para manifestação grave</li> </ul>	<p>Manifestações severas + A1C &gt;9,0%</p> <p>↓</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• glicemia &gt;300 mg/dL = Ou =</li> <li>• perda significativa de peso = Ou =</li> <li>• sintomas graves e significantes</li> </ul>	<p>→ Hospitalização se glicemia &gt;300 mg/dL</p> <p>↓</p> <p>Nas seguintes condições:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cetoacidose diabética e estado hiperosmolar = Ou =</li> <li>• doença grave intercorrente ou comorbidade</li> </ul>
<b>Modificações do estilo de vida associadas a:</b>			
metformina em monoterapia	metformina em terapia combinada com um segundo agente anti-hiperglicemiante	insulinoterapia parcial ou intensiva, conforme o caso	<p>↓</p> <p>após a alta: iniciar a terapia ambulatorial conforme estas recomendações</p>
<p><b>PRIMEIRO RETORNO APÓS 1 A 3 MESES, DEPENDENDO DAS CONDIÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS DO PACIENTE: INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO</b></p> <p>Ajustar tratamento se metas terapêuticas não forem alcançadas: glicemia de jejum e pré-prandial &lt;100 mg/dL + glicemia pós-prandial de 2 horas &lt;160 mg/dL + redução parcial e proporcional do nível de A1C.</p>			

No caso de suspeita ou diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1, onde é necessária a introdução imediata de insulinoterapia, iniciar já na unidade de atenção básica conforme sugestão de doses encontrada abaixo (ver no anexo C: insulinas), e encaminhar o mais breve possível para unidade de referência.

A **dose total diária de insulina (DTD)** inclui a dose de basal + dose de bolus utilizada. Abaixo, está descrito um esquema para orientação, mas que não exclui o julgamento clínico, considerando as necessidades individuais de cada paciente.

Esquema basal/bolus (tanto em DM1 quanto em DM2): o fracionamento da dose total diária de insulina é feito de acordo com o tipo de insulina utilizado e a proporção entre basal e bolo. Geralmente o basal compreende 40% a 50% da dose total diária (NPH, degludeca, glargina ou detemir), sendo o restante dividido entre os bolus pré-prandiais.

## Diabetes Tipo 1

- Fase inicial ao diagnóstico – 0,6 a 0,8 U/kg/dia;
- Primeiro ou segundo ano de doença: 1 U/kg/dia;
- Puberdade: 1,2 a 1,5 U/kg/dia;
- Atenção especial à proporção da relação basal/bolus, devendo ser idealmente com 40-50% da dose total diária sob a forma de insulina basal.

Os seguintes exames complementares devem ser solicitados por ocasião do diagnóstico e no acompanhamento de acordo com a tabela abaixo:

### 1. Microalbuminúria e relação albumina/creatinina urinária:

No diagnóstico e anualmente nos portadores de Diabetes tipo 2, e após cinco anos de diagnóstico. Anualmente, nos portadores de Diabetes tipo 1. Semestralmente, nos pacientes com microalbuminúria presente em tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina.

### 2. Taxa de filtração glomerular:

Fazer a estimativa com base nos resultados da bioquímica.

### 3. Lipídeos sanguíneos:

Logo após o diagnóstico e, após, anualmente, caso sejam normais.

### 4. Pesquisa de comorbidades:

Creatinina, AST, ALT, GAMA GT, Ácido Úrico – anualmente.

### 5. Glicemia de jejum a cada consulta

### 6. Hemoglobina glicada

A cada três meses se pacientes estáveis e aderentes à terapia, ou a cada 60 dias em caso de mudança terapêutica.

A periodicidade de consultas e exames irá depender das condições clínicas e necessidades do paciente, bem como dos recursos disponíveis em cada unidade. De maneira geral, são necessárias consultas trimestrais.

## 3.2 Diabetes Mellitus Tipo 1

### 3.2.1 Definição

Conforme descrito no capítulo classificação, seção 2.3.2, o DM tipo 1 está associado à destruição de célula  $\beta$  pancreática causada por mecanismo autoimune, e que leva à deficiência absoluta de insulina.

Tem início geralmente na infância e adolescência e são comuns associações com outras doenças autoimunes (tireoidite e doença celíaca). Os sinais e sintomas surgem quando ocorre destruição de 80 – 90% da massa de célula  $\beta$ .

### **3.2.2 Manifestações clínicas**

Os portadores dessa forma de DM apresentam poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento, sendo o diagnóstico feito geralmente em situação emergencial em jovens que abrem o quadro com cetoacidose. Esta alteração osmótica, provocada pela hiperglicemia severa e pela produção elevada de corpos cetônicos, provoca um desequilíbrio no metabolismo ácido-básico e hidroeletrolítico podendo levar a risco de vida (ver capítulo 4.1: Complicações agudas).

### **3.2.3 Diagnóstico**

É feito conforme critérios descritos na seção 2.5 Diagnóstico laboratorial. Dosagem de peptídeo C (peptídeo produzido pela célula  $\beta$  juntamente com a insulina) e marcadores de autoimunidade podem auxiliar em casos duvidosos, mas mesmo estes marcadores podem estar ausentes em DM tipo 1 idiopático, assim como o peptídeo C ter seus níveis normalizados após compensação metabólica.<sup>35</sup>

### **3.2.4 Tratamento**

Todos os pacientes com DM tipo 1 devem receber insulino-terapia. Além disso, o tratamento engloba aspectos nutricionais, atividade física, autocuidado domiciliar e educação de pacientes e familiares.

O uso de insulina pode ser iniciado com no mínimo duas aplicações de insulina NPH humana (pré-café e ao deitar), associada à insulina de ação rápida (insulina REGULAR humana) pré-prandiais.

Também pode ser considerado o uso de análogos de insulina (ver anexos: insulinas).

#### **Quadro 22: PONTOS-CHAVE - Diabetes Mellitus tipo1**

1. O diagnóstico de DM tipo 1 é simples e rápido, devendo ser utilizado apenas o critério de glicemia.
2. Todos os pacientes com DM tipo 1 necessitam do uso de insulina.
3. É recomendado uma abordagem com equipe multidisciplinar.
4. Todos os pacientes com DM tipo 1 devem ser encaminhados ao especialista o mais precoce possível.

## **3.3 Diabetes Gestacional (DMG)**

### **3.3.1 Definição**

De acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), DMG é

uma intolerância a carboidratos (CHO) de gravidade variável que se iniciou durante a gestação atual e não preenche critérios para o diagnóstico de diabetes franco.<sup>36</sup>

Os principais fatores de risco para DMG foram descritos no quadro 6, seção 2.3 (fatores de risco para Diabetes Gestacional)

### **3.3.2 Diagnóstico**

A Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda que sejam seguidos os critérios da OMS de 2013, conforme descrito na seção 2.5.2, quadros 9 e 10 (critérios diagnósticos para Diabetes Gestacional).

### **3.3.3 Tratamento**

A recomendação para a gestante diagnosticada com DMG é de uma abordagem que inclui dieta atividade física, educação de pacientes e familiares e, algumas vezes, uso de insulina.

As gestantes com DMG devem realizar Automonitorização Domiciliar da Glicemia Capilar (AMG) com o objetivo de alcançar e manter as metas da glicemia durante a gravidez.

A AMG pode ser feita de quatro a sete vezes por dia (pré e 2 horas pós-prandiais), principalmente quando em uso de insulina. Se após duas semanas em uso de dieta os valores de glicemia estiverem acima dos valores considerados ideais, deve ser iniciada insulino terapia.

#### **Quadro 23: Metas para controle do DMG**

1. Jejum  $\leq 95$  mg/dL;
2. Uma hora pós-prandial  $\leq 140$  mg/dL;
3. Ou duas horas pós-prandiais  $\leq 120$  mg/dL.

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

Insulino terapia com insulina NPH humana e Regular humana é o tratamento padrão para essas pacientes. O uso de análogos de insulina aspart e lispro como opções de ultra-rápidas e insulina detemir como opção de insulina basal, embora aprovados pelo FDA (ver anexos: insulinas) não foi adotado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

Estudos clínicos randomizados mostraram que o tratamento com antidiabéticos orais (ADOs), em especial a glibenclamida e/ou metformina podem ser eficazes a curto prazo. Entretanto, como ambos os agentes cruzam a placenta e não existem dados de segurança em longo prazo disponíveis são ainda classificados como classe B para gravidez.

### Quadro 24: PONTOS-CHAVE – Diabetes gestacional

1. As pacientes portadoras de DM tipo 1 ou tipo 2 que pretendem engravidar (diabetes pré-gestacional) devem ter sua gravidez programada para um momento de bom controle metabólico.
2. Diabetes gestacional deve ser investigado em todas as gestantes sem DM pré-gestacional com TOTG de 75 g de glicose entre a 24<sup>a</sup> e 28<sup>a</sup> semana de gestação.
3. A base do tratamento é dieta e atividade física e, caso as metas não sejam alcançadas, iniciar insulinoterapia.
4. Deve ser feito TOTG após 6 semanas do parto para avaliar o perfil glicêmico da paciente que desenvolveu DMG.
5. Encaminhar todos os casos para o especialista o mais precocemente possível.
6. É recomendada uma abordagem com equipe multidisciplinar.

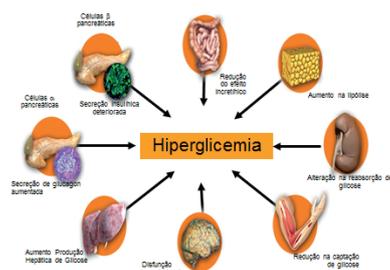
## 3.4 O Diabetes Mellitus Tipo 2

### 3.4.1 Definição

O DM tipo 2 é causado por um conjunto de alterações metabólicas na qual a disfunção de célula  $\beta$  com menor produção de insulina, resistência insulínica hepática e periférica, e maior produção hepática de glicose eram considerados os pilares da fisiopatologia e de seu tratamento.

Nas últimas duas décadas, estudos sobre as causas da doença mostraram que em adição ao fígado, músculo e célula  $\beta$ , o adipócito com aumento da lipólise, o sistema gastrointestinal com deficiência de ação incretínica, a disfunção de célula  $\alpha$  com hiper glucagonemia, o rim com aumento de reabsorção de glicose e a resistência insulínica no sistema nervoso central têm também papel importante no desenvolvimento do DM tipo 2.<sup>14</sup>

**Figura 5: Fisiopatologia do DM tipo 2.**



De Fronzo R. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Diabetes, v. 58, 2009, 773–95 (adaptado).

### **3.4.2 Manifestações clínicas**

Os principais fatores de risco foram descritos na seção 2.3, quadro 7. Atenção especial deve ser dada aos portadores de pré-diabetes e/ou obesos e/ou história familiar para DM tipo 2.

As manifestações ocorrem geralmente na idade adulta, após os 40 anos, com evolução lenta dos sintomas, sendo o diagnóstico muitas vezes feito em exames de rotina em indivíduos assintomáticos, ou durante um evento cardiovascular agudo (IAM, AVE). Podem ocorrer também os sintomas clássicos de polis (poliúria, polifagia, polidipsia), além de nictúria e perda de peso.

Sintomas decorrentes de acometimento do sistema nervoso periférico (parestesias de extremidades), alterações visuais, disfunção erétil ou candidíase genital de repetição também podem sugerir o diagnóstico.

Deve ser lembrando que o aumento de obesidade na infância e adolescência vem acompanhado do aumento da incidência de DM tipo 2 também nesta faixa etária.

### **3.4.3 Diagnóstico**

Conforme descrito na seção 2.6.1, quadro 8. Diagnóstico do DM tipo 2.

### **3.4.4 Tratamento**

Os objetivos do tratamento do diabetes são reduzir a glicemia e evitar ou retardar a progressão de complicações crônicas.

Isto é realizado com a soma de ações educativas para os pacientes, orientação nutricional e combate ao sedentarismo, mas na grande maioria dos casos, isso é insuficiente ou não duradouro, o que faz necessário o uso de medicações.

A finalidade desse tópico é fornecer ao leitor uma visão geral dos medicamentos utilizados no tratamento do DM tipo 2, com ênfase nas opções terapêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), e sua utilização racional por meio de algoritmos recomendados pela SBD<sup>16</sup>.

### **Opções terapêuticas**

No momento da escolha de um medicamento antidiabético, seja ele oral ou injetável, além dos parâmetros descritos acima, devemos considerar sua eficácia na redução da glicemia e eventos adversos como o ganho de peso, retenção hídrica, alterações digestivas e aumento de risco cardiovascular.<sup>38</sup>

É importante considerar também que, apesar de não disponibilizadas na rede pública, drogas cujo mecanismo de ação não depende de insulina como, por exemplo, os inibidores do SGLT2. Trata-se de uma opção interessante quando da falência de função de células  $\beta$  pancreáticas e falha terapêutica aos antidia-

béticos orais que necessitam de um mínimo de produção de insulina endógena para seu efeito terapêutico.

Estudos de desfecho com a classe dos inibidores do SLT2 (canagliflozina), com inibidores da DPP4 (saxagliptina, sitagliptina, aloglitina) e análogos de GLP-1 (lixisenatide) publicados até o momento (SAVOR, TECOS EXAMINE e ELIXA, respectivamente) evidenciaram segurança cardiovascular destas medicações em pacientes de alto risco de eventos (em especial morte cardiovascular).

O estudo EMPA-REG, publicado em setembro de 2015, mostrou que empagliflozina, um inibidor da SGLT-2, foi a primeira medicação antidiabética oral a demonstrar segurança e benefício cardiovascular com redução de mortalidade em pacientes diabéticos com doença cardiovascular prévia.<sup>39</sup> O mesmo ocorreu com a liraglutide, um análogo de receptor de GLP-1, de uso injetável, que também comprovou benefício cardiovascular e redução de mortalidade como mostraram os resultados do estudo LEADER, publicado em junho de 2016.<sup>66</sup>

Outros estudos clínicos com essa e outras classes terapêuticas estão em andamento (DECLARE, REWIND, CAROLINA) buscando os mesmos objetivos de segurança.

**Quadro 25: Antidiabéticos orais disponíveis.**

Medicamentos (posologia mínima e máxima em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/d)	Redução de HbA1c (%)	Contraindicações	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
<b>Sulfonilureias</b>						
Clorpropamida (125 a 500) Glibenclamida (2,5 a 20) Glipizida (2,5 a 20) Gliclazida (40 a 320) Gliclazida MR (30 a 120) Glimepirida (1 a 8) Uma a duas tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	60 a 70	1,5 a 2	Gravidez, insuficiência renal ou hepática	Hipoglicemia e ganho ponderal (clorpropamida não protege contra retinopatia)	

Medicamentos (posologia mínima e máxima em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/d)	Redução de HbA1c (%)	Contraindicações	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
<b>Metiglinidas</b>						
Repaglinida (0,5 a 16) Nateglinida (120 a 360) Três tomadas/dia	Aumento da secreção de insulina	20 a 30	1 a 1,5	Gravidez	Hipoglicemia e ganho ponderal discreto	Redução do espessamento médio intimal carotídeo (repaglinida)
<b>Biguanidas</b>						
Metformina (1.000 a 2.550) Duas a três tomadas/dia Metformina XR (1.000 a 2.550) Duas a três tomadas/dia	Reduz a produção hepática de glicose com menor ação sensibilizadora da ação insulínica	60 a 70	1,5 a 2	Gravidez, insuficiências renal, hepática, cardíaca, pulmonar e acidose grave	Desconforto abdominal, diarreia A apresentação de liberação prolongada (XR) causa menos efeitos gastrointestinais	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Melhora do perfil lipídico Diminuição do peso
<b>Inibidores da alfa glicosidase</b>						
Acarbose (50 a 300) Três tomadas/dia	Retardo da absorção de carboidratos	20 a 30	0,5 a 0,8	Gravidez	Meteorismo, flatulência e diarreia	Diminuição de eventos cardiovasculares Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico
<b>Glitazonas</b>						
Pioglitazona (15 a 45) Uma tomada/dia	Uma tomada/dia Aumento da sensibilidade à insulina em músculo, adipócito e hepatócito (sensibilizadores da insulina)	35 a 65*	0,5 a 1,4*	Insuficiência cardíaca classes III e IV Insuficiência hepática Gravidez	Retenção hídrica, anemia, ganho ponderal, insuficiência cardíaca e fraturas	Prevenção de DM2 Redução do espessamento médio intimal carotídeo Melhora do perfil lipídico Redução da gordura hepática

Medicamentos (posologia mínima e máxima em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/d)	Redução de HbA1c (%)	Contraindicações	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
<b>(inibidores da DPP-4) Gliptinas</b>						
Sitagliptina (50 ou 100) Uma ou duas tomadas/dia Vildagliptina (50) Duas tomadas/dia Saxagliptina (2,5 ou 5) Uma tomada/dia Linagliptina (5) Uma tomada/dia Alogliptina (6,25 ou 12,5 ou 25) Uma tomada/dia Alogliptina 25 mg-inibidor da DPP4 1 tomada ao dia	Aumento do nível de GLP-1, com aumento da síntese e secreção de insulina, além da redução de glucagon	20*	0,6 a 0,8	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Os eventos adversos mais comuns verificados nos ensaios clínicos foram faringite, infecção urinária, náuseas e cefaleia	Aumento da massa de células beta em modelos animais Segurança e tolerabilidade Efeito neutro no peso corporal

<b>Mimético e análogos do GLP-1</b>						
Exenatida (5 e 10 mcg) Uma injeção antes do desjejum e outra antes do jantar SC Liraglutida (0,6, 1,2 e 1,8) Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário SC, independentemente do horário da refeição Lixisenatida (10 e 20 mcg) Uma injeção ao dia sempre no mesmo horário SC, independentemente do horário da refeição	Efeitos anteriormente relatados em resposta à dose farmacológica do análogo do GLP-1 com ação	30*	0,8 a 1,2	Hipersensibilidade aos componentes do medicamento	Hipoglicemia, principalmente quando associado a secretagogos Náuseas, vômitos e diarreia	Aumento da massa de células beta em modelos animais Redução de peso Redução da pressão arterial sistólica

Medicamentos (posologia mínima e máxima em mg)	Mecanismo de ação	Redução da glicemia de jejum (mg/d)	Redução de HbA1c (%)	Contraindicações	Efeitos colaterais	Outros efeitos benéficos
<b>Inibidores da SGLT2</b>						
Dapagliflozina (5 a 10) 1 vez/dia, em qualquer horário Empagliflozina (10 a 25) 1 vez/dia, em qualquer horário Canagliflozina (100 a 300) 1 vez/dia, em qualquer horário	Inibidor de SGLT2 Em túbulo proximal renal	30*	0,5 a 1	Não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (com taxa de filtração glomerular estimada persistentemente inferior a 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> – MDRD ou depuração de creatinina persistentemente menor ou igual a 60 mg/min – Cockcroft-Gault) empagliflozina pode ser utilizado com TFG >30 ml/min/m	Infecção genital Infecção urinária Poliúria	Perda de peso Redução de PAS

\* Reduções médias da glicemia de jejum e da HbA1c para monoterapia. No caso de terapia combinada, pode ocorrer efeito sinérgico, com potencialização da redução dos níveis glicêmicos.

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

## Antidiabéticos orais disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS)

– **Metformina:** O mecanismo de ação da Metformina não está completamente conhecido, mas seu efeito principal é reduzir a produção hepática de glicose e aumentar a captação de glicose periférica. A redução da A1c fica em torno de 1 a 2 %. A monoterapia com Metformina está associada com perda de peso (ou não ganho) e baixo risco de hipoglicemia.

Metformina (MTF) pode ser usada como monoterapia e em associação com sulfanilureia, glinidas, glitazonas, inibidores da DPP4, inibidores da SGLT2 e insulina. A combinação com MTF é mais efetiva do que as drogas em separado, porém estudos observacionais mostram uma taxa de falha secundária de 15% ao ano com uso de metformina em monoterapia.<sup>58</sup>

**Efeitos adversos:** Gastrointestinais: (mais comuns) anorexia, náuseas, distensão abdominal e diarreia. São minimizados com o escalonamento da dose.

**Contraindicações:** Doença renal crônica.

Recomenda-se ajuste de dose de acordo com tabela abaixo<sup>59</sup>.

#### **Quadro 26: Ajuste de Metformina de acordo com a função renal**

1. TFG<sub>e</sub> ≥ 60 ml/min/SC: sem contraindicações;
  2. TFG<sub>e</sub> <60 ≥45: monitorar função renal a cada 3 – 6 meses;
  3. TFG<sub>e</sub> <45 ≥30: reduzir dose para metade da dose habitual, não iniciar em novos pacientes;
  4. TFG<sub>e</sub> <30: suspender o uso;
- TFG<sub>e</sub> = taxa de filtração glomerular estimada.

### **Doença hepática crônica**

É recomendada a suspensão 24 horas antes de procedimentos radiológicos contrastados ou cirurgias e reintroduzidas 48 horas após.

**Apresentação, posologia e dose máxima:** comprimidos de 850 mg (disponível na rede básica).

Iniciar com ½ (meio) comprimido 1 vez ao dia após refeição e titular semanalmente até dose máxima tolerável pelo paciente de 2,0 g por dia, não se recomendando a dose de 2,5 g por dia devido à pouco aumento da eficácia e aumento de eventos adversos.

**Sulfonilureias:** Esses agentes ligam-se a receptores na superfície da célula beta pancreática, fazendo com que haja o fechamento dos canais de potássio ATP – voltagem dependentes, com facilitação da despolarização celular, entrada de cálcio na célula e secreção de insulina.

O tratamento com sulfonilureias reduz a A1c entre 1 a 2%. Pode ser usada como monoterapia ou em associação com outros agentes orais (exceto glinidas) e insulina.

Outro dado importante é que essa classe terapêutica depende de uma reserva de função de célula beta que é finita, isto é, com a evolução da doença perde-se a resposta ao medicamento.

**Efeitos adversos:** Ganho de peso deve ser considerado e principalmente hipoglicemia. Meta-análise comparando pacientes em terapia dupla com metformina associada a sulfas versus metformina associados a outros antidiabéticos (exceto insulina) mostrou que o risco de hipoglicemia é o dobro quando se utiliza sulfa<sup>60</sup>, assim como é demonstrada a relação entre hipoglicemia e eventos cardiovasculares também em meta-análise de estudos prospectivos e retrospectivos.<sup>61</sup>

**Rash cutâneo:** em pacientes sensíveis a sulfas.

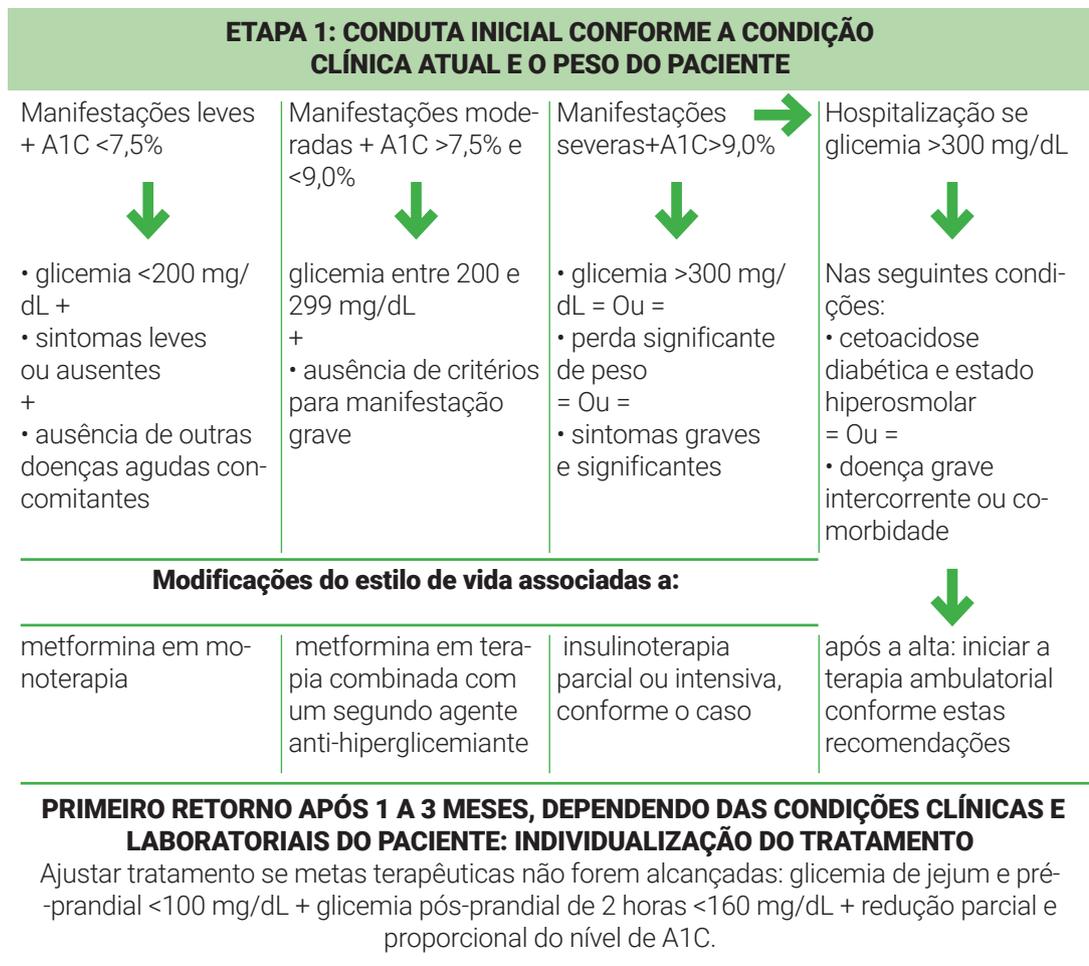
**Contraindicações:** DM tipo 1; Gestação; Insuficiência renal avançada; Insuficiência hepática.

**Apresentação, posologia e dose máxima Glibenclamida:** comprimidos de 5 mg disponíveis na rede básica. Iniciar com um comprimido antes da principal refeição, dose máxima 3 comprimidos (15 mg/d), não recomendado uso de dose de 20 mg, devido ao pequeno aumento de eficácia.

**Algoritmo de tratamento para o DM tipo 2**

O posicionamento oficial da SBD sobre o tratamento do DM tipo 2 avalia o nível inicial da HbA1c e condições clínicas para definir a conduta que deve ser feita considerando uma abordagem individualizada conforme descrito acima em metas e opções terapêuticas. Os quadros 27,28, 29 abaixo descrevem o algoritmo de tratamento.

**Quadro 27: Algoritmo para o tratamento do DM2 – etapa 1**



Lerário AC et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Conduta terapêutica no Diabetes tipo 2.

## ETAPA 2: ADICIONAR OU MODIFICAR SEGUNDO AGENTE CONFORME O NÍVEL DE A1C E O PESO DO PACIENTE

Com base nesses parâmetros, adicionar ou modificar o segundo agente anti-hiperglicemiante mais indicado para cada paciente individualmente. As seguintes opções terapêuticas podem ser consideradas:

SULFONILUREIAS = ou = GLINIDAS = ou = PIOGLITAZONA = ou = INIBIDORES DA DPP-IV = ou = AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 = ou = INIBIDORES DO SGLT-2

### SEGUNDO RETORNO APÓS 1 A 3 MESES, DEPENDENDO DAS CONDIÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS DO PACIENTE: INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Ajustar tratamento se metas terapêuticas não forem atingidas: glicemia de jejum e pré-prandial <100 mg/dL + glicemia pós-prandial de 2 horas <160 mg/dL + redução parcial e proporcional do nível de A1C.

Lerário AC et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Condução terapêutica no Diabetes tipo 2

Devem ser considerados fatores como ganho de peso e hipoglicemia e suas consequências, na escolha das opções disponibilizadas no sistema de saúde.

Inúmeros estudos clínicos já demonstraram eficácia superior de terapia combinada com drogas de diferentes mecanismos de ação para o tratamento do diabetes tipo 2. Essa abordagem já foi incorporada por algumas diretrizes internacionais, assim como à diretriz da SBD (vide etapa 1 e 2 acima).

### Quadro 29: Algoritmo para o tratamento do DM2 – etapa 3

#### ETAPA 3: ADICIONAR UM TERCEIRO AGENTE ANTI-HIPERGLICEMIANTE ORAL OU INJETÁVEL – OU – INICIAR INSULINOTERAPIA INTENSIVA

Adicionar um terceiro agente anti-hiperglicemiante oral ou injetável. Se em um mês não atingir as metas de A1C<7%, glicemia de jejum e pré-prandial <100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) <160 mg/dL, adicionar o 3o agente oral ou iniciar insulínização com insulina basal ou pré-mistura.



Intensificar a insulínização até atingir as metas de A1C<7%, glicemia de jejum e pré-prandial <100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) <160 mg/dL, associada ou não a inibidores de DPP-IV, análogos de GLP-1 ou inibidores do SGLT-2.

Lerário AC et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Condução terapêutica no Diabetes tipo 2.

### Insulina no DM tipo 2

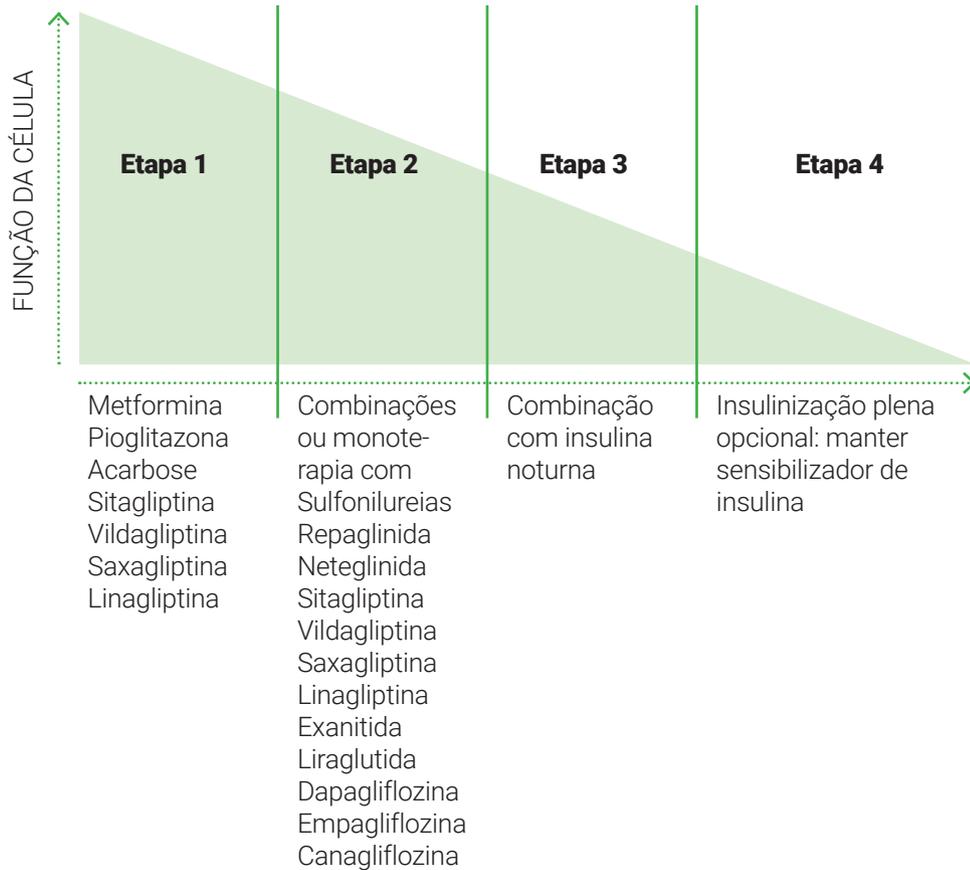
Sendo o DM tipo 2 uma doença progressiva, que faz mesmo as combinações de antidiabéticos (orais com ou sem agonistas de GLP-1) perderem a eficácia, torna-se necessária a introdução de insulina ao esquema terapêutico existente.

A figura 6 exemplifica a história natural do diabetes e como isso pode refletir no tratamento.

Com o passar do tempo a perda progressiva da função de células  $\beta$  leva à deterioração do controle glicêmico. Inicialmente, mudanças de estilo de vida são capazes de manter o controle metabólico, mas com a evolução da doença, torna-se necessária a introdução de um agente antidiabético em monoterapia

(etapa 1), posteriormente terapia combinada de drogas orais (etapa 2) e com insulina(etapas 3), até a falência completa de produção de insulina endógena (etapa 4).

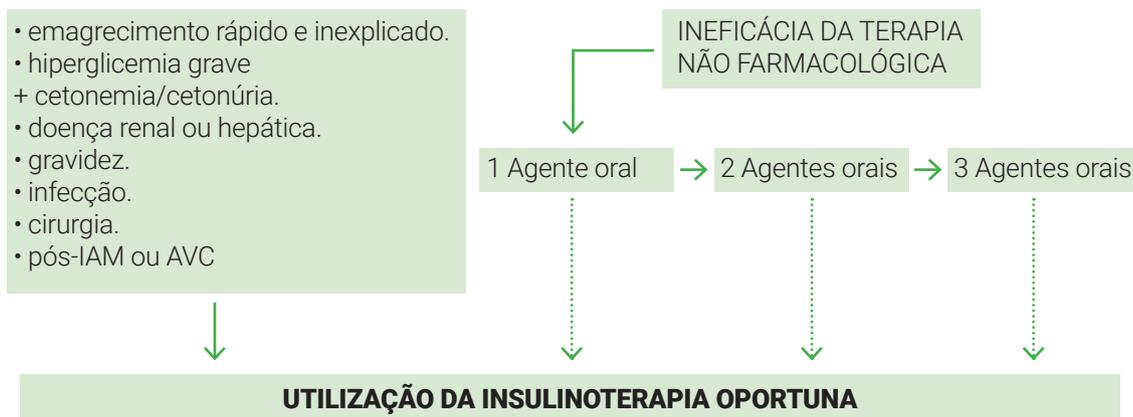
**Figura 6: Progressão da doença e reflexos no tratamento**



Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

A insulinoterapia deve ser iniciada e intensificada de maneira progressiva e adequada ao perfil de cada paciente, e nunca prescrita como forma de ameaça, punição ou falha do paciente. Algumas condições clínicas podem necessitar de insulina desde o início, conforme figura 7.

### Figura7: Indicações de insulina no DM2



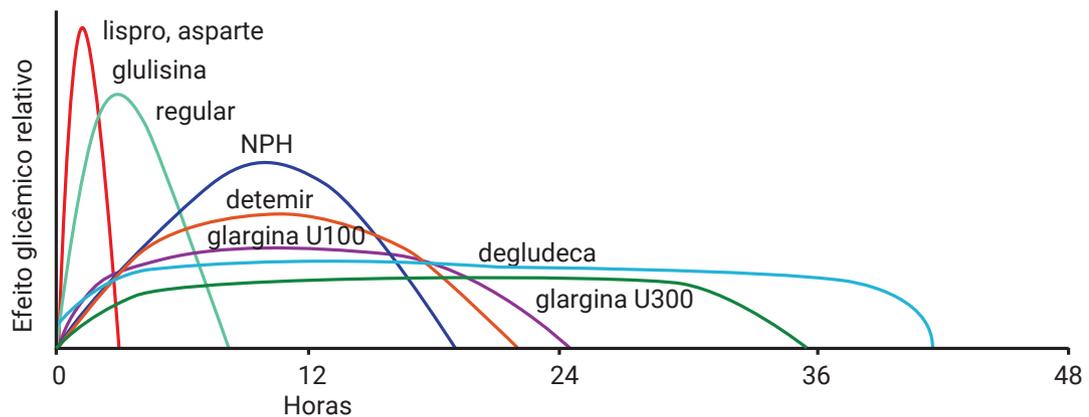
Lerário AC et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Conduta terapêutica no Diabetes tipo 2.

O quadro 30 e a figura 8 mostram o perfil farmacocinético das insulinas disponíveis.

### Quadro 30: Propriedade farmacocinéticas das insulinas

INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
Longa duração			
glargina - 100 UI/mL (Lantus®)	2-4 h	Não apresenta	20-24 h
detemir (Levemir®)	1-3 h	6-8 h	18-22 h
Ação ultra-longa			
glargina – 300 UI/mL (Toujeo®)	6h	Não apresenta	36 h
degludeca (Tresiba®)	21-41 min	Não apresenta	42 h
glargina U 300 (Toujeo®)	1-2 h	Não apresenta	30-36 h
Ação intermediária			
insulina NPH	2-4 h	4-10 h	10-18h
Ação rápida			
insulina regular	0,5-1 h	2-3 h	5-8 h
Ação ultrarrápida			
asparte (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h

Lerário AC et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Conduta terapêutica no Diabetes tipo 2.

**Figura 8: Perfil de ação das diferentes insulinas**

Lerário AC et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Conduta terapêutica no Diabetes tipo 2.

O início da insulinização pode também seguir um algoritmo por etapas, conforme quadros 31 a 35 (adaptados de Lerário AC et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Conduta terapêutica no Diabetes tipo 2).

### **Quadro 31: Etapa 1 – Iniciar insulina basal ao deitar**

#### **ETAPA 1**

Dose única de insulina humana NPH ou de análogos de insulina de longa duração (glargina U100 ou detemir) ou de ultra-longa (degludeca ou glargina U300) ao deitar, associada a agentes orais. A dose noturnade insulina visa reduzir a produção hepática de glicose e, assim, melhorar a glicemia, principalmente a de jejum. Dose inicial sugerida: 10 UI ou 0,2 UI/Kg. A titulação deve ser feita pela glicemia de jejum.

### **Quadro 32: Etapa 2 – Associar uma dose de insulina pré-prandial, caso mantenha glicemia de jejum na meta, mas pós-prandial fora da meta**

#### **ETAPA 2**

Caso persista a hiperglicemia pós-prandial, utiliza-se o esquema basal-plus que consiste numa aplicação de insulina de duração longa ou intermediária, associada a uma dose de insulina regular ou análogo de curta duração na principal refeição do dia. O uso de pré-misturas pode ser considerado.

### **Quadro 33: Etapa 3 – Intensificação de insulinas pré-prandiais quando ocorre hiperglicemia, pós-prandial em mais de uma refeição**

#### **ETAPA 3**

Quando a hiperglicemia pós-prandial ocorre após mais de uma refeição, o esquema basal-plus deve ser ampliado para incluir uma segunda dose de insulina ou análogo de curta duração ou pré-mistura.

### Quadro 34: Opção de intensificar a dose de basal

#### OPÇÃO 1

Um esquema opcional que tem proporcionado bons resultados em muitos casos compõem-se de três doses de insulina humana NPH com o objetivo de oferecer uma cobertura mais uniforme de insulina basal durante as 24 horas do dia.<sup>16,17</sup>

### Quadro 35: Etapa 4 – Insulinização plena: duas ou três doses de insulina basal + três doses de insulina rápida ou ultrarrápida

#### ETAPA 4

Não havendo resposta adequada para os esquemas acima, recomenda-se a insulinização plena, com duas doses de insulina humana NPH, associadas a três doses de insulina rápida ou de análogo de curta duração.<sup>14,15</sup>

Também podem ser usados os análogos de longa duração (glargina U100 ou detemir) ou de ultra-longa duração (degludeca ou glargina U300).

## 3.5 Acompanhamento e metas terapêuticas

As atuais metas terapêuticas têm como referência as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2015, da Associação Americana de Endocrinologia Clínica de 2016 (AACE)<sup>18</sup> e da Associação Americana de Diabetes (ADA) de 2016.<sup>24</sup>

### Quadro 18: Metas terapêuticas

	Glicemia Pré-Prandial (mg/dl)	Glicemia Pós-Prandial (mg/dl)	HbA1C (%)
Associação Americana de Diabetes (ADA)	70 a 130	<180	<7
Federação Internacional de Diabetes (IDF)	Até 115	Até 160	<7
Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE)	<110	< 140	<6,5
Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)	70 a 130	Até 160	<7

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

Além disso, as diretrizes priorizam o conceito de abordagem centrada no paciente, o qual deve ser sempre considerado na escolha do tratamento as necessidades, preferências e valores, flexibilizando, portanto, os alvos terapêuticos e individualizando o tratamento.

**Quadro 20: Metas individualizadas**

Parâmetro	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
Hemoglobina glicada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ao redor de 7% em adultos;</li> <li>• entre 7,5 e 8,5% em idosos, dependendo do estado de saúde.</li> </ul>	As metas devem ser individualizadas de acordo com: <ul style="list-style-type: none"> <li>• duração de diabetes;</li> <li>• idade/expectativa de vida;</li> <li>• comorbidades;</li> <li>• doença cardiovascular;</li> <li>• complicações microvasculares;</li> <li>• hipoglicemia não percebida.</li> </ul>
Glicemia de jejum	< 110 mg/dl	< 130 mg/dl
Glicemia pré-prandial	< 110 mg/dl	< 130 mg/dl
Glicemia pós-prandial	< 160 mg/dl	< 180 mg/dl

Lerário AC et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Condução terapêutica no Diabetes tipo 2.

**Quadro 36: Abordagem centrada no paciente para meta de HbA1c**

Manejo do controle glicêmico – ADA/EASD	HbA1c 7%	
	← Tratamento intensivo	→ Tratamento conservador
<i>Parâmetro analisado</i>		
Atitude e expectativa do paciente frente ao tratamento	Muito motivado	Pouco motivado
Risco de hipoglicemia e eventos adversos	Baixo	Alto
Duração da doença	Recém diagnosticado	Doença avançada
Expectativa de vida	Longa	Curta
Comorbidades importantes	Ausente	Moderada   Grave
Doença cardiovascular estabelecida	Ausente	Moderada   Grave
Recursos financeiros ou apoio do sistema de saúde	Disponível	Limitado

American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 5. In: Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care 2016;39 (Suppl. 1): S39–S46

### **3.6 Orientações para equipe multidisciplinar**

Os pilares do tratamento do paciente diabético são a orientação nutricional, atividade física e uso correto de medicações incluindo insulinas, porém a base do sucesso é a educação do indivíduo, a capacitação para o autocuidado. A educação deve promover mudanças de comportamento que apoiem consistentemente a aplicação do plano de cuidado prescrito e um estilo de vida saudável. Ela deve ser uma intervenção contínua para adaptar as mudanças no plano de tratamento e estado do paciente.

Para isto, é fundamental a participação de diferentes profissionais para que esses conhecimentos sejam compartilhados com principal foco no bem-estar do paciente.

As pessoas com diabetes devem idealmente receber cuidado coordenado por equipe multiprofissional, incluindo médico clínico ou endocrinologista, enfermeiras, nutricionistas, educadores físicos, psicólogos e outros profissionais de saúde com especialização e/ou interesse especial em diabetes. É fundamental que o paciente diabético assuma seu papel ativo dentro da equipe de cuidado. O plano de cuidado será formulado como uma aliança terapêutica entre o paciente, sua família e os outros membros da equipe multiprofissional.

Para o sucesso do tratamento, é necessário que todos os seus aspectos sejam entendidos pelo paciente e que haja um comum acordo entre paciente e equipe. Os objetivos devem ser razoáveis e adequados individualmente, levando em conta aspectos sociais e cognitivos do paciente.

As competências dos diferentes profissionais envolvidos serão listadas a seguir. As atribuições de médico e enfermagem já foram descritas nas seções 2.8 e 2.9.

#### **3.6.1 Educador físico e/ou Fisioterapeuta**

O exercício regular já demonstrou melhorar o controle glicêmico, reduzir fatores de risco cardiovascular, contribuir para a perda de peso e melhorar o bem-estar geral.

O indivíduo com diabetes deve ser orientado quanto ao uso de roupas e calçados adequados, para a prática de exercícios e aconselhados a realizar pelo menos 150 minutos por semana de atividade física aeróbica de intensidade moderada (50 – 70% da FC máxima), distribuídos pelos menos em três dias por semana e com menos de dois dias consecutivos de descanso.

Na ausência de contraindicações, os diabéticos tipo 2 devem ser estimulados a realizar exercícios resistidos 2 vezes por semana, principalmente se maiores de 65 anos.

Antes do início da atividade física, o paciente deve ser avaliado para risco de DCV, hipertensão, neuropatia autonômica ou periférica grave, história de lesão em pés e retinopatia grave.

Na presença de hiperglicemia severa com cetose, os exercícios podem piorar o quadro e devem ser evitados.

Se a glicemia antes do exercício for < 100 mg/dL, o paciente deve ser orientado a consumir carboidratos antes de iniciá-lo.

Pacientes com retinopatia grave devem ser advertidos de risco de hemorragia vítrea ou descolamento de retina com a prática de exercícios vigorosos.

Portadores de neuropatia periférica grave devem ser aconselhados à prática de exercícios sem carga, como natação, bicicleta ou exercícios de membros superiores.

Pacientes com neuropatia autonômica devem ser advertidos quanto ao risco cardiovascular com exercícios de maior intensidade do que estão acostumados.

Não há restrições à prática de exercícios para diabéticos com Doença Renal Crônica (DRC) não dialítica.

É importante a integração entre os profissionais para definir o plano terapêutico incluindo periodicidade de acordo com a classificação de risco.

### **3.6.2 Psicólogo**

São comuns no DM tipo 1 e 2 distúrbios psicológicos desencadeados a partir do conhecimento da patologia, durante uma internação hospitalar, após intervenções, quando há necessidade de tratamento mais intensivo (insulina) ou aparecimento de complicações.

As avaliações da situação social e do estado emocional do paciente devem ser feitas na 1ª consulta, com o encaminhamento para tratamento se necessário. A qualquer momento durante o seu tratamento, o médico poderá encaminhar para o tratamento psicológico dependendo de seu julgamento clínico.

A indicação para referência dos pacientes para tratamento com especialista em saúde mental inclui:

- Não adesão ao tratamento
- Depressão com possibilidade de lesão corporal
- Distúrbios alimentares ou alteração cognitiva que impeça o julgamento normal

### **3.6.3 Nutricionista**

A orientação nutricional é feita aos pacientes com Diabetes tipo 1, Diabetes tipo 2 e Diabetes Gestacional, de acordo com o perfil de cada caso.

### **3.6.4 Dentista**

A doença periodontal é mais grave e mais prevalente em pessoas com diabetes. Estudos sugerem a associação de mau controle glicêmico, nefropatia e

doença cardiovascular com a severidade da doença periodontal.

Está indicado para todos os diabéticos uma avaliação anual para identificação da doença e tratamento.

### **3.6.5 Farmacêutico clínico**

São atribuições do farmacêutico clínico rever e auxiliar as condutas terapêuticas com atenção especial na reconciliação medicamentosa, dispensação e adesão ao uso dos medicamentos e gerenciar a farmacovigilância.

#### **Quadro 37: PONTOS-CHAVE - Diabetes Mellitus tipo 2**

1. Pacientes recém-diagnosticados: a primeira medida é MEV associado ao uso de metformina em dose máxima tolerável (2 g/dia).
2. Ter como objetivo as metas compostas, com redução da HbA1c sem ganho de peso e sem aumento do risco de hipoglicemia.
3. Sendo o diabetes uma doença progressiva, com o passar do tempo ocorre redução na secreção de insulina com falha na monoterapia, sendo necessária associação de drogas com diferentes mecanismos de ação e/ou insulina.
4. Sempre que possível a intensificação do tratamento (adicionar um segundo ou terceiro agente), não deve ser adiada por mais de três meses se o paciente não alcançou sua meta (evitar a inércia terapêutica).
5. Individualização do tratamento é importante quando o paciente necessita de uma redução de HbA1c flexível para atingir sua meta, quando a hipoglicemia é particularmente indesejada, e quando a perda de peso é um fator importante juntamente com outros fatores de risco cardiovascular.
6. É recomendada uma abordagem com equipe multidisciplinar.





## **4. PREVENÇÃO E MANEJO DAS COMPLICAÇÕES AGUDAS E CRÔNICAS DO DIABETES MELLITUS NA ATENÇÃO BÁSICA**



## 4.1 Complicações agudas

### 4.1.1 Cetoacidose diabética (CAD) e estado hiperosmolar não cetótico (EHNC)

#### **Definição**

Devido à redução dos níveis de insulina associado ao aumento dos níveis de hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol, GH), ocorre maior produção hepática e renal de glicose (glicogenólise e gliconeogênese) e menor captação de glicose pelos tecidos periféricos.

Além disso, ocorre maior lipólise com aumento da produção de ácidos graxos livres (Free fatty acid – FFA) que no fígado serão oxidados, dando origem aos corpos cetônicos (ácido  $\beta$ -hidroxibutírico e ácido acetoacético).

O resultado final é um quadro de hiperglicemia, hiperosmolaridade, cetonemia e acidose metabólica grave.

No EHNC, a concentração de insulina, insuficiente para promover utilização de glicose periférica, ainda é adequada para suprimir a lipólise e a cetogênese, ocorrendo hiperglicemia sem cetoacidose.

Ambas as situações levam à grave desidratação pela diurese osmótica e perda de eletrólitos.

#### **Epidemiologia**

São complicações agudas presentes no DM tipo 1 (nas quais 25% dos pacientes com DM tipo 1 apresentam CAD ao diagnóstico) e no DM tipo 2 (geralmente o EHNC).

Os principais fatores desencadeantes são: infecções, AVE, IAM, pancreatite aguda, traumatismos, abdome agudo cirúrgico, uso de corticoide, uso de drogas ilícitas como cocaína e uso irregular de insulina.

A taxa de mortalidade é de aproximadamente 5% para CAD, mas que pode chegar a 30% se evoluir com edema cerebral, e de 15% para EHNC.

#### **Diagnóstico clínico e laboratorial**

É uma evolução dos sintomas do DM descompensado com poliúria, polifagia, polidipsia, perda de peso, dor abdominal náuseas, vômitos, desidratação, sonolência que pode evoluir para choque hipovolêmico e coma. Na presença de acidose pode ser observada hiperpneia compensatória.

O diagnóstico laboratorial é feito com valores de glicemia  $\geq 250$  mg/dL, podendo chegar a  $> 600$  mg/dL no EHNC, mas em alguns casos pode ser encontrada glicemia em valores normais (CAD euglicêmica) em razão de uso prévio de insulina, alcoolismo ou uso de antidiabéticos da classe dos inibidores da SGLT2.

Outros exames para confirmar o diagnóstico como cetonúria, gasometria arterial com acidose metabólica, são realizados em unidades de emergência ou de terapia intensiva.

## Tratamento

CAD e EHNC são emergências médicas que devem ser tratadas em unidades de terapia intensiva.

O objetivo do tratamento é a correção do distúrbio hidroeletrolítico e ácido-base, bem como da hiperglicemia.

Isso é alcançado com o uso de insulino-terapia e hidratação, ambas por via endovenosa.

Detalhes sobre doses e algoritmos de tratamento não serão discutidos neste manual, devendo o paciente ser encaminhado ao serviço de urgência de referência.

### 4.1.2 Hipoglicemia

#### Definição

Hipoglicemia é definida como glicemia  $\leq 70$  mg/dL, e que pode ser sintomática ou assintomática. É também utilizada a classificação de hipoglicemia leve/moderada quando a recuperação é feita sem ajuda de terceiros, e hipoglicemia grave quando é necessária a participação de terceiros para a identificação e tratamento.

É decorrente de alimentação inadequada (insuficiente ou omissão de horário), atividade física em excesso ou não programada, ou erros de medicação antidiabética.

O grupo de maior risco inclui pacientes com as seguintes características: idosos, doença renal crônica, desnutridos, hepatopatia crônica, em uso de insulina e/ou antidiabéticos com maior risco de causar hipoglicemia (sulfonilureias).

#### Epidemiologia

Estudos observacionais em DM tipo 1 estimam a incidência de hipoglicemia leve em média duas vezes por semana, podendo chegar a três episódios/ano para hipoglicemia grave.

Já em pacientes diabéticos tipo 2, a incidência de hipoglicemia é igual quando se usa antidiabético oral ou insulina, porém nestes pacientes, com uso de insulina por mais de 5 anos, a taxa de hipoglicemia leve e grave é similar aos pacientes diabéticos tipo 1.<sup>40</sup>

Outro estudo em diabéticos tipo 1 e tipo 2, mostrou que a variabilidade dos valores da glicemia de jejum também foi um preditor de hipoglicemia, em especial

hipoglicemia noturna.<sup>41</sup>

Por último, estudos de farmacocinética demonstraram que a variabilidade de efeito de diferentes formulações de insulina basal é também um preditor de hipoglicemia.<sup>42</sup>

Outro ponto importante diz respeito às emergências endócrinas, nas quais 95% das hospitalizações em pessoas com mais de 65 anos são causadas por hipoglicemias iatrogênicas.<sup>43</sup>

Além disso, metanálise de estudos prospectivos e retrospectivos mostrou correlação entre hipoglicemia e eventos cardiovasculares em diabéticos tipo 2.<sup>61</sup>

## Manifestações clínicas

### Quadro 38: Sinais e sintomas de hipoglicemia

1. Fome repentina;
2. Cansaço;
3. Tremores, taquicardia;
4. Sudorese excessiva;
5. Tonturas, visão turva;
6. Dor de cabeça;
7. Dormência nos lábios e língua;
8. Pesadelos, sono muito agitado;
9. Mudança de humor e de comportamento;
10. Perda dos sentidos, convulsões.

## Tratamento

A base do tratamento é a prevenção que engloba a educação do paciente, intervenção nutricional, ajuste de horário, da intensidade de atividade física e ajuste de tratamento seja oral e/ou insulina.

Uma vez identificado o episódio hipoglicêmico, seja ela grave ou não, o tratamento deve ser feito com a administração de 15 a 20 g de glicose via oral ou alimentos que contenha carboidratos.

Em casos selecionados de hipoglicemia assintomática, uma opção é o uso de glucagon injetável.

**Quadro 39: PONTOS-CHAVE - Complicações agudas**

1. Hipoglicemia piora a qualidade de vida sendo um fator limitante à otimização do tratamento.
2. Os principais preditores de hipoglicemia são a variabilidade da hipoglicemia de jejum, a variabilidade do efeito da insulina basal utilizada e o tempo de doença.
3. Pacientes em risco de hipoglicemia devem ser investigados sobre episódios hipoglicêmicos.
4. Pacientes insulinizados que apresentem hipoglicemia grave devem ser aconselhados a terem metas menos agressivas de controle glicêmico.
5. CAD e EHNC são emergências médicas que devem ser identificadas precocemente e serem tratadas sempre que possível em unidades de terapia intensiva para uso de insulina regular endovenosa.

**4.2 Complicações crônicas****4.2.1 Doença Renal do Diabetes (DRD)****Definição**

Doença Renal do Diabetes (DRD) é a doença renal atribuída ao diabetes, sendo caracterizada pelo aumento da Excreção Urinária de Albumina (EUA), isto é, a microalbuminúria, porém em 20% dos casos ocorre redução da taxa de filtração glomerular (TFG) com EUA normal.

**Epidemiologia**

Quando consideramos a microalbuminúria, a prevalência de DRD é de 30 – 50% dos pacientes diabéticos. É a principal causa de doença renal terminal que leva ao tratamento substitutivo (diálise ou transplante renal).

É também associada ao aumento de mortalidade cardiovascular, assim como é um fator de risco para eventos cardiovasculares.<sup>44</sup>

**Diagnóstico e rastreamento da DRD**

É feito utilizando o critério da EUA, mas devido às variações normais, todo teste de albuminúria anormal deve ser confirmado com mais duas ou três amostras realizadas com um intervalo de três a seis meses, de preferência com amostra isolada de urina (primeira urina da manhã), de acordo com quadro 40.

Também pode ser utilizada a relação albumina/creatinina urinária, onde metanálise mostrou acurácia semelhante.<sup>45</sup>

Considera-se anormal valor da relação (ou índice) albumina-creatinina urinária > 30 mg/g de creatinina.

#### Quadro 40: Valores de albuminúria para o diagnóstico de DRD

Amostra casual de urina	Valores
Concentração de albumina <sup>15</sup>	≥ 14 mg/l
Índice albumina:creatinina <sup>12</sup>	≥ 30 mg/g
Amostra de urina de 24 h <sup>21</sup>	≥ 30 mg/24 h

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

Algumas variáveis podem elevar falsamente os valores da EUA entre as quais exercício físico, febre, insuficiência cardíaca, descompensação glicêmica e hipertensão arterial não controlada. Bacteriúria não interfere de maneira significativa no valor da albuminúria.<sup>46</sup> A estimativa da TFG também deve ser realizada de rotina, sendo que não deve ser utilizado o valor sérico da creatinina como indicador de função renal como descrito no quadro 41.

#### Quadro 41: Estágios da Doença renal crônica de acordo com a TFG

Estágios	Descrição	Taxa de filtração glomerular
1	TFG normal ou elevada*	≥ 90 ml/min
2	TFG levemente reduzida*	60 a 89 ml/min
3A	Moderada redução da TFG	45 a 59 ml/min
3B	Redução marcada da TFG	30 a 44 ml/min
4	Redução grave da TFG	15 a 29 ml/min
5	Insuficiência renal	< 15 ml/min

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

Na prática clínica atual, a TFG estimada é obtida por meio de equações que empregam a creatinina sérica e são ajustadas para idade, sexo e etnia. As mais utilizadas são a MDRD e a CKD-EPI, ambas disponíveis online ([www.kidney.org](http://www.kidney.org)), e também podem ser fornecidas pelo laboratório que realizou o exame de creatinina e anexá-las ao laudo.

#### Rastreamento da DRD

A pesquisa de EUA e TFG deve ser iniciada logo ao diagnóstico de DM tipo 2 e após 5 anos do diagnóstico de DM tipo 1 (exceções para DM tipo 1 na fase puberal ou controle irregular frequente), e repetidos anualmente independentemente do tipo de diabetes.

## Diagnóstico diferencial

Algumas situações podem sugerir que a DRD possa ser causada por outra etiologia não relacionada ao diabetes conforme listado no quadro 42.

### **Quadro 42: Diagnóstico diferencial da DRD**

1. Início de proteinúria em pacientes com DM tipo1 com menos de 5 anos de evolução;
2. Início abrupto e progressivo de proteinúria;
3. Hematúria micro ou macroscópica;
4. Rápida queda da TFGe (>30%) após início de IECA ou BRA, sugerindo estenose de artéria renal;
5. Ausência de retinopatia ou neuropatia em pacientes com DM tipo 1, já que usualmente a retinopatia precede o desenvolvimento da DRD (nos pacientes com DM tipo 2, ausência de retinopatia e neuropatia não exclui DRD).

## Tratamento da DRD

O tratamento da DRD tem como objetivo reduzir a EUA, assim como o declínio da TFG, prevenindo a progressão para doença renal terminal e a ocorrência de eventos cardiovasculares.

**Quadro 43: Estratégia de tratamento da DRD**

<b>Amostra casual de urina</b>	<b>Descrição</b>
Fármacos que atuam no SRAA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina Bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II Antagonistas dos receptores da aldosterona Inibidores diretos da renina
Restrição proteica	Restrição moderada de proteínas: 0,8 g/kg peso/dia em casos de progressão da DRD e redução da TFG
Controle pressórico	Uso de diuréticos tiazídicos (furosemida se TFG < 30 ml/min), antagonistas do cálcio e/ou betabloqueadores e/ou vasodilatadores Alvo: pressão arterial 140/80 mmHg ou 130/80 mmHg – situações especiais: jovem, risco elevado de AVC
Controle glicêmico	Alvo: HbA1c < 7% Individualizar de acordo com a presença de comorbidades
Controle de lipídios	Paciente não dialítico: ≥ 50 anos de idade: uso de estatina < 50 anos de idade e presença de DCV estabelecida ou risco cardiovascular em 10 anos > 10%: uso de estatina Paciente dialítico: Manter hipolipemiante se introduzido antes da diálise Indicar início de estatina apenas em situações especiais (p. ex., infarto do miocárdio etc.)

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

**Quadro 44: PONTOS-CHAVE: Doença renal diabética**

1. O diagnóstico da DRD deve ser feito preferencialmente pela medida da albumina na amostra isolada de urina.
2. Rastreamento deve ser anual, iniciar no momento do diagnóstico do DM tipo 2 e após 5 anos do diagnóstico do DM tipo 1.
3. Todo teste alterado deve ser reconfirmado.
4. A base do tratamento é otimizar o controle glicêmico e pressórico (meta PA < 130/80 mmHg).
5. Cuidados com uso de medicamentos antidiabéticos: considerar a TFGe.
6. Encaminhar para nefrologista quando TFGe  $\leq 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

#### **4.2.2 Neuropatia diabética**

##### **Definição**

Neuropatia diabética (ND) é um grupo heterogêneo de manifestações clínicas, sendo um diagnóstico de exclusão.

##### **Epidemiologia**

É uma complicação frequente da DM podendo chegar a 50% dos pacientes. Mesmo sendo capaz de envolver todo o sistema nervoso periférico e seus componentes sensorio-motor e autônomo, os sintomas são predominantemente distais e de alterações de sensibilidade. Cerca de metade dos casos de ND periférica são assintomáticas, e está também associada com eventos cardiovasculares, com isso apresentando elevada morbimortalidade, com piora significativa da qualidade de vida.

##### **Diagnóstico e rastreamento**

A ND pode se apresentar em duas formas principais:

**Quadro 45: Formas de apresentação da ND**

1. Polineuropatia diabética distal e simétrica (PND);
2. Neuropatia autonômica (cardiovascular, gênito-urinária, gastrointestinal);
3. Com menor frequência pode se manifestar como mononeuropatia comprometendo pares cranianos (III, IV, VI, VII), radiculopatia, plexopatia.

O diagnóstico é clínico com base nos sinais e sintomas típicos da PND:

**Quadro 46: Sinais e sintomas da ND**

1. Dormência ou queimação em membros inferiores (“em bota ou meia”), formigamentos, pontadas, choques, agulhadas;
2. Desconforto ou dor ao toque de lençóis;
3. Diminuição ou perda de sensibilidade tátil, térmica ou dolorosa;
4. Perda total de sensibilidade e de reflexos profundos.

Já os principais sintomas da neuropatia autonômica são:

**Quadro 47: Sinais e sintomas da Neuropatia autonômica:**

1. Hipotensão postural (queda de PA sistólica > 20 mmHg ou de PA diastólica > 10 mmHg) após 1 minuto de ortostatismo;
2. Taquicardia de repouso;
3. Incontinência vesical;
4. Disfunção erétil;
5. Plenitude pós-prandial;
6. Alterações sudomotoras;
7. Hipoglicemia assintomática.

No exame físico, os seguintes testes podem ser úteis no diagnóstico, mas também para o rastreamento em pacientes de alto risco de complicações (perda da sensibilidade protetora):

**Quadro 48: Exames neurológicos para PND**

1. Avaliação da sensibilidade dolorosa (palito ou agulha);
2. Avaliação da sensibilidade tátil (algodão ou monofilamento de 10 g);
3. Avaliação da sensibilidade térmica (quente ou frio);
4. Avaliação da sensibilidade vibratória (diapasão).

Testes neurológicos mais complexos como eletroneuromiografia, teste de Ewing, holter, cintilografia miocárdica, entre outros, raramente são necessários, ficando a cargo do especialista em casos duvidosos.

**Rastreamento da ND**

Deve ser iniciada logo após o diagnóstico de DM tipo 2 e depois de 5 anos do diagnóstico de DM tipo 1. A repetição deve ser anual. É feito por meio de exame clínico e testes de avaliação de sensibilidade disponíveis.

## Diagnóstico diferencial

Sendo a ND um diagnóstico de exclusão, outras causas de neuropatia devem ser consideradas:

### Quadro 49: Diagnóstico diferencial da ND

1. Alcoolismo;
2. Medicações neurotóxicas;
3. Deficiência de vitamina B12;
4. Hipotireoidismo;
5. Doença renal crônica;
6. Neoplasias;
7. Vasculites;
8. Outras neuropatias desmielinizantes.

## Tratamento

O tratamento da ND é melhorar o controle do diabetes principalmente nas fases iniciais da doença, tratar os sintomas álgicos da ND sensório-motora e autonômica, conforme lista do quadro 50.

### Quadro 50: Medicamentos usados para os sintomas álgicos da ND

Drogas antidepressivas	Dose/dia
Amitriptilina	25 a 150 mg
Imipramina	25 a 150 mg
Nortriptilina	10 a 150 mg
Drogas anticonvulsivantes	Dose/dia
Cabamapezina	200 a 800mg
Garbapentina	900 a 1.800 mg

Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016).

NOTA: Pregabalina 75-300 mg/dia.

### Quadro 51: PONTOS-CHAVE - Neuropatia diabética

1. Neuropatia diabética é uma complicação frequente da doença.
2. Tem como manifestação principal a polineuropatia sensório-motora distal e simétrica e a neuropatia autonômica.
3. Exame neurológico básico inclui avaliação da sensibilidade protetora com monofilamento de 10 g e ao menos avaliação de uma das sensibilidades: dor, temperatura ou vibração.
4. Exame clínico básico deve incluir pesquisa de hipotensão postural e de taquicardia em repouso.
5. Anamnese deve pesquisar sintomas neuropáticos.

### 4.2.3 Retinopatia Diabética (RD)

#### Definição

É uma complicação crônica que pode ocorrer tanto no DM tipo 1 quanto no DM tipo 2, sendo a causa mais frequente de cegueira nas pessoas entre 20 e 74 anos.

#### Epidemiologia

A prevalência de RD é fortemente relacionada com a duração do DM e com o grau de controle glicêmico. Por outro lado, evidências deixam claro que o controle intensivo é capaz de reduzir essa complicação seja no DM tipo 1 ou no DM tipo 2.

Após 20 anos de doença, mais de 90% dos pacientes com DM tipo 1 e 60% dos DM tipo 2 apresentam algum grau de retinopatia.

Além disso, outros fatores como neuropatia diabética, hipertensão arterial e dislipidemia são também associados a RD.

#### Tratamento

O principal ponto no tratamento é o diagnóstico precoce, já que muitas vezes é assintomática. Isto é realizado por meio de encaminhamento para oftalmologista e exames especializados (mapeamento de retina e oftalmoscopia indireta). O rastreamento deve ser iniciado após 5 anos do diagnóstico de DM tipo 1, e no momento do diagnóstico de DM tipo 2, e repetidos anualmente ou a critério do especialista.

Em gestantes, com diagnóstico prévio de DM, o controle deve ser trimestral devido à possibilidade de piora da retinopatia.

#### **Quadro 52: PONTOS-CHAVE - Retinopatia diabética**

1. Melhora do controle glicêmico, pressórico e lipídico é capaz de evitar ou retardar a progressão da RD.
2. O diagnóstico deve ser feito o mais precoce possível.
3. Encaminhar para o oftalmologista todos os diabéticos tipo 2 no momento do diagnóstico. Os DM tipo 1 na puberdade ou com mais de 5 anos de doença e as gestantes com DM prévio à gravidez.

### 4.2.4 Doença Periodontal

#### Definição

Doença periodontal (DP) é uma inflamação crônica da gengiva produzida por micro-organismos que podem levar à destruição tecidual periodontal e perda óssea alveolar.

## Epidemiologia

A prevalência depende da população estudada, mas evidências atuais sugerem que o DM é um fator de risco para DP e que a DP afete o controle e desfechos nos diabéticos, em especial a doença cardiovascular.

## Diagnóstico

Todo diabético deve realizar avaliação anual com dentista com utilização de sonda periodontal milimetrada para identificar a presença e gravidade da DP.<sup>47</sup>

### 4.2.5 Doença cardiovascular arteriosclerótica

#### Definição

A doença cardiovascular arteriosclerótica (DCVa) é o resultado de processo aterogênico e trombogênico arterial e engloba o infarto agudo do miocárdio, angina instável e estável, procedimentos de revascularização coronária ou de outro território, acidente vascular encefálico e doença arterial periférica.

#### Epidemiologia

A DCVa é a principal causa de mortalidade no mundo, assim como é conhecido o impacto do DM sobre os eventos cardiovasculares, sendo a DCVa a principal causa de morte nos diabéticos.

Metanálise de 102 estudos prospectivos incluindo cerca de 700 mil pacientes sem DCVa prévia mostrou que o risco de evento cardiovascular é o dobro na população diabética comparada a população não diabética<sup>48</sup>, além disso, o paciente diabético com história prévia de DCV tem o dobro de risco de morte e de novos eventos cardiovasculares comparado ao paciente também com antecedente de DCVa, mas sem diabetes.<sup>49</sup>

Portanto, o DM é uma variável independente de morbimortalidade cardiovascular, sendo considerado um equivalente de DCVa após 10 anos de evolução da doença.<sup>50</sup>

#### Diagnóstico e tratamento

Os fatores de risco para DCV arteriosclerótica (hipertensão, dislipidemia, obesidade) são frequentemente associados ao diabetes, e evidências mostram que o controle intensivo destes fatores é benéfico em prevenir ou retardar a DCVa nos indivíduos com diabetes. Serão descritos abaixo os fatores de risco envolvidos.

## Controle da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)

A hipertensão arterial é uma comorbidade frequentemente associada ao DM, e um fator de risco para doença micro e macrovascular. Peso, idade, etnia são variáveis que influenciam a prevalência de HA na população diabética.

### Diagnóstico e rastreamento da HAS

Medida da pressão arterial segundo critérios normatizados pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão deve ser realizada em toda visita médica.<sup>50</sup>

### Tratamento da HAS

Estudos clínicos randomizados e metanálise em indivíduos diabéticos mostram o benefício em redução de mortalidade com pressão arterial < 140/90 mmHg.<sup>52</sup>

Algoritmos de tratamento podem ser encontrados em publicações específicas<sup>53</sup> não sendo o objetivo deste manual uma discussão mais profunda, mas de uma maneira geral, inibidores de enzima conversão de angiotensina (IECA) ou antagonistas da angiotensina (BRA) ou bloqueadores de canais de cálcio geralmente associados a diuréticos tiazídicos são as opções de escolha.

#### **Quadro 53: PONTOS-CHAVE - Hipertensão Arterial Sistêmica**

1. Pacientes com níveis elevados de Pressão Arterial na visita médica, sem diagnóstico prévio de HAS devem realizar confirmação em outro dia.
2. Realizar a aferição de Pressão Arterial segundo técnica correta e com aparelho calibrado e braçadeira de tamanho adequado para o paciente.
3. Meta de tratamento deve ser PA<140/90 mmHg.
4. Pacientes com PA sistólica >120 e <140 mmHG e PA diástolica >80 e <90 mmHg devem ser aconselhados inicialmente à MEV.
5. Pacientes com PA>140/90 mmHg devem iniciar tratamento farmacológico e posterior ajuste para alcançar a meta pressórica.
6. Se PA permanece fora da meta apesar de tratamento otimizado com pelo menos três diferentes classes de anti-hipertensivos, o paciente deve ser encaminhado para especialista para avaliação de causas de HA secundária.

### Controle da obesidade

Como parte da modificação do estilo de vida, a intervenção nutricional deve ser instituída precocemente com foco na perda de peso.

Ela inclui redução da ingestão de carboidratos simples, gordura saturada, colesterol, gordura trans e maior ingestão de fibras.

Deve ser feita preferencialmente por nutricionista e adaptada às preferências, valores e necessidades de cada paciente.

A cirurgia bariátrica deve ser considerada para diabéticos tipo 2 adultos com IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> com grandes dificuldades no controle metabólico após mudança de estilo de vida e tratamento farmacológico extenso.

### **Controle da dislipidemia**

Diversos estudos clínicos randomizados (4S, CARE, ASCOT, CARDS) e meta-análise com 18 mil pacientes incluídos<sup>54</sup>, fornecem a evidência do benefício de redução do LDL-colesterol com o uso de estatinas na prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares na população diabética.

Entretanto, existe um debate sobre quando iniciar o tratamento, qual estatina usar e qual a meta terapêutica.

### **Tratamento da dislipidemia em indivíduos com diabetes**

A V Diretriz Brasileira de Dislipidemia iniciava o tratamento com base nos níveis de LDL-col, com objetivo de alcançar uma meta pré-estabelecida (LDL-col < 100 mg/dL ou < 70 mg/dL se doença arterial coronariana fosse presente).<sup>55</sup>

Em novembro de 2013, foi publicada a diretriz americana que traz importantes mudanças na abordagem da dislipidemia.<sup>56</sup>

A principal modificação foi a proposta de abandonar o tratamento por metas, pois nenhum estudo clínico avaliou esta estratégia, usando na verdade uma dose pré-estabelecida de estatina de acordo com o perfil de risco de cada paciente.

Dessa forma, ficam identificados quatro grupos que apresentam maior benefício com o uso de estatinas, quer seja na prevenção primária (sem evento cardiovascular prévio) ou na prevenção secundária (com evento prévio):

- Pacientes com evento prévio;
- Pacientes com LDL-col >190 mg/dL;
- Pacientes com DM com idade > 40 anos e < 75 anos com LDL-col > 70 mg/dL;
- Pacientes com idade entre 40 a 75 anos e com LDL-col > 70 mg/dL e com fatores de risco cardiovascular.

A Sociedade Brasileira de Diabetes se posiciona a favor do conceito de quanto menor o LDL-col menor o risco cardiovascular, considerando como aceitável uma redução de 50% do valor inicial.<sup>57</sup>

## Opções de tratamento da dislipidemia em indivíduos com diabetes

Define-se tratamento intensivo como redução maior que 50% em relação ao valor basal de LDL-col e tratamento moderado à redução de 30 a 50% em relação ao valor basal.

Paciente de qualquer idade com DM e pelo menos uma das características listadas no quadro 54 são pacientes de alto risco com indicação de tratamento intensivo.

### Quadro 54: Características relacionadas à pacientes de alto risco

- Infarto agudo do miocárdio
- Síndrome isquêmica aguda
- Revascularização miocárdica
- Acidente vascular cerebral
- Placa em artéria carótida
- Estenose aterosclerótica de artérias renais
- Doença arterial periférica
- Aneurisma de aorta (aterosclerótico)

Bertolucci MS et al. Posicionamento Oficial da Soc. Bras. de Diabetes 01/2015. Recomendações sobre uso de estatinas em pessoas com diabetes.

Bertolucci MS et al. Posicionamento Oficial da Soc. Bras. de Diabetes 01/2015. Recomendações sobre uso de estatinas em pessoas com diabetes.

### Quadro 55: Tratamento intensivo x moderado e opções terapêuticas

Nome genérico	Moderado (mg)	Intensivo (mg)
atorvastina	10-20	40-80
fluvastatina	40-80	-
pitavastatina	2-4	-
pravastatina	40-80	-
rsuavastatina	5-10	20
sinvastatina	20-40	-

Bertolucci MS et al. Posicionamento Oficial da Soc. Bras. de Diabetes 01/2015. Recomendações sobre uso de estatinas em pessoas com diabetes.

**Quadro 56: PONTOS-CHAVE - Tratamento da dislipidemia em pessoas com diabetes**

1. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular prévia devem ser tratados de forma intensiva com estatinas, sendo recomendado redução de 50% do valor basal de LDL-col.
2. MEV são partes integrantes do tratamento para dislipidemia.
3. Pacientes diabéticos entre 40 – 75 anos com ao menos uma característica de DCV estabelecida: considerar tratamento intensivo.
4. Pacientes diabéticos entre 40 – 75 anos sem DCV estabelecida: considerar tratamento moderado.
5. Pacientes diabéticos com idade < 40 anos ou > 75 anos, mesmo com DCV prévia: considerar tratamento moderado.
6. Rastreamento de doença arterial coronariana em pacientes diabéticos assintomáticos não é recomendado e não melhora desfechos cardiovasculares.

**Tratamento antiagregante no indivíduo portador de diabetes**

O risco de eventos cardiovasculares maiores (infarto fatal, infarto não fatal e acidente vascular encefálico) na população diabética é duas vezes maior em relação à população não-diabética<sup>48</sup>. Como na origem destes eventos está a ruptura ou fissura de uma placa arteriosclerótica e sendo conhecido o papel dos fatores de coagulação e das plaquetas na gênese do trombo, o tratamento antiagregante tem papel importante na melhora de desfechos nessa população. O ácido acetilsalicílico (AAS-aspirina) mostrou-se eficaz na redução da morbimortalidade cardiovascular em pacientes de alto risco, isto é, com eventos prévios, porém com pouco benefício na prevenção primária. Porém, novos estudos e metanálises forneceram as evidências que recomendam o uso de aspirina na dose de 75 a 162 mg/dia em pacientes diabéticos como prevenção primária nas seguintes circunstâncias descritas no quadro abaixo.

**Quadro 57: Uso de aspirina na prevenção primária**

1. DM tipo 1 ou DM tipo 2 com alto risco cardiovascular (>10% em 10 anos), o qual inclui homens e mulheres maiores de 50 anos de idade com pelo menos um fator de risco adicional:
  - História familiar de doença cardiovascular arteriosclerótica
  - Hipertensão arterial
  - Tabagismo
  - Dislipidemia
  - Albuminúria
  - Não têm contraindicações ao uso de aspirina

Para a prevenção secundária, é recomendado o uso de aspirina em pacientes diabéticas com antecedente de evento cardiovascular, nas mesmas doses da prevenção primária.

#### **4.2.6 Avaliação e cuidado do pé diabético na Atenção Básica**

O pé diabético é a principal causa de amputação não traumática de membros inferiores no mundo. Na fisiopatologia do pé diabético encontra-se a neuropatia diabética e a doença arterial periférica, mas também a falta de uma adequada avaliação pelos profissionais de saúde, bem como a educação sobre o problema pelos pacientes contribui para a elevada morbimortalidade desta complicação.

A identificação e tratamento precoces dos indivíduos com pé em risco é capaz de melhorar esses desfechos, principalmente se feita de maneira sistemática e idealmente por equipe multidisciplinar com experiência nessa patologia. Os principais fatores de risco para úlceras e amputações são descritos no quadro 58.

##### **Quadro 58: Fatores de risco para úlceras e amputações no pé diabético**

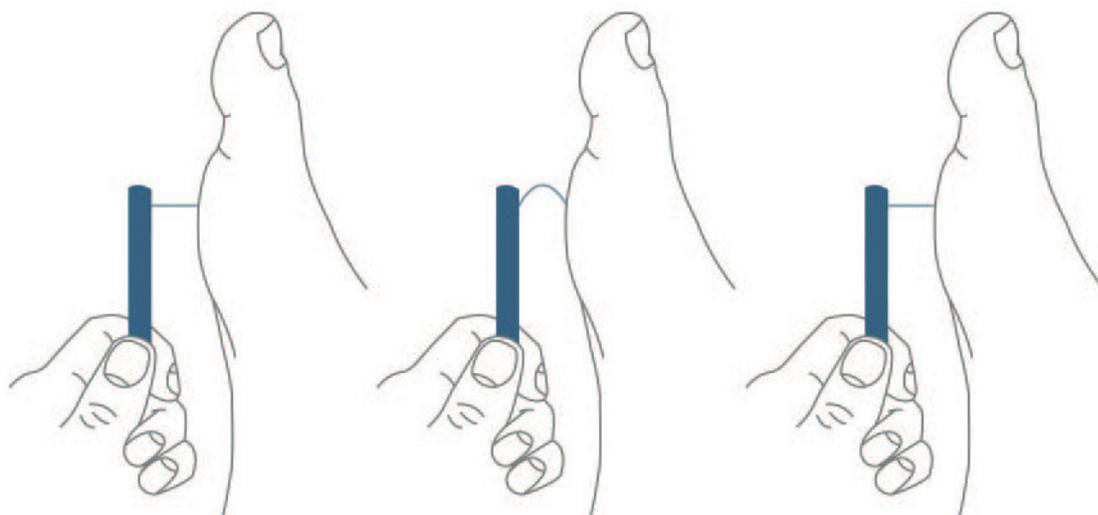
1. História prévia de úlcera ou amputação;
2. Deformidades nos pés (artropatia de Charcot);
3. Neuropatia periférica (sintomas neuropáticos como dor, hiperestésias, parestesias, etc.);
4. Doença arterial periférica (claudicação);
5. Controle glicêmico ruim;
6. Doença renal crônica;
7. Alterações visuais;
8. Tabagismo.

A avaliação anual para o rastreamento do pé diabético é recomendada para identificar pacientes de alto risco. No caso de pacientes que já apresentam essa condição, recomenda-se avaliação em cada atendimento médico ou multiprofissional.

Essa avaliação deve ser feita por profissional de saúde (enfermagem e/ou médico) idealmente com treinamento prévio, e deve incluir a pesquisa dos fatores de risco descritos acima, bem como avaliação neurológica descrita na seção 4.2.2 e no quadro 48.

A figura abaixo descreve a realização do exame de monofilamento de 10 g para avaliação de sensibilidade protetora, mas que não deve ser o único exame para avaliação neurológica de extremidades.

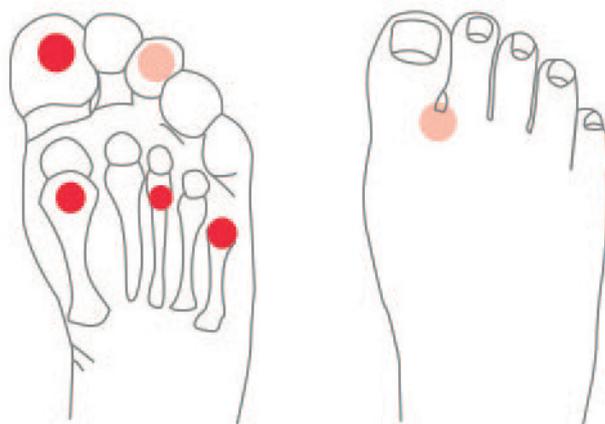
**Figura 9: Exame de monofilamento de 10 g.**



Boulton, A.; Armstrong, D.; Albert, S. et al. Comprehensive Foot Examination and Risk Assessment. Diabetes Care. 2008; 31: 1679-1685.

Aproxime o monofilamento perpendicularmente à pele e aplique uma pressão capaz de uma leve deformação por 1 segundo e solte em seguida.

**Figura 10: Regiões para a realização do exame com monofilamento**



Boulton, A.; Armstrong, D.; Albert, S. et al. Comprehensive Foot Examination and Risk Assessment. Diabetes Care. 2008; 31: 1679-1685.

O teste deve ser realizado nas regiões acima (conforme figura 10) e com o paciente de olhos fechados.

Pacientes com sintomas de claudicação e/ou ausência de pulsos periféricos devem ser encaminhados para avaliação vascular.

Concluindo, os pacientes devem ser estratificados e receber educação em

cuidados com os pés de acordo com seu nível de risco.

**Quadro 59: PONTOS-CHAVE - Pé diabético**

1. Pacientes de alto risco são aqueles com úlceras e/ou amputações prévias e/ou perda de sensibilidade protetora e/ou doença arterial periférica.
2. A principal causa de ulceração é o uso de calçados inadequados.
3. Identificação precoce e tratamento deve ser feito por equipe multidisciplinar treinada para esse fim.



## **5. ANEXOS**



## Anexo A: Guia de consulta rápida para o rastreamento, diagnóstico e tratamento do Diabetes Mellitus na UBS.

### 1. Objetivo

Os quadros abaixo podem ser usados como base de orientação para o tratamento de pessoas com diabetes, servindo como um guia de consulta rápida, que não pretende substituir o julgamento clínico, devendo ser consideradas as necessidades individuais de cada paciente. O público-alvo são os profissionais de saúde da atenção primária (generalistas), que utilizarão essas orientações no diagnóstico da doença, suas complicações, tratamentos e encaminhamentos para especialistas.

### 2. Rastreamento

Grupos de risco para DM tipo 2. Pesquisar DM tipo 2 em todos os pacientes de idade superior a 45 anos ou pacientes com IMC > 25 Kg/m<sup>2</sup> e com fatores de risco abaixo relacionados:

1. Sedentarismo;
2. Parentes de 1º e 2º graus diabéticos;
3. Parto de RN > 4 kg ou evidência de DM gestacional;
4. Hipertensão (PA > 140/90 mmHg) independentemente da idade ou em uso

Categoria	Jejum* (mg/dl)	2 h após 75 g de glicose (TOTG) (mg/dl)	Casual**
Valores normais	Até 99	Até 139	
Glicemia de jejum alterada	≥ 100 a < 126	< 140	
Tolerância a glicose diminuída	< 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes Mellitus	≥ 126 ou	≥ 200	≥ 200 com sintomas clássicos ***

\* Jejum: mínimo de 8 h

\*\* Glicemia casual: realizada a qualquer hora do dia, independente da refeição

\*\*\* Sintomas clássicos: poliúria, polidipsia e perda inexplicável de peso

de anti-hipertensivos;

5. Dislipidemia (HDL < 35 mg/dL; LDL > 130 mg/dL ou triglicérides > 250 mg/dL);

6. Mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP);

7. Outras condições associadas à resistência à insulina (acantose nigricans, obesidade GIII);

8. História de doença cardiovascular;

9. A1c (Hemoglobina glicada)  $\geq$  5,7%, Glicemia de jejum alterada ou tolerância diminuída à glicose em exames prévios.

Critérios de alto risco de desenvolver DMG:

1. Idade > 25anos;

2. Obesidade ou ganho excessivo de peso na gestação atual;

3. História familiar de DM tipo 2 em parentes de 1º grau;

4. História prévia de hiperglicemia/diabetes, gestacional/anormalidades, metabolismo glicose;

5. História prévia de abortamento espontâneo;

6. Crescimento fetal excessivo, polidrâmnio, hipertensão ou pré-eclâmpsia na gestação atual;

7. Parto de RN Grande para Idade Gestacional (> 4 kg);

8. Diagnóstico de Síndrome Ovários Policísticos (SOP);

9. Glicemia jejum > 85 mg/dL em qualquer fase da gestação.

Devido ao maior risco de desenvolvimento de DM tipo 2, as mulheres que apresentarem Diabetes Gestacional deverão ser reavaliadas 6 a 12 semanas pós-parto com TOTG e devem ser acompanhadas com screening anual subsequente para o desenvolvimento de DM ou pré-diabetes.

### **3. Diagnóstico de DM**

#### **3.1 Diagnóstico de DM gestacional**

Todas as gestantes devem ser rastreadas da seguinte forma:

Solicitar a glicemia de jejum na primeira consulta pré-natal para todas as pacientes. Se a glicemia for  $\geq$  92 mg/dl, deve-se repeti-la imediatamente e se continuar  $\geq$  92 mg/dl o diagnóstico de DMG é feito.

Se a glicemia for menor que 92 mg/dl, realizar TOTG entre a 24-28a semana de gravidez.

Teste oral com glicose 75g	Jejum	1 hora	2 horas
Glicemia	≥ 92 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 153 mg/dl

#### 4. Prevenção do DM2

1. Pacientes com pré-diabetes devem ser encaminhados a um programa de Mudança no Estilo de Vida (MEV) com o objetivo de redução do peso de pelo menos 5 a 7 % e no mínimo 150 minutos por semana de atividade física moderada (caminhada);
2. O acompanhamento por equipe multiprofissional mostra evidência de maior sucesso;
3. O tratamento com Metformina para a prevenção do DM tipo 2 deve ser considerado nas pessoas com pré-diabetes ou A1c entre 5,7 a 6,4%, especialmente para aqueles com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, idade < 60 anos e mulheres com DM gestacional prévio;
4. A monitorização para o desenvolvimento de diabetes nesses pacientes com pré-diabetes deve ser feita a cada ano;
5. Atenção especial e tratamento apropriado devem ser dados para outros fatores de risco cardiovascular (tabagismo, hipertensão e dislipidemia).

#### 5. Gerenciamento do diabetes

##### 5.1 Avaliação do controle glicêmico

###### Automonitorização

1. A automonitorização da glicemia deve ser orientada a todos os pacientes em uso de insulino terapia;
2. Antes de iniciar a automonitorização os pacientes devem ser orientados e devem ser rotineiramente avaliados sobre a sua habilidade em realizar o teste;
3. O teste da hemoglobina glicada (A1c) deve ser realizado pelo menos 2 vezes por ano em pacientes com controle glicêmico estável e preferencialmente a cada 3 meses em pacientes descompensados ou naqueles em que houve mudança da terapêutica. Para pacientes individuais a frequência da dosagem de A1c depende do tratamento estipulado, situação clínica e julgamento do médico.

## Metas terapêuticas

### Metas para adultos:

Parâmetro	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
hemoglobina glicada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ao redor de 7% em adultos.</li> <li>• entre 7,5% e 8,5% em idosos, dependendo do estado de saúde.</li> </ul>	As metas devem ser individualizadas de acordo com: <ul style="list-style-type: none"> <li>• duração do diabetes.</li> <li>• idade/expectativa de vida.</li> <li>• comorbidades.</li> <li>• doença cardiovascular.</li> <li>• complicações microvasculares.</li> <li>• hipoglicemia não percebida.</li> </ul>
glicemia de jejum	<100 mg/dL.	<130 mg/dL.
glicemia pré-prandial	<100 mg/dL.	<130 mg/dL.
glicemia pós-prandial	<160 mg/dL.	<180 mg/dL.

### Metas para mulheres na gestação:

pacientes com DMG e pacientes com DM1 e DM2

< ou = a 95 mg/dl em jejum

< ou = a 140 mg/dl na primeira hora

< ou = a 120 mg/dl na segunda hora

### Outros exames laboratoriais

#### 1. Microalbuminúria e relação albumina/creatinina urinária:

No diagnóstico e anualmente nos portadores de Diabetes tipo 2, e após cinco anos de diagnóstico. Anualmente, nos portadores de Diabetes tipo 1. Semestralmente, nos pacientes com microalbuminúria presente em tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina.

2. Taxa de filtração glomerular:

Fazer a estimativa com base nos resultados da bioquímica.

3. Lipídeos sanguíneos:

Logo após o diagnóstico e, após, anualmente, caso sejam normais.

4. Pesquisa de comorbidades:

Creatinina, AST, ALT, GAMA GT, Àcido Úrico – anualmente.

5. Dosagem de TSH e anticorpo anti- Tireoperoxidase deve ser realizada em mulheres com diabetes tipo 1, idealmente, quando estiverem planejando a gestação ou na primeira consulta pré-natal.

**Exame físico e encaminhamentos.**

1. Pressão arterial, Índice de Massa Corpórea:

Em todas as visitas, incluindo avaliação de hipotensão postural.

2. Exame dos pés:

Em todas as visitas através da inspeção visual, exame dos pulsos dos membros inferiores, exame neurológico anual.

3. Exame oftalmológico, incluindo fundoscopia:

Feito por especialista. Imediatamente após o diagnóstico e, depois, anualmente.

4. Depressão:

Investigar sinais físicos e psíquicos ligados à depressão anualmente, sendo recomendada a utilização de escores de depressão e ansiedade. Tratar agressivamente com medicação e encaminhamento para psicólogo/psiquiatra.

5. Exame dentário:

Encaminhar ao menos uma vez ao ano para rastreamento e tratamento de doença periodontal e outras doenças dentárias.

6. Avaliação cardiovascular:

Encaminhamento anual ou quando sintomático (dor precordial, equivalente anginoso, síncope).

**5.2 Tratamento do DM tipo 2****O racional para o tratamento da HIPERGLICEMIA:**

1. Metformina está recomendada como medicamento de primeira linha para tratamento de portadores DM tipo 2 obesos ao diagnóstico, em combinação com mudança do estilo de vida, salvo contraindicação para o seu uso.

2. Se o controle glicêmico não for alcançado com monoterapia, recomenda-se a adição de mais um medicamento de outra classe com ação complementar.

3. Rápida inclusão de fármacos e rápida transição para novos esquemas terapêuticos quando as metas glicêmicas não forem atingidas ou mantidas.

4. Utilização de esquemas de insulino terapia oportuna em pacientes que não atingem as metas glicêmicas estabelecidas.

5. Na presença de diabetes gravemente descompensado, caracterizado por glicemia jejum > 250 mg/dL, glicemia ao acaso > 300 mg/dL, A1c  $\geq$  10 % e sintomas (poliúria, polidipsia, polifagia), o tratamento de escolha é a insulino terapia associada com intervenções para mudança do estilo de vida.

6. A cirurgia bariátrica deve ser considerada para diabéticos tipo 2 adultos com IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> com grandes dificuldades no controle metabólico após mudança de estilo de vida e tratamento farmacológico extenso. Esses pacientes devem ser avisados da necessidade do acompanhamento médico e reposição de vitaminas durante toda a vida.

## **O Tratamento da HIPOGLICEMIA:**

1. O tratamento preferencial da HIPOGLICEMIA é a administração de 15g glicose via oral para o paciente consciente (200 ml de água com 1 colher de sopa de açúcar), embora qualquer forma de carboidrato que contenha glicose (absorção rápida) possa ser usada.

2. Deve-se efetuar o teste de glicemia capilar após 15 minutos do tratamento e se a hipoglicemia persistir, repetir o tratamento.

3. Após a glicemia retornar ao normal, o paciente deve consumir um lanche ou refeição, para evitar a recorrência da hipoglicemia.

4. Pacientes com hipoglicemia assintomática ou vários episódios de hipoglicemia devem ser aconselhados a aumentar as suas metas glicêmicas por pelo menos algumas semanas, para reduzir o risco de novos episódios.

## **A importância da EDUCAÇÃO EM DIABETES:**

1. A educação para a prevenção da hipoglicemia deve ser enfatizada continuamente, devido aos riscos da hipoglicemia ao próprio paciente e outros.

2. A educação em diabetes deve ser ministrada por profissionais de saúde treinados, enfatizando o autocuidado.

3. O paciente diabético deve ser estimulado a ser capaz de tomar as decisões sobre seu tratamento em conjunto com a equipe multiprofissional, tornando-se o centro do modelo de cuidado.

4. A educação deve promover mudanças de comportamento que apoiem consistentemente a aplicação do plano de cuidado prescrito e um estilo de vida saudável.

5. A educação deve ser uma intervenção contínua para adaptar as mudanças no plano de tratamento à realidade do paciente.

## **A importância da ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL**

1. Auxiliar no controle glicêmico, no controle de lípidos, na prevenção de nefropatia e no controle da pressão arterial; manter o peso corpóreo em pacientes com IMC < 25 e redução de 10% do peso corpóreo inicial em pacientes com IMC > 25.

2. O Valor Calórico Total (VCT) do plano alimentar deve ser calculado individualmente (considerando-se o gasto energético e o objetivo de redução ou manutenção do peso) e ser composto de: 50% de carboidratos, 10% de ácidos graxos monoinsaturados, < 7% ácidos graxos saturados, ~10% de ácidos graxos poli-insaturados e 15 – 20% de proteínas e mínimo de 20g de fibras/dia.

3. Pacientes com diabetes tipo 1 em tratamento com múltiplas doses de insulina rápida devem ser orientados a realizar contagem de carboidratos em cada refeição e ajuste da dose de cada tomada, de acordo com a monitorização glicêmica e o conteúdo de carboidrato da refeição.

## 6. Rastreamento de Complicações

### 6.1 Doença renal diabética

1. Um teste anual para microalbuminúria (relação albumina-creatinina urinária) é recomendado para pacientes diabéticos tipo 1 com mais de 5 anos de diagnóstico e em todos os pacientes com DM tipo 2 ao diagnóstico e durante a gestação. Se o teste for positivo, repetir em intervalo de 3 – 6 meses para confirmação.

2. A creatinina sérica deve ser medida pelo menos anualmente para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) em todos adultos com diabetes independente do grau de microalbuminúria. A fórmula de MDRD ou CKD-EPI deve ser usada para estimar a TFG.

3. Para o tratamento da micro e macroalbuminúria, usar IECA ou BRAs exceto na gestação. Quando uma classe não é tolerada, é preciso substituir pela outra.

4. Com o uso de IECA ou BRA é necessário monitorar a creatinina e potássio sérico pelo risco de insuficiência renal aguda e hipercalcemia. A associação de ambos não é recomendada.

5. Otimizar o controle da HAS e dislipidemia.

Recomendações para manejo da Doença Renal em diabéticos	
Clearance Creatinina	Recomendação
Todos os pacientes	Medida anual de creatinina, microalbuminúria, potássio
Cl, Cr, 60-65 ml/min	Avaliar necessidade de ajuste das doses das medicações Monitorar clearance a cada 6 meses Medir eletrólitos, bicarbonato, hemoglobina, cálcio, fósforo e PTH ao menos 1 vez por ano Avaliar deficiência de Vit D Avaliar Densitometria óssea Encaminhar para orientação nutricional
Cl, Cr, 44-30 ml/min	Monitorar clearance a cada 3 meses Medir eletrólitos, bicarbonato, hemoglobina, cálcio, fósforo, PTH, albumina e peso a cada 3 meses Avaliar necessidade de ajuste das doses das medicações
Cl, Cr < 30 ml/min	Encaminhar para nefrologista

## 6.2 Retinopatia diabética

1. Para reduzir o risco ou retardar a progressão da retinopatia, otimizar o controle glicêmico e da pressão arterial.
2. Pacientes com DM tipo 2 devem ser examinados logo após o diagnóstico. Pacientes com diabetes tipo 1 maiores de 10 anos devem ter um exame de retina sob cicloplegia 3 a 5 anos após o diagnóstico.
3. Exames anuais subsequentes devem ser feitos em todos pacientes com DM (tipo 1 ou 2). Se houver retinopatia, são recomendados a realização de exames com maior frequência e o acompanhamento com oftalmologista.
4. A fotografia do fundo de olho de alta qualidade detecta a retinopatia diabética clinicamente significativa.
5. Mulheres diabéticas que planejam engravidar ou estejam grávidas devem ter um exame do fundo de olho e serem advertidas do risco de desenvolvimento e progressão da retinopatia. O exame deve ser feito no 1º trimestre com seguimento rigoroso durante toda a gestação e 1 ano pós-parto.

## 6.3 Neuropatia diabética

1. Todos os pacientes diabéticos devem ter uma avaliação para Polineuropatia Simétrica distal no diagnóstico e anualmente, usando testes clínicos simples (monofilamento, diapasão, pesquisa de sensibilidade térmica, reflexo Aquileu e sensibilidade dolorosa).
2. A Eletroneuromiografia raramente é necessária exceto em situações onde os achados clínicos são atípicos. Raramente são necessários testes especiais e geralmente não mudam o tratamento ou seu resultado.
3. O screening para neuropatia autonômica deve ser feito em pacientes diabéticos tipo 2 na ocasião do diagnóstico e após 5 anos do diagnóstico em pacientes tipo 1; devem ser pesquisados durante toda consulta.
4. Os sintomas de gastroparesia melhoram com alterações na dieta e agentes prócinéticos como metoclopramida e eritromicina.
5. O tratamento da disfunção erétil inclui os inibidores da fosfodiesterase tipo 5, prostaglandinas intrauretral ou corpo cavernoso, ou prótese peniana.
6. São recomendados medicamentos para o alívio de sintomas específicos relacionados à neuropatia periférica ou autonômica, porque melhoram a qualidade de vida do paciente.

## 6.4 Prevenção de pé em risco

1. Fatores de risco para o desenvolvimento de ulcerações ou amputações: amputação prévia, história de úlceras em pés, neuropatia periférica, deformidade dos pés, doença vascular periférica, dificuldade visual, nefropatia diabética (pacientes em diálise), mau controle da glicemia, tabagismo.

2. A inspeção dos pés (pele e alterações musculoesqueléticas) deve ser feita em toda consulta, principalmente naqueles portadores de neuropatia periférica, com palpação dos pulsos periféricos e verificação dos fatores de risco para ulceração/amputação.

3. É essencial a educação do paciente sobre o cuidado com os pés e uso de calçado adequado.

4. Todos pacientes devem ter uma avaliação anual do pé em risco, incluindo o teste de monofilamento, sensibilidade vibratória, térmica e dolorosa, além do reflexo Aquileu.

O quadro abaixo descreve os sinais e sintomas a serem avaliados pelos profissionais de saúde, bem como o autocuidado a ser feito pelos pacientes.

<b>Alterações Neurológicas</b>	<b>Auto cuidado PREVENTIVO</b>	<b>Alterações Vasculares</b>
<p><b>Neuropatia</b> <b>Sintomas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Queimação</li> <li>• Dor</li> <li>• Adormecimento</li> </ul> <p><b>Sinais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pele atrófica</li> <li>• Formação de calos</li> <li>• Unhas distróficas</li> <li>• Deformidades ósseas</li> <li>• Atrofia muscular</li> <li>• Sensibilidade reduzida</li> <li>• Perda de reflexos</li> </ul> <p><b>Avaliação</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monofilamento</li> <li>• Vibração</li> <li>• Reflexos</li> </ul> <p><b>Condutas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicação</li> <li>• Controle da dor</li> <li>• Eliminar pontos de pressão</li> <li>• Encaminhar ao especialista</li> </ul>	<p><b>Exame diário</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pele</li> <li>• Unhas</li> </ul> <p>Utilização de calçado adequado—fechado, solado firme</p> <p>Solicitar a inspeção visual a cada visita à Unidade Básica</p> <p>Verificar deformidades ósseas</p> <p>Cessaçãõ do tabagismo</p> <p>Otimizar/Controlar:</p> <p>Controle glicêmico Pressão arterial Risco cardiovascular</p> <p>O auto-controle deve ser feito por toda a vida e reforçado a cada visita</p>	<p><b>Sintomas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Claudicação intermitente</li> <li>• Dor em repouso</li> </ul> <p><b>Sinais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de pulsos</li> <li>• Palidez à elevação</li> <li>• Perda de pêlos</li> <li>• Pele atrófica</li> <li>• Cianose</li> </ul> <p><b>Avaliação (encaminhar)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ultrassonografia</li> <li>• Angiografia</li> </ul> <p><b>Condutas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicação</li> <li>• Exercícios</li> <li>• Encaminhar ao especialista</li> </ul>
<p><b>Neuropatias e Doença Vascular Periférica</b> Risco elevado para Úlceras plantares, Necrose, Infecção e Amputação Especialistas envolvidos: infectologistas, Médico Clínico, Endocrinologista, Cirurgião Vascular, Cirurgião, Radiologista</p>		

O documento abaixo exemplifica um fluxo de atendimento para avaliação do pé diabético:

Nome: \_\_\_\_\_

Data do nascimento: \_\_\_\_\_ Número do prontuário: \_\_\_\_\_

Exame detalhado: inicialmente e anualmente

**Assinale a presença (+) ou ausência (-)**

	Pedioso	Tibial posterior	Úlcera	Calo/def. óssea	Perda de pêlos/pele atrófica
Direita					
Esquerda					

Indique a presença (+) ou ausência (-) de sensibilidade nas cinco áreas assinaladas, utilizando monofilamento de 10g



Comentários:

Examinador:

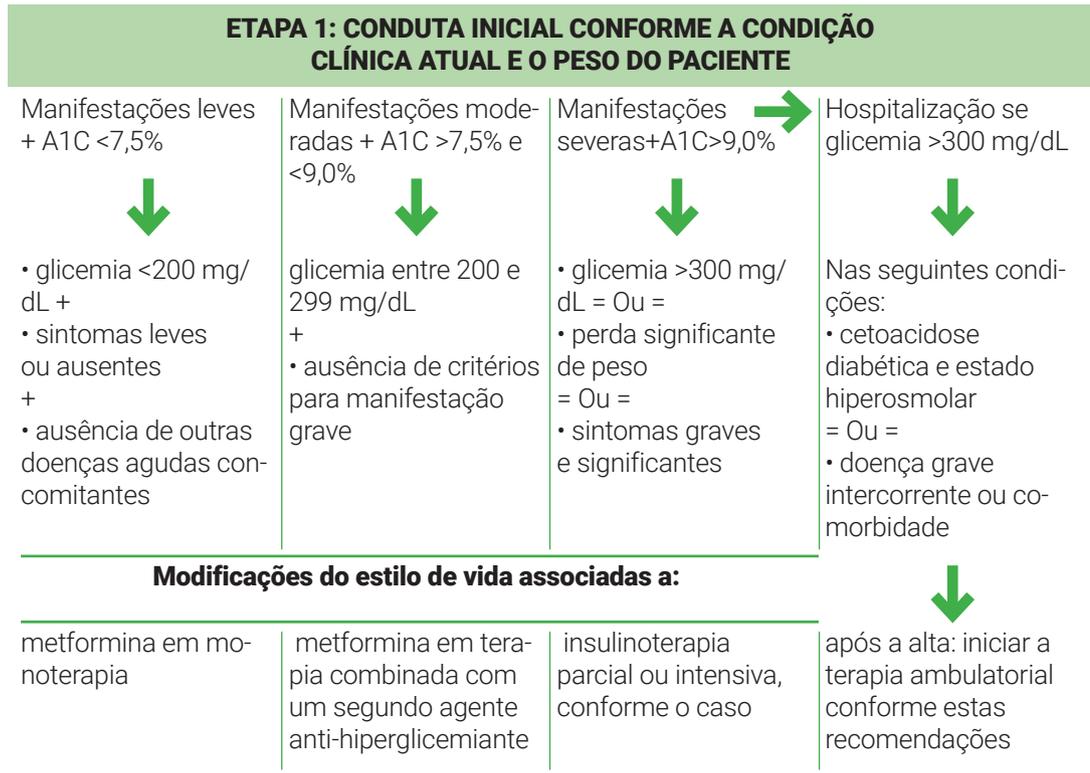
**Inspecção visual somente deve ser feita a cada visita**

Data: \_\_\_\_\_

Norma  Anormal  Especifique: \_\_\_\_\_

Encaminhamento: \_\_\_\_\_

## Anexo B: Algoritmo de tratamento do DM tipo 2 com os Antidiabéticos orais e insulinas disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde



### PRIMEIRO RETORNO APÓS 1 A 3 MESES, DEPENDENDO DAS CONDIÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS DO PACIENTE: INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Ajustar tratamento se metas terapêuticas não forem alcançadas: glicemia de jejum e pré-prandial <100 mg/dL + glicemia pós-prandial de 2 horas <160 mg/dL + redução parcial e proporcional do nível de A1C.

Metformina comprimido de 850 mg, dose máxima 2,0 g/dia.

Iniciar com meio comprimido após a principal refeição e titular até a dose máxima tolerável pelo paciente.

### ETAPA 2: ADICIONAR OU MODIFICAR SEGUNDO AGENTE CONFORME O NÍVEL DE A1C E O PESO DO PACIENTE

Com base nesses parâmetros, adicionar ou modificar o segundo agente anti-hiperglicemiante mais indicado para cada paciente individualmente. As seguintes opções terapêuticas podem ser consideradas:

SULFONILUREIAS = ou = GLINIDAS = ou = PIOGLITAZONA = ou = INIBIDORES DA DPP-IV = ou = AGONISTAS DO RECEPTOR DE GLP-1 = ou = INIBIDORES DO SGLT-2

### SEGUNDO RETORNO APÓS 1 A 3 MESES, DEPENDENDO DAS CONDIÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS DO PACIENTE: INDIVIDUALIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Ajustar tratamento se metas terapêuticas não forem atingidas: glicemia de jejum e pré-prandial <100 mg/dL + glicemia pós-prandial de 2 horas <160 mg/dL + redução parcial e proporcional do nível de A1C.

Lerário AC et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Conduta terapêutica no Diabetes tipo 2

Sulfonilureia = glibenclamida, comprimido 5 mg, dose máxima 15 – 20 mg.

1 comprimido antes das refeições (deve-se evitar à noite, principalmente em idosos).

### ETAPA 3: ADICIONAR UM TERCEIRO AGENTE ANTI-HIPERGLICEMIANTE ORAL OU INJETÁVEL – OU – INICIAR INSULINOTERAPIA INTENSIVA

Adicionar um terceiro agente anti-hiperglicemiante oral ou injetável. Se em um mês não atingir as metas de A1C < 7%, glicemia de jejum e pré-prandial < 100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) < 160 mg/dL, adicionar o 3o agente oral ou iniciar insulinização com insulina basal ou pré-mistura.



Intensificar a insulinização até atingir as metas de A1C < 7%, glicemia de jejum e pré-prandial < 100 mg/dL ou glicemia pós-prandial (2 horas) < 160 mg/dL, associada ou não a inibidores de DPP-IV, análogos de GLP-1 ou inibidores do SGLT-2.

Lerário AC et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Conduta terapêutica no Diabetes tipo 2. Insulina basal = Insulina NPH humana.

## Anexo C: Insulinas

O tratamento intensivo do DM2 inicia-se com associações de drogas orais, passa pela combinação de agentes orais com insulina e, à medida que o déficit de secreção insulínica vai piorando, chega à insulinoterapia intensificada, como a utilizada no DM1.

Quando se introduz insulina no tratamento do DM2, em geral Insulina NPH (*neutral protamine hagedorn*) de ação intermediária ao deitar, a melhor conduta é conservar os hipoglicemiantes orais em vez de simplesmente trocá-los por insulina.

Comparada à monoterapia com insulina, a associação desta com medicação oral melhora o perfil glicêmico, reduz a incidência de hipoglicemias e o ganho de peso, diminui as necessidades de insulina e serve de transição para a insulinoterapia intensificada.

O esquema intensivo utilizado atualmente na administração de insulina é o chamado *basal-bollus*, que imita a secreção fisiológica de insulina nas 24 horas.

O basal pode ser obtido com insulinas de ação intermediária (*NPH*), administradas duas a três vezes ao dia, ou uma ou duas doses diárias dos análogos de insulina basal: glargina e detemir ou degludeca (esta sempre dose única), ou ainda, por meio do sistema de infusão contínua, que utilizam apenas insulinas ultra-rápidas (lispro, aspart ou glulisina).

São conhecidas as indicações de análogos basais, em especial a presença de hipoglicemias graves principalmente noturnas e/ou assintomáticas.<sup>61,62</sup> Não é objetivo desse manual uma discussão aprofundada sobre protocolos de uso dessas opções de tratamento, pois as mesmas até o momento não são aprovadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).<sup>63,64</sup>

Bollus são realizados com insulinas de ação rápida (R), injetadas 30 a 40 mi-

nutos antes das refeições, ou com insulinas ultra-rápidas Lispro, Aspart ou Glulisina imediatamente antes das refeições, por injeção ou por meio de sistema de infusão contínua(SIC).

Canetas e dispositivos de aplicação subcutânea facilitam significativamente a realização dos bolos em relação às seringas, tanto quanto à precisão das doses como quanto ao conforto do paciente.

**Dose total diária de insulina** (esquema para orientação, não exclui o julgamento clínico considerando as necessidades individuais de cada participante) – inclui a dose de basal + dose de bolus utilizada.

Esquema *basal/bolus* (tanto em DM1 quanto em DM2): o fracionamento da dose total diária de insulina é feito de acordo com o tipo de insulina utilizado e a proporção entre basal e bolo. Geralmente o basal compreende 40% a 50% da dose total diária (NPH, degludeca, glargina ou detemir), sendo o restante dividido entre os bolus pré-prandiais.

### Diabetes tipo 1

- fase inicial ao diagnóstico – 0,6 a 0,8 U/kg/dia;
- primeiro ou segundo ano de doença: 1 U/kg/dia;
- puberdade: 1,2 a 1,5 U/kg/dia.
- Atenção especial a proporção da relação basal/bolus, devendo ser idealmente com 40-50% da dose total diária sob a forma de insulina basal.

### Diabetes tipo 2

Inicialmente, insulina ao deitar (supressão da produção hepática noturna de glicose) na dose de 0,15 U/kg, aproximadamente, 10 a 20 unidades.

Por depender do grau de resistência insulínica do paciente, a dose pode variar de 0,5 a 0,6 U/kg/dia, em pacientes magros, com predomínio de déficit secretório, até próximo de 2 U/kg/dia em pacientes com grande resistência insulínica.

Autoaplicação da insulina com seringa

- Passar álcool 70% com um movimento único no local escolhido para aplicação;
- Fazer uma prega subcutânea (**dependendo do tamanho da agulha**) utilizando apenas os dedos polegar e indicador;
- Manter uma pequena distância do ponto de aplicação e inserir a agulha com um movimento rápido;
- Empurrar o êmbolo (ou botão no caso de caneta) para injetar a insulina;
- Contar 5 segundos (seringa) e 10 segundos (canetas) antes de retirar a agulha da pele e, em seguida, soltar a prega subcutânea;
- Descartar a agulha ou a seringa com agulha em local apropriado (DESCARPAK);

- As insulinas na forma de suspensão (NPH humana) devem ser homogeneizadas antes de serem aspiradas para as seringas. Isso é feito com 20 ciclos de suaves movimentos do frasco entre as palmas das mãos, garantindo que as partículas do medicamento sejam misturadas de maneira uniforme garantindo sua eficácia.

### Locais de aplicação:

Adotar a prática de rodízio dos locais de aplicação. Usar a mesma área por muito tempo pode provocar caroços ou depósitos de gordura extra, formando nódulos que podem alterar a forma como a insulina é absorvida, tornando mais difícil o controle glicêmico.

### Armazenamento e transporte de insulinas

- Não exponha ao sol e evite o calor excessivo (como o porta-luvas do carro, por exemplo);
- Não congele a insulina, nem faça seu transporte em contato direto com gelo;
- Em viagens longas, levar a insulina na bagagem de mão, usando um recipiente (bolsa) isotérmico;
- Não usar a insulina com data de validade vencida;
- Não usar a insulina se observar mudança no seu aspecto, cor amarela escuro, granulações e turvação.

INSULINA	TEMPERATURA	VALIDADE
<b>Insulina Lacrada</b> - Frasco - Refil -Caneta descartável	2 a 8°C Manter na parte interna e inferior da geladeira	2 a 3 anos, de acordo com o fabricante, a partir da data de fabricação
<b>Insulina em uso</b> - Frasco -Caneta descartável	2 a 8°C Manter na parte interna e inferior da geladeira ou até 30°C em temperatura ambiente	4 a 6 semanas após a data de abertura e início do uso
<b>Insulina em uso</b> -Caneta recarregável	Até 30°C em temperatura ambiente	4 a 6 semanas após a data de abertura e início do uso

### Anexo D: Imunizações em diabéticos

- Pneumonia, Influenza e H1N1 são infecções comuns e que podem ser prevenidas, com alta morbimortalidade em idosos e portadores de doenças crônicas.
- As vacinas disponíveis são eficazes e seguras e são capazes de reduzir grande parte das complicações dessas doenças.
- Pessoas com diabetes têm risco aumentado da forma bacteriêmica da infecção pneumocócica e tem sido relatado maior risco de infecção nosocomial

que apresenta altas taxas de mortalidade.

- Todos os diabéticos maiores de 6 meses de idade devem ser orientados a realizar a vacinação para influenza anualmente.
- Pacientes diabéticos maiores de 2 anos devem receber a vacina antipneumocócica pelo menos uma vez em suas vidas, e serem revacinados se maiores de 65 anos e tiverem sido vacinados há mais de 5 anos.
- Outras indicações para vacinações antipneumocócica repetidas incluem síndrome nefrótica, doença renal crônica e outros estados de comprometimento da imunidade, como transplantados.

### **Anexo E: Estratificação de risco para pessoas com diabetes (referência e contra-referência)**

Devem ser encaminhados para atendimento e acompanhamento no ambulatório de especialidades para otimizar e intensificar o tratamento, os pacientes diabéticos nas seguintes situações:

- Todos os pacientes com Diabetes mellitus tipo 1
- Todas as pacientes com Diabetes Gestacional fora da meta terapêutica, necessitando uso de insulina (glicemia pré-prandial <95 mg/dL e glicemia pós-prandial (2 horas) > 120 mg/dL \*\*
- Todos os pacientes com DM tipo 2 com HbA1c  $\geq$  9% com sinais e sintomas de catabolismo agudo (perda de peso, polis, astenia, adinamia)\*\*
- Todos os pacientes com DM tipo 2 já com uma dose de insulina basal e HbA1c >7%\*\*
  - Todos os pacientes com DM tipo 2 em uso de esquema de insulina basal/bolus (ao menos uma dose de bolus)
  - Todos os pacientes com diabetes tipo 2 com mais de uma visita/ano à unidade de emergência por hiperglicemia ou hipoglicemia\*\*
  - Pacientes diabéticos tipo 2 com comorbidades associadas\*\*:
    - cirurgia prévia de revascularização miocárdica
    - implante prévio de stent em território coronariano, cervical, renal, abdominal ou de membros inferiores
    - pé diabético (osteopatia de Charcot) com ou sem infecção
    - neuropatia diabética autonômica com sintomas limitantes (hipotensão postural)
    - neuropatia diabética periférica com sintomas limitantes por dor
    - neuropática ou perda de sensibilidade protetora de membros inferiores
- doença arterial periférica limitante por claudicação ou amputação prévia de extremidades (pé em risco) TFG-e < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- retinopatia grave em uso de fotocoagulação\*\*

\*\* esses pacientes, uma vez controlados (HbA1c na meta individualizada), e se com apenas uma dose de insulina basal, poderão retornar para acompanhamento na UBS.

## Anexo F: Plano de ação para a pessoa com Diabetes Mellitus

O plano de ação é uma ferramenta que pode auxiliar a pessoa com DM a entender o seu controle glicêmico e ajuda-la a tornar-se mais participativa em seu tratamento.

Ela se baseia na meta terapêutica fornecido pelo teste de hemoglobina glicada, que deve ser individualizada e discutida entre médico e paciente.

Uma vez estabelecida a meta, os resultados da HbA1c devem ser explicados de maneira clara para o paciente e co-relacionados com cores de alerta e ações corretivas.

O quadro abaixo fornece um modelo de plano de ação e deve ser entregue ao paciente.

### Plano de ação em Diabetes

**Nome:**

**Meta de HbA1c:**

data						
HbA1c						
alerta						



Alerta **VERMELHO**: HbA1c > 9%

- Intensificar rapidamente o controle de diabetes
- Atenção à dieta, atividade física e uso correto de medicamentos. Possibilidade de trocar ou acrescentar medicamentos orais e/ou insulina



Alerta **AMARELO**: HbA1c entre 7,5 e 9%

- Redobre a atenção na sua dieta, tenha cuidado para não esquecer de tomar suas medicações
- Possibilidade de trocar ou acrescentar medicamentos orais e/ou insulina



Alerta **VERDE**: HbA1c entre 7 e 7,5%

- Parabéns, seu diabetes está bem controlado
- Cuide da sua alimentação e atividade física e não pare de tomar seus medicamentos

**Anexo G: Lista de siglas**

ADOs: antidiabéticos orais  
ADA: Associação Americana de Diabetes  
AACE: Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos  
AVE: acidente vascular encefálico  
AMG: automonitorização glicêmica  
BRA: bloqueador do sistema renina-angiotensina  
CAD: cetoacidose diabética  
DM: Diabetes Mellitus  
DM 1: Diabetes mellitus tipo 1  
DM 2: Diabetes mellitus tipo 2  
DMG: Diabetes gestacional  
DVCa: doença cardiovascular arterioesclerótica  
DRD: doença renal diabética  
DP: doença periodontal  
EUA: excreção urinária de albumina  
EHNC: Estado hiperosmolar não cetótico  
GJ: glicemia de jejum  
GPP: glicemia pós prandial  
GJA: glicemia de jejum alterada  
GH: hormônio do crescimento  
GLP-1RA: análogo do receptor do GLP-1  
HbA1c: hemoglobina glicada  
HLPC: cromatografia líquida de alta performance  
HAS: hipertensão arterial sistêmica  
IDPP4: inibidor da DPP-4  
ISLGT2: inibidor do SGLT2  
IECA: inibidor da enzima conversora do angiotensinogênio  
IAM: infarto agudo do miocárdio  
IDF: Federação Internacional de Diabetes  
MEV: mudança de estilo de vida  
NGSP: programa nacional de padronização do teste de HbA1c  
ND: neuropatia diabética  
PND: polineuropatia diabética  
RD: retinopatia diabética  
TOTG: teste oral de tolerância à glicose  
TGD: tolerância à glicose diminuída  
TFGe: taxa de filtração glomerular estimada  
SBD: Sociedade Brasileira de Diabetes

## **Anexo H: Lista de quadros e figuras**

Quadro 1: Classificação etiológica do Diabetes Mellitus

Quadro 2: Critérios diagnósticos para pré-diabetes

Quadro 3a/b: Outros tipos de diabetes mellitus

Quadro 4: Pontos-chave: Classificação do diabetes mellitus

Quadro 5: Fatores de risco para diabetes em adultos

Quadro 6: Fatores de risco para diabetes gestacional

Quadro 7: Fatores de risco para diabetes em crianças e adolescentes

Quadro 8: Valores de glicemia para o diagnóstico de diabetes e seus estágios pré-clínicos

Quadro 9: Critérios para o diagnóstico e rastreamento do diabetes gestacional

Quadro 10: Critérios para o diagnóstico de diabetes gestacional com TOTG

Quadro 11: Pontos-chave: Diagnóstico do diabetes mellitus

Quadro 12: Glicemia média estimada e hemoglobina glicada

Quadro 13: Glicemia média estimada e critérios diagnósticos

Quadro 14: Pontos-chave: Hemoglobina glicada

Quadro 15: Pontos-chave: Prevenção do diabetes mellitus

Quadro 16: Consulta de enfermagem no atendimento de pessoas com diabetes

Quadro 17: Consulta médica no atendimento de pessoas com diabetes

Quadro 18: Recomendações para o controle glicêmico em adultos

Quadro 19: Metas glicêmicas para crianças e adolescentes

Quadro 20: Individualização terapêutica no DM 2

Quadro 21: Condições clínicas que podem interferir no resultado da HbA1c

Quadro 22: Pontos-chave: diabetes tipo1

Quadro 23: Metas para controle no diabetes gestacional

Quadro 24: Pontos-chave: diabetes gestacional

Quadro 25: Antidiabéticos orais disponíveis

Quadro 26: Metformina e função renal

Quadros 27, 28, 29: Algoritmo para tratamento do DM tipo 2

Quadro 30: Farmacocinética das insulinas

Quadros 31 a 35: Algoritmo de insulinização no DM tipo2

Quadro 36: Abordagem centrada no paciente

Quadro 37: Pontos-chave: Diabetes tipo 2

Quadro 38: Sinais e sintomas da hipoglicemia

Quadro 39: Pontos-chave: Complicações agudas

Quadro 40: Valores de albuminúria para o diagnóstico de doença renal diabética

Quadro 41: Estágios da doença renal crônica

Quadro 42: Diagnóstico diferencial da DRD

Quadro 43: Estratégias para o tratamento da DRD

Quadro 44: Pontos-chave: Doença renal diabética

- Quadro 45: Neuropatia diabética: formas de apresentação clínica
- Quadro 46: Sinais e sintomas da neuropatia diabética
- Quadro 47: Sinais e sintomas da neuropatia autonômica
- Quadro 48: Testes de sensibilidade para polineuropatia distal diabética
- Quadro 49: Diagnóstico diferencial da neuropatia diabética
- Quadro 50: Medicações para tratamento da neuropatia diabética
- Quadro 51: Pontos-chave: Neuropatia diabética
- Quadro 52: Pontos-chave: Retinopatia diabética
- Quadro 53: Pontos-chave: Hipertensão arterial sistêmica
- Quadro 54: Critérios para tratamento intensivo da dislipidemia
- Quadro 55: Tratamento intensivo versus moderado para dislipidemia
- Quadro 56: Pontos-chave: Tratamento da dislipidemia em pessoas com diabetes
- Quadro 57: Uso de aspirina na prevenção primária
- Quadro 58: Fatores de risco para ulcerações e amputações no pé diabético
- Quadro 59: Pontos-chave: Pé diabético
- 
- Figura 1 – Valores de Hba1c para diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos
- Figura 2 – Hemoglobina glicada
- Figura 3 – Mecanismo de desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes mellitus
- Figura 4 – Testes para avaliação do controle glicêmico
- Figura 5 – Fisiopatologia do diabetes tipo 2
- Figura 6 – Progressão da doença e reflexos no tratamento
- Figura 7 – Indicações de insulina no diabético tipo 2
- Figura 8 – Perfil de ação de diferentes insulinas
- Figuras 9 e 10 – Teste com monofilamento



## **BIBLIOGRAFIA**



1. Milech et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016.
2. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas 7th edition 2015.
3. Malerbi D, Franco LJ; The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years. *Diabetes Care*. 1992; 15:1509-16.
4. Hart J. Rules of halves: implications of increasing diagnostic and reducing dropout for future workload and prescribing costs in primary care *J Gen Pract* 1992; 42; 116.
5. Scheffel et al. Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes tipo 2 em atendimento ambulatorial *Rev. da Assoc. Med. Bras.*, 2004; 50:2637.
6. Gomes M. et al. Diferenças regionais no cuidado clínico entre pacientes com diabetes tipo 1 no Brasil: Grupo de estudo brasileiro em diabetes tipo 1. *Diabetology and Metab Syndrome* 2012, 4; 44.
7. Mendes et al. Prevalência e correlatos de controle glicêmico inadequado: resultados de uma pesquisa nacional com 6.671 adultos com diabetes no Brasil *Acta Diabetol*, 2010; 47:137-45.
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Acesso em 20/12/2015, [www.datasus.gov](http://www.datasus.gov).
9. American Diabetes Association Economic costs of diabetes in the USA in 2012. *Diabetes Care*.2013;36:1033-46
10. Alberti G; Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. report of a WHO Consultation: WHO, 1999.
11. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In: *Standards of Medical Care in Diabetes 2016*. *Diabetes Care* 2016;39 (Suppl. 1): S13 – S22.
12. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015 – 2016. Classificação etiológica do Diabetes mellitus.
13. Dagogo Jack S. et al. Glucoregulatory physiology in subjects with low-normal, high-normal, or impaired fasting glucose. *J. Clin Endocrinol and Metabolism* 94:2031-36, 2009.
14. De Fronzo R. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus *Diabetes*, v. 58, 2009, 773-95
15. Kim C. et al. Gestacional diabetes and the incidence of type 2 diabetes *Diabetes Care*, 2002; 25, 1862.

16. Wajchenberg BL, Lerario AC, Betti RT. Epidemiologia e Classificação do Diabetes mellitus Tratado de Endocrinologia Clínica 2014.
17. American Diabetes Association. Diagnostic tests in diabetes. Sec. 2. In: Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care 2016;39 (Suppl. 1): S13 – S22
18. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists on the Comprehensive type 2 Diabetes management algorithm 2016 Executive Summary Endocrine Practice 2016 v 22 No. 1 January 84-113.
19. Metzger et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The HAPO Study cooperative research group. N Engl J Med. 2008; 358:1991-2002.
20. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. Diabetes Mellitus gestacional: Diagnóstico, tratamento e acompanhamento.
21. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. Hemoglobina glicada.
22. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329:977 – 86.
23. UK Prospective Diabetes Study Group: intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet. 1998; 352:837 – 53.
24. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 5. In: Standards of Medical Care in Diabetes 2016. Diabetes Care 2016;39 (Suppl. 1): S39 – S46.
25. Nathan DM et al. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. Diabetes Care. 2008; 31:1 – 16.
26. Lerário AC et al. Posicionamento oficial da SBD 02/2015: Conduta terapêutica no Diabetes tipo 2.
27. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009; 32 (7):1327-34.
28. Pimazoni AN et al. Posicionamento oficial da SBD 03/2009: Atualização sobre hemoglobina glicada para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico de diabetes.
29. Zhang X et al. A1c levels and future risk of diabetes: a systematic review Diabetes Care, 2010; 33 (7) :1665 – 73.

30. Tuomilehto J et al for the Finnish Diabetes Prevention Program. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J. Med.* 2001; 344 (18):1343 – 50.
31. Knowler WC et al Diabetes Prevention Program *N Engl J Med.* 2002; 346 (6): 393 – 403.
32. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346 (6): 393 – 403.
33. Perreault L et al Achieving normal glucose regulation prevents diabetes over the long term *Lancet*, 2012; 379 (9833): 2243 – 51.
34. Perreault L et al Regression from pre diabetes to normal glucose regulation in the Diabetes Prevention Program *Diabetes Care*, 2009, 32 (9): 1583 – 8.
35. Jones AG, Hatterley AT The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes *Diabet. Med.* 30, 803 – 817 (2013).
36. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: WorldHealth Organization, 1999.
37. American Diabetes Association. Glycemic targets. Sec. 5. In: Standards of Medical Care in Diabetes 2016. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl. 1): S44.
38. Esposito, K.; Chiodini, et al. Proportion of patients at HbA1c target < 7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14 (3):228 – 233.
- 39 Zinman B, et at. EMPA-REG OUTCOMES Investigators Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes *N Engl J. Med.* 17 September 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
40. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia.* 2007 Jun; 50 (6):1140–7.
41. Niskanen L, Virkamäki A, Hansen JB, Saukkonen T. Fasting plasma glucose variability as a marker of nocturnal hypoglycemia in diabetes: evidence from the PREDICTIVE Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009 Nov; 86 (2):e158.
42. Vora J., Heise T. Variability of glucoselowering effect as a limiting factor in optimizing basal insulin therapy: a review. *Diabetes Obes. Metab.* 2013 Aug; 15 (8):701 – 12.

43. Budnitz et al. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans *N Engl J. Med* 2011; 365:2002 – 12.
44. Foley RN et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999, *J. Am. Soc. Nephrol* 2005; 16:489 – 95.
45. Mogensen CE, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care*. 1995 Apr.; 18 (4): 572 – 81.
46. Camargo JL, Lara GM; Wendland AE, Gross JL; de Azevedo MJ. Agreement of different immunoassays for urinary albumin measurement. *Clin Chem*. 2008 May; 54 (5): 925 – 7.
47. Grossi SG; Skrepcinski FB; DeCaro T; Robertson DC; Ho AW; Dunford RG; Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J. Periodontol* 1997, 68:713 – 9.
48. Sarwar et al. The emerging risk factors collaboration Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies *Lancet* 2010; 375 (9733): 2215–2222.
49. Haffner SM; Lehto S; Rönkä T; Pyörälä K; Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J. Med* (1998)339:229 – 234.
50. Sattar N Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease *Diabetologia* 2013 Apr; 56 (4): 686 – 95.
51. Giorgi D. et al. VI Diretriz Brasileira de Hipertensão *Revista Hipertensão* vol. 13(1) jan.-mar. 2010.
52. McBrien K.; Rabi DM.; Campbell N.; et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172:1296 – 1303.
53. Psaty BM; Weiss NS. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol: A Fresh Interpretation of Old Evidence *JAMA*. 2014; 311(5): 461 – 462.
54. Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT). Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117 – 125.
55. Xavier HT et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose *Arq. Bras. de Cardiol*. Vol. 101, n. 4, Suplemento 1, Outubro 2013.

56. Stone NJ. et al. 2013 ACC/AHA. Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults Circulation 2014; 129: S1 – 45.
57. Bertolucci MS. et al. Posicionamento Oficial da Soc. Bras. de Diabetes 01/2015 Recomendações sobre uso de estatinas em pessoas com diabetes.
58. Brown JB et al Secondary failure to metformin Diabetes Care; 2010; (33) 501 – 506.
59. Lipsika K; Bailey CJ; Inzucchi S.; et al. Use of metformin in the setting of mild to moderate renal insufficiency Diabetes Care 2011; (34): 1431 – 37.
60. Phung OJ.; et al. Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes JAMA. 2010; 303:1410 – 18.
61. Goto A.; et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease:systematic review and meta-analysis with bias analysis BMJ 2013 F 4533.
62. Tschiedel B.; et al. Posicionamento oficial 01/2011 Sociedade Brasileira de Diabetes. Revisão sobre análogos de insulina: indicações e recomendações para a disponibilização pelos serviços públicos de saúde.
63. Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo 1. Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Ministério da Saúde, dezembro 2013.
64. Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo 2. Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Ministério da Saúde, setembro 2014.
65. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. Diabetes Res Clin Pract. 2013(3): p. 341-63.
66. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes N Engl J Med 2016; 375: 311-322

