Tratamento das Pessoas com Diabetes Mellitus na Atenção Básica

3

3.1 Introdução

A programação do atendimento para tratamento e acompanhamento das pessoas com DM na Atenção Básica deverá ser realizada de acordo com as necessidades gerais previstas no cuidado integral e longitudinal do diabetes, incluindo o apoio para mudança de estilo de vida (MEV), o controle metabólico e a prevenção das complicações crônicas.

O tratamento do diabetes mellitus (DM) tipo 2 consiste na adoção de hábitos de vida saudáveis, como uma alimentação equilibrada, prática regular de atividade física, moderação no uso de álcool e abandono do tabagismo, acrescido ou não do tratamento farmacológico. Estes hábitos de vida saudáveis são a base do tratamento do diabetes, e possuem uma importância fundamental no controle glicêmico, além de atuarem no controle de outros fatores de risco para doenças cardiovasculares.

O manejo clínico da insulinização no DM tipo 2, com aporte de múltiplas doses diárias, deve ser prioritariamente realizado na Unidade Básica de Saúde (UBS), mas pode ser realizado em um ambulatório de especialidade em casos específicos, ou com apoio matricial, se for necessário.

A pessoa com DM tipo 1, apesar de geralmente ser acompanhada pela Atenção Especializada, também deve ter seu cuidado garantido na Atenção Básica. É essencial que a equipe conheça essa população e mantenha a comunicação constante com os demais níveis de atenção.

3.2 Controle glicêmico

O controle dos níveis glicêmicos é essencial para o tratamento do DM. Com a realização do controle metabólico o paciente mantém-se assintomático e previne-se das complicações agudas e crônicas, promovendo a qualidade de vida e reduzindo a mortalidade.

O controle glicêmico pode ser monitorado por glicemias de jejum, pré-prandial (antes das refeições), pós-prandial (após as refeições) e pela hemoglobina glicada (HbA1c). As glicemias são utilizadas para orientar o ajuste de dose da medicação empregada, uma vez que apontam os momentos no decorrer do dia em que ocorre falta ou excesso de sua ação. A HbA1c é o parâmetro utilizado para avaliar o controle glicêmico em médio e em longo prazos, pois reflete os níveis glicêmicos dos últimos dois/três meses.

Dois ensaios clínicos randomizados clássicos (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS RESERCH TRIAL GROUP, 1993; HOLMAN et al., 2008) mostraram que o controle glicêmico mais estrito pode prevenir complicações crônicas e mortalidade. Redução dessas complicações pode ser obtida pelo controle glicêmico intensivo (HbA1c ≤ 7,0%) e pelo manejo dos demais fatores de risco cardiovasculares (GAEDE et al., 2008; GAEDE; PEDERSEN, 2005). Em pessoas com DM tipo 1, o controle glicêmico intensivo previne o desenvolvimento e a progressão de complicações micro (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS RESERCH TRIAL GROUP, 1993) **[GRADE B]** e

macrovasculares (NATHAN et al., 2005) **[GRADE C]** em comparação com o tratamento convencional. Em pessoas com DM tipo 2, o controle glicêmico intensivo pode prevenir o desenvolvimento e a progressão de complicações microvasculares (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY, 1998) **[GRADE C]** especialmente se associado ao controle pressórico intensivo (STRATTON et al., 2006). Além disso, o controle glicêmico intensivo pode também reduzir a ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) não fatal (HOLMAN, 2008) **[GRADE B]**.

A meta para o tratamento da hiperglicemia em adultos, atualmente recomendada pela Associação Americana de Diabetes, é alcançar HbA1c <7%. As metas glicêmicas correspondentes são: glicemia de jejum entre 70 – 130 mg/dL e pós-prandial abaixo de 180 mg/dL (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013). Metas mais flexíveis (HbA1c <8%) vêm sendo estabelecidas para certos grupos de pacientes (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013), veja a seguir.

A decisão de qual grau de controle buscar precisa ser pactuado entre equipe e usuário, considerando possíveis benefícios, riscos e disponibilidade dos recursos técnicos necessários. As metas também precisam considerar a idade/expectativa de vida da pessoa, a duração da doença, e as comorbidades. Alvo menos rigoroso (HbA1c entre 7% e 7,9%) pode ser considerado em casos mais complexos, como pessoas com histórico de hipoglicemias frequentes, doença micro ou macrovascular avançada e/ou dificuldade em obter bom controle glicêmico, apesar da associação de diversas medicações antidiabéticas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

Maior flexibilidade é recomendada também para pessoas com diabetes tipo 2 cujo início ocorreu após 60 – 65 anos. Quando for difícil alcançar o controle glicêmico desejado, é bom considerar a potencialidade do controle de outros parâmetros, como peso e pressão arterial, ou fatores de risco, como sedentarismo e alimentação inadequada (DUNCAN, 2013; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

Um estudo de coorte que acompanhou pacientes com DM tipo 2 mostrou que a relação entre níveis de HbA1c e mortalidade (média de cinco anos de acompanhamento) tem a forma de U, ou seja, com uma faixa de menor risco ocorrendo naqueles valores de HbA1c em torno de 7,5% (CURRIE et al., 2010). Modesto benefício e maior risco foi verificado com tratamentos intensivos por aproximadamente cinco anos em pacientes com DM tipo 2 (NNT[1] de 140 para cardiopatia isquêmica, 768 para AVC, 272 para cegueira mono-ocular e 627 para insuficiência renal terminal; NNH[2] de 328 para mortalidade total e 21 para hipoglicemia grave). É possível que seguimentos mais longos obtenham maior benefício (TURNBULL et al., 2009).

As metas de controle glicêmico para crianças e adolescentes com DM tipo 1 também são mais flexíveis, conforme o Quadro 6 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

[1] NNT = Número Necessário para Tratar. Mostra o número de doentes que têm de se tratar com a medicação (ou outra forma de tratamento) em estudo para se evitar um evento definido (desfecho). Leva em consideração o intervalo de tempo em que a terapêutica foi efetuada no estudo correspondente.
[2] NNH = Number Needed to Harm (Número Necessário para Causar Dano). Indica quantas pessoas precisam ser expostas a um fator de risco ao longo de um período de tempo para causar danos. Quanto menor o número necessário para causar danos, pior o fator de risco .

Quadro 6 – Metas de controle glicêmico para crianças e adolescentes com DM tipo 1

Valores por faixa etária	Glicemia pré-prandial (mg/dl)	Glicemia ao deitar/à noite (mg/dl)	HbA1C (%)
Lactentes e pré-escolares (0 a 6 anos)	100 – 180	110 – 200	<8,5%
Escolares (6 a 12 anos)	90 – 180	100 – 180	<8%
Adolescentes e adultos jovens (13 a 19 anos)	90 – 130	90 – 150	<7,5%

Fonte: AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013.

3.2.1 Monitorização da glicemia

É recomendada a monitorização da glicemia capilar três ou mais vezes ao dia a todas as pessoas com DM tipo 1 ou tipo 2 em uso de insulina em doses múltiplas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013) **[Grau de Recomendação B]**. Em pessoas com bom controle pré-prandial, porém com HbA1c elevada, a monitorização da glicemia capilar duas horas após as refeições pode ser útil. Em pessoas com DM tipo 2 em uso de antidiabéticos orais a monitorização da glicemia capilar não é recomendada rotineiramente (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

A HbA1c deve ser medida no início do tratamento e a cada três meses, podendo ser realizada duas vezes ao ano para aqueles com bom controle metabólico. Hemólise, sangramentos, anemia e hemoglobinas variantes podem interferir na sua aferição, devendo ser considerados quando a glicemia capilar e a HbA1c não forem compatíveis (DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE, 2011; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012).

A pesquisa de corpos cetônicos na urina (cetonúria), precisa ser aferida em pessoas com DM tipo 1 se a glicemia for maior do que 300 mg/dl, se houver estresse agudo ou sintomas de hiperglicemia/cetose (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2012). Não há indicação de seu uso no DM tipo 2.

3.3 Tratamento não medicamentoso

Todas as pessoas com DM, independente dos níveis glicêmicos, deverão ser orientados sobre a importância da adoção de medidas para MEV (NATHAN et al., 2009; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2011; MCCULLOCH, 2011a) **[Grau de Recomendação A]** para a efetividade do tratamento. Hábitos de vida saudáveis são a base do tratamento do diabetes, sobre a qual pode ser acrescido – ou não – o tratamento farmacológico. Seus elementos fundamentais são manter uma alimentação adequada e atividade física regular, evitar o fumo e o excesso de álcool e estabelecer metas de controle de peso (GUSSO; LOPES, 2012).

Pessoas com DM precisam ser apoiadas para realizar mudanças em seu estilo de vida e instruídas sobre como fazê-lo. Uma revisão recente mostra que diversos ensaios clínicos sobre programas intensivos para MEV em pessoas com DM tipo 2 que obtiveram melhora em desfechos como glicemia, HbA1C e peso corporal, foram apoiados com estratégias cognitivo-comportamentais (SPAHN et al., 2010). A revisão mostra ainda que a entrevista motivacional, uma estratégia que visa desencadear mudança de comportamento auxiliando a pessoa a explorar e resolver a ambivalência na mudança, aumenta a aderência a recomendações e melhora desfechos como controle glicêmico e perda de peso. É importante também instruir as pessoas sobre sua doença e as formas de enfrentá-la para obter o melhor desfecho possível.

Estratégias cognitivo-comportamentais que promovam mudança de comportamento e aderência às recomendações, bem como programas de educação em saúde que visam à promoção e ao apoio ao autocuidado fazem parte do tratamento do DM e, como tal, a equipe precisa ser instrumentalizada para aplicá-los no seu dia a dia.

Leia mais sobre MEV e estratégias cognitivo comportamentais no *Cadernos de Atenção Básica, nº 35* – Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica, desta Coleção.

3.4 Tratamento medicamentoso

O tratamento do DM tipo 1, além da terapia não farmacológica, exige sempre a administração de insulina, a qual deve ser prescrita em esquema intensivo, de três a quatro doses de insulina/dia, divididas em insulina basal e insulina prandial, cujas doses são ajustadas de acordo com as glicemias capilares, realizadas ao menos três vezes ao dia. Esse esquema reduz a incidência de complicações microvasculares **[GRADE B]** e macrovasculares **[GRADE C]** em comparação com o tratamento convencional de duas doses de insulina/dia (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS RESERCH TRIAL GROUP, 1993). Pela maior complexidade no manejo desses pacientes, eles são, em geral, acompanhados pela atenção especializada (DUNCAN et al., 2013).

O DM tipo 2, que acomete a grande maioria dos indivíduos com diabetes, exige tratamento não farmacológico, em geral complementado com antidiabético oral e, eventualmente, uma ou duas doses de insulina basal, conforme a evolução da doença. Casos que requerem esquemas mais complexos, como aqueles com dose fracionada e com misturas de insulina (duas a quatro injeções ao dia), são em geral acompanhados pela atenção especializada (DUNCAN et al., 2013) e serão apenas brevemente abordados aqui.

3.4.1 Antidiabéticos orais

Os antidiabéticos orais constituem-se a primeira escolha para o tratamento do DM tipo 2 não responsivo a medidas não farmacológicas isoladas, uma vez que promovem, com controle

estrito, redução na incidência de complicações, têm boa aceitação pelos pacientes, simplicidade de prescrição e levam a menor aumento de peso em comparação à insulina (GUSSO; LOPES, 2012).

O Quadro 7 apresenta os hipoglicemiantes orais disponíveis na Relação Nacional de Medicamento (Rename) de 2012.

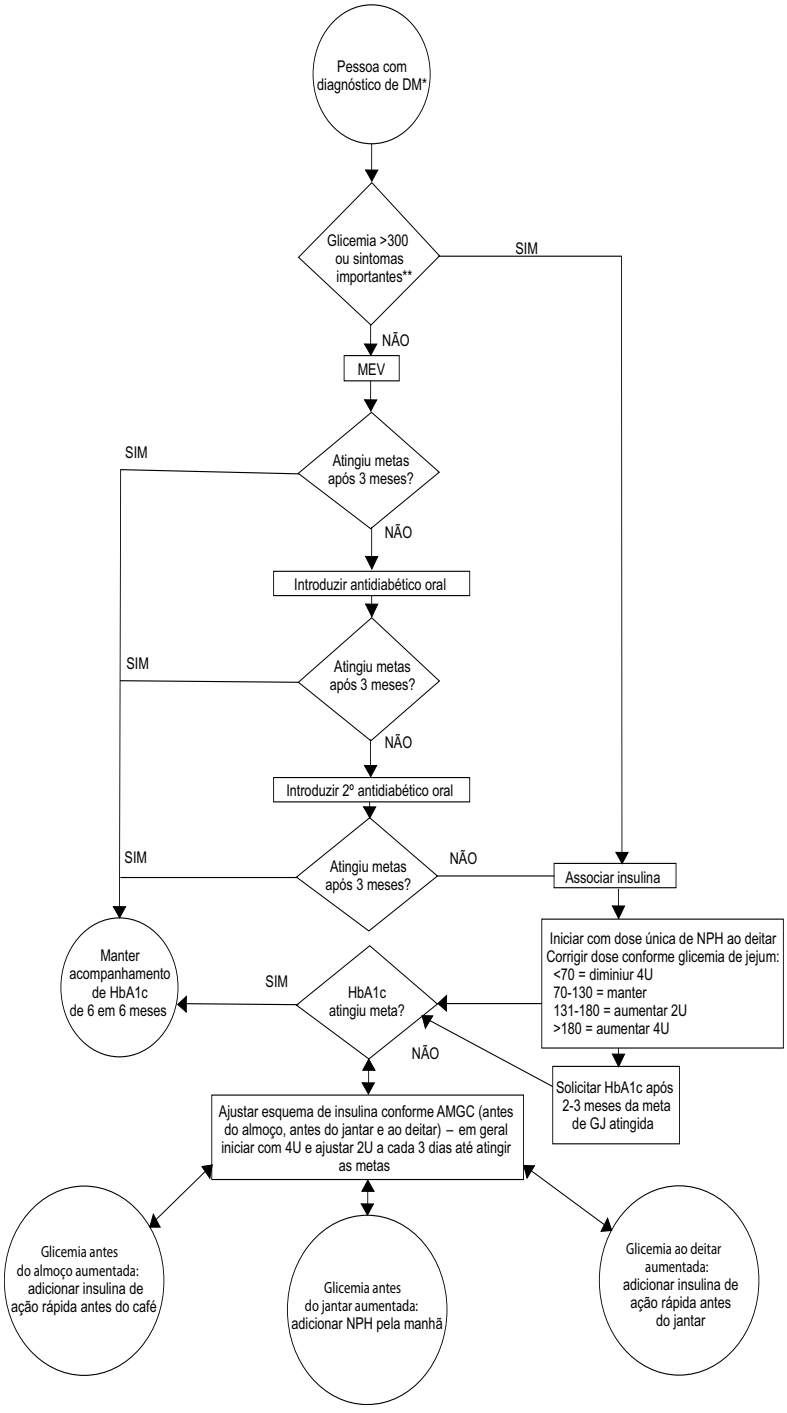
Quadro 7 – Medicamentos de uso oral disponíveis na Rename 2012

Classe farmacológica	Denominação genérica	Concentração	Apresentação	Dose mínima (dose inicial)	Dose máxima (dia)	Tomadas ao dia
Biguanidas	Cloridrato de Metformina	500 mg	Comprimido	500 mg	2.550 mg	3
	Cloridrato de Metformina	850 mg	Comprimido	500 mg	2.550 mg	3
Derivados da ureia, sulfonamidas	Glibenclamida	5 mg	Comprimido	2,5 mg	20 mg	2 – 3
	Gliclazida	30 mg	Comprimido de liberação controlada	30 mg	–	1
	Gliclazida	60mg	Comprimido de liberação controlada	30mg	–	1
	Gliclazida	80 mg	Comprimido	80 mg	320 mg	1 – 2

Fonte: Relação Nacional de Medicamento (Rename) de 2012.

A Figura 2 apresenta uma sugestão de fluxograma de tratamento do DM tipo 2.

Figura 2 – Fluxograma de tratamento do DM tipo 2



Fonte: DAB/SAS/MS.
* Introduzir metformina ao diagnóstico para pessoas com sobrepeso e obesos.
** Quando há o diagnóstico, nessa situação, a insulinoterapia deve ser plena e pode ser temporária.
AMGC – automonitorização da glicemia capilar.

3.4.2 Combinações para o tratamento medicamentoso no DM tipo 2

A escolha do medicamento geralmente segue a sequência apresentada a seguir. No entanto, casos com hiperglicemia severa no diagnóstico (>300 mg/dl) podem se beneficiar de insulina desde o início. Outros fatores que podem nortear a escolha de um medicamento, além do custo, são as preferências pessoais. Ao combinar mais de um fármaco, levar em conta que a efetividade comparativa da adição de um novo hipoglicemiante oral mostra uma redução de 0,9% a 1,1% para cada novo fármaco acrescentado (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

3.4.3 Tratamento farmacológico: 1ª linha

Se a pessoa não alcançar a meta glicêmica em até três meses com as medidas não farmacológicas, o tratamento preferencial é acrescentar a metformina (SAENZ et al., 2005) no plano terapêutico. A introdução mais precoce pode ser considerada em alguns pacientes que não respondem ao tratamento, com ou sem excesso de peso (SAENZ et al., 2005). A escolha desta medicação como primeira opção terapêutica deve-se ao seu perfil de segurança em longo prazo, efeito neutro e até mesmo de redução do peso, ausência de hipoglicemias e sua capacidade de reduzir eventos macrovasculares. A metformina pode reduzir a incidência de infarto agudo do miocárdio em 36% e mortalidade em 32% **[GRADE B]** (SAENZ et al., 2005; HOLMAN et al., 2008; DUNCAN, 2013).

A metformina aumenta a captação da glicose e sua utilização na musculatura esquelética, reduzindo a resistência à insulina, e diminuindo a produção hepática de glicose (RANG et al., 2003). Além de reduzir o nível da glicemia, com uma redução média de 1,5% em média na Hb1Ac, a metformina também diminui os triglicerídeos, provoca pequena diminuição do LDL e aumento muito modesto no HDL (MCCULLOCH, 2011b). Revisão sistemática da Cochrane, envolvendo 29 ensaios clínicos com mais de 5 mil pacientes, comparando a metformina com outros antidiabéticos, insulina, dieta ou placebo, mostrou diminuição da mortalidade por todas as causas e de infarto do miocárdio em pessoas com obesidade ou com sobrepeso (SAENZ et al., 2005) **[Grau de recomendação B]**.

Recomenda-se iniciar metformina em doses baixas (500 mg ou 1/2 comprimido de 850 mg), única ou duas vezes ao dia, durante ou após as refeições (café da manhã e/ou jantar) para prevenir sintomas gastrointestinais. Após cinco a sete dias, caso não surjam efeitos adversos, a dose poderá ser aumentada para 850 mg a 1.000 mg ao dia. Na presença de efeitos gastrointestinais, a dose poderá ser diminuída e, em outro momento, uma nova tentativa de aumentá-la poderá ser feita. A dose efetiva é geralmente 850 mg, duas vezes ao dia, com modesto aumento da efetividade acima de 2,5 g ao dia.

As contraindicaçãoes para o uso de metformina têm se reduzido com a maior experiência de uso, mas mantém-se a contraindicação em pacientes com insuficiência renal (filtração glomerular <30 ml/min/1,73m2) (DUNCAN et al., 2013).

No processo de acompanhamento, solicita-se glicemia de jejum e Hb1AC após três meses de tratamento. Não existe consenso que defina a frequência ideal de utilização da glicemia capilar para o acompanhamento dos níveis glicêmicos de pessoas com DM tipo 2 que utilizam antidiabéticos orais.

3.4.4 Tratamento farmacológico: 2ª linha

A associação de um segundo fármaco ocorre com a maioria das pessoas com DM tipo 2, em virtude do caráter progressivo da doença (NATHAN, 2009). Cerca de metade das pessoas que atingiram o controle glicêmico com monoterapia requerem a associação de outra medicação dois anos depois. Em nove anos, 75% necessitam utilizar mais de uma medicação para o controle glicêmico (POLONSKY et al., 2011). Combinando-se dois agentes antidiabéticos orais com mecanismos de ação diferentes obtém-se uma queda adicional na glicemia, com melhora do quadro metabólico confirmado pela dosagem de HbA1C. O acréscimo do segundo fármaco também pode ser feito precocemente, de quatro a oito semanas após o primeiro ter sido iniciado (metformina) e não se ter obtido uma resposta satisfatória.

Se as metas de controle não forem alcançadas após três a seis meses de uso de metformina, pode-se associar uma sulfonilureia **[GRADE B]**. As sulfonilureias também podem ser utilizadas como primeira escolha quando há perda de peso e teores glicêmicos mais elevados, indicando secreção insuficiente de insulina (BRASIL, 2010). A prescrição da sulfonilureia como segunda medicação baseia-se na longa experiência com seu uso **[GRADE D]**.

As sulfonilureias exercem sua principal função sobre as células beta, estimulando a secreção de insulina e reduzindo o nível plasmático de glicose (RANG et al., 2003) e a HbA1C entre 1% e 2%. A glibenclamida e a glicazida são as sulfonilureias disponíveis no SUS. A glibenclamida e a glicazida possuem eficácia, toxicidade e farmacocinética similares, sendo praticamente intercambiáveis (BRASIL, 2010).

Seus maiores efeitos adversos são hipoglicemia (NATHAN, 2009) e ganho de peso (PHUNG et al., 2010). Embora associadas a esses efeitos adversos, são medicações bem toleradas e, em geral, de baixo custo. São contraindicadas em pacientes com insuficiência renal (com exceção da glicazida, que pode ser utilizada quando a perda da função renal é leve) e insuficiência hepática.

Antes de iniciar uma sulfonilureia, a pessoa deve ser instruída sobre os sintomas e o manejo da hipoglicemia. As orientações sobre sintomas e manejo da hipoglicemia está descrita no Capítulo 4 deste Caderno.

3.4.5 Tratamento farmacológico: 3ª linha

Se o controle metabólico não for alcançado após o uso de metformina em associação com uma sulfonilureia por três a seis meses, deve ser considerada uma terceira medicação. A insulina também é considerada quando os níveis de glicose plasmática estiverem maiores de 300 mg/dL, na primeira avaliação ou no momento do diagnóstico, principalmente se acompanhado de perda de peso, cetonúria e cetonemia (GUSSO; LOPES, 2012).

As classes de medicamentos que podem ser utilizadas nesta etapa são insulinas de ação intermediária ou longa. Como todas as classes têm eficácia semelhante (redução média de 1% na HbA1c), recomenda-se o uso de insulina intermediária devido à longa experiência com seu uso e ao menor custo.

Como já foi falado anteriormente, a insulina influencia o metabolismo da glicose na maioria dos tecidos (RANG et al., 2003). As insulinas disponíveis no SUS são as de ação rápida (regular) e as de ação intermediária (Neutral Protamine Hagedorn – NPH) (Tabela 4). A insulina regular está indicada em casos de emergência, como a cetoacidose, gravidez e trabalho de parto, em combinação com insulinas de ação média ou prolongada, ou em tratamento tipo *bolus* antes das refeições. A insulina NPH, também chamada de isófana ou de ação intermediária, sendo, portanto, de pH neutro e acrescida de protamina para modificar o tempo de ação, é utilizada em tratamento de manutenção para o controle glicêmico basal.

Tabela 4 – Insulinas disponíveis no SUS

Insulinas					
	Início	Pico	Duração	Posologia	Aspecto
Ação rápida					
Regular	30 – 60min	2 – 3h	8 – 10h	30 minutos antes das refeições 1– 3x/dia	cristalino
Ação Intermediária					
NPH	2 – 4h	4 – 10h	12 – 18h	recomendar dose noturna às 22h	turvo
Todas as insulinas disponíveis no Brasil têm concentração de 100 unidades/ml.					

Fonte: BRASIL, 2010.

As insulinas reduzem a HbA1c em até 3,0% (GROSS et al., 2010), sendo as hipoglicemias o principal limitante (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY, 1998). O uso de insulina no estudo UKPDS reduziu eventos microvasculares (UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY, 1998) **[GRADE B]** e macrovasculares **[GRADE C]** (HOLMAN, 2008). Seu uso pode estar associado a ganho de peso, hipoglicemia e lipodistrofia. No entanto, a prevenção das hipoglicemias é realizada com a adequação da dose de insulina à dieta e ao exercício e seu fracionamento sempre que atingir 40 U/dia.

A via de administração usual da insulina é a via subcutânea, mas a insulina regular também pode ser aplicada por vias intravenosa e intramuscular, em situações que requerem um efeito clínico imediato.

A aplicação subcutânea pode ser realizada nos braços, abdômen, coxas e nádegas. A velocidade de absorção varia conforme o local de aplicação, sendo mais rápida no abdômen, intermediária nos braços e mais lenta nas coxas e nádegas.

Para correção das hiperglicemias de jejum ou pré-prandial, escolhe-se uma insulina basal (intermediária ou lenta), enquanto que, para tratamento da hiperglicemia associada à refeição, seleciona-se uma insulina de curta ação ou rápida.

A introdução da insulina NPH em dose única, antes de deitar, associada a antidiabéticos orais costuma ser bem recebida pelos usuários, tem o benefício de requerer menores doses de insulina e reduz o risco de hipoglicemia. A dose inicial costuma ser de 10U de insulina NPH, ou 0,2U/kg para as pessoas obesas, podendo ser reajustada em 2U a 4U, conforme média de três glicemias capilares de jejum consecutivas, até atingir meta glicêmica (GUSSO; LOPES, 2012), conforme fluxograma.

O uso da insulina NPH antes de dormir diminui a hiperglicemia noturna e em jejum. No caso de necessidade do uso da insulina regular, útil no tratamento da hiperglicemia pós-prandial, a administração deve ocorrer 30 minutos antes da refeição (MCCULLOCH, 2011c). A pessoa em uso de insulina deve ser instruída sobre a detecção e o manejo da hipoglicemia, conforme Capítulo 4 deste Caderno. Na ocorrência de hipoglicemia, é recomendado reduzir a dose em 4U ou 10% da dose (NATHAN et al., 2009).

As orientações para o armazenamento, transporte, preparação e aplicação da insulina estão destacados no Apêndice B.

A metformina pode ser mantida após o início do uso de insulina (NATHAN et al., 2009). As sulfonilureias também podem ser mantidas por resultarem em necessidade de doses menores de insulina (LANDSTEDT-HALLIN et al., 2009; NYBÄCK-NAKEL et al., 2007). As pessoas com DM tipo 2 não obesas, bem como aqueles mais jovens, podem ter indicação de iniciar insulinoterapia mais precocemente.

A Portaria nº 1.555/2013, que aprova as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, garante o acesso à insulina regular e NPH, bem como aos insumos necessários para a monitorização da glicemia e aplicação da insulina (tira reagente, lanceta e seringa com agulha acoplada).

Os efeitos adversos e as interações medicamentosas relevantes decorrentes do uso de hipoglicemiantes orais e insulinas estão descritos nos quadros 8 e 9.

Quadro 8 – Principais efeitos adversos dos hipoglicemiantes orais e insulinas

Denominação genérica	Efeitos adversos
Cloridrato de Metformina	Hipotensão postural, hipertensão de rebote na retirada, sedação, distúrbio do sono, cefaleia, vertigens e tonturas, depressão, sinais e sintomas psicóticos, diminuição da libido, xerostomia, hepatotoxicidade, anemia hemolítica, febre.
Glibenclamida	Hipoglicemia, particularmente em idosos, distúrbios gastrintestinais, cefaleia, reações cutâneas, distúrbios hepáticos, alterações hematológicas, aumento de peso. Hipersensibilidade pode ocorrer nas seis primeiras semanas de tratamento.
Gliclazida	Hipoglicemia, particularmente em idosos, distúrbios gastrintestinais, reações cutâneas, distúrbios hepáticos.
Insulinas (NPH e regular)	Hipoglicemia, aumento de peso, edema, hipersensibilidade cutânea, reação no local de aplicação.

Fonte: BRASIL, 2010.

Quadro 9 – Principais interações medicamentosas de fármacos hipoglicemiantes e insulinas que estão contidos na Rename 2012

Denominação genérica	Interações medicamentosas
Cloridrato de Metformina	• **Bloqueadores beta-adrenérgicos:** podem alterar o metabolismo glicêmico causando hiperglicemia, hipoglicemia e hipertensão. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente. Bloqueadores cardioprevalentes oferecem menor risco de distúrbios glicêmicos e de mascaramento dos sintomas de hipoglicemia.
	• **Cefalexina e cimetidina**: podem elevar as concentrações plasmáticas de metformina pela inibição de sua excreção tubular. Monitorar o surgimento de efeitos adversos associados ao cloridrato de metformina e avaliar redução da dose.
	• **Ciprofloxacino, outras fluoroquinolonas**: alteração do metabolismo da glicose, com hipoglicemia ou hiperglicemia. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente. Avaliar redução da dose de cloridrato de metformina.
	• **Contrastes radiológicos iodados**: risco de acidose lática e falência renal aguda. O uso simultâneo é contraindicado. Interromper tratamento se houver necessidade de exames radiológicos com administração intravenosa de contrastes radiológicos iodados; restabelecer tratamento após normalização da função renal.
	• **Enalapril**: pode causar acidose lática e hiperpotassemia. Evitar uso simultâneo em pacientes com insuficiência renal.
	• **Glucomanano**: risco de redução da absorção do cloridrato de metformina. Administrar os medicamentos em diferentes períodos do dia.
	• **Inibidores de monoamina oxidase (Imao)**: podem estimular secreção de insulina provocando hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigens. Monitorar glicose sanguínea quando um Imao for adicionado ou retirado da terapia. Avaliar redução da dose de cloridrato de metformina.
	• **Plantas como Psyllium** (nome utilizado em inglês para designar algumas espécies do gênero Plantago; no Brasil, espécies deste gênero são conhecidas como tansagem), **melão-de-são-caetano** (*Momordica charantia*), **erva-de-são-joão** (*Hypericum perforatum*), **feno-grego** (*Trigonella foenum graecum*) ou **produtos derivados**: podem aumentar o risco de hipoglicemia. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente.
	• Topiramato: pode alterar a biotransformação de ambos os fármacos. Monitorar glicose sanguínea quando o topiramato for adicionado ou retirado da terapia. Avaliar redução da dose de cloridrato de metformina.
Glibenclamida	• **Ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteroides (Aine):** pode haver aumento no risco de hipoglicemia. Intensificar o controle da glicemia durante o uso concomitante com Aine, pois pode ser necessário reduzir a dose do hipoglicemiante quando um anti-inflamatório for adicionado ao esquema do paciente. Monitorar também ao descontinuar o uso do anti-inflamatório.
	• **Álcool**: o uso de etanol com hipoglicemiantes orais pode provocar hipoglicemia e reação semelhante à do dissulfiram. Pacientes devem ser orientados a não ingerirem bebidas alcoólicas.
	• **Bloqueadores beta-adrenérgicos**: podem alterar o metabolismo glicêmico causando hiperglicemia, hipoglicemia e hipertensão. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente. Bloqueadores cardiosseletivos tendem a causar menos distúrbios glicêmicos e menor risco de mascarar sintomas de hipoglicemia.
	• **Bosentana**: pode elevar a concentração de enzimas hepáticas. O uso concomitante com glibenclamida é contraindicado, devendo ser avaliada a utilização de outro hipoglicemiante oral.
	• **Ciclosporina**: pode aumentar a toxicidade do imunossupressor, causando disfunção renal, colestase e parestesia. Avaliar ajuste da dose de ciclosporina.
	• **Claritromicina**: pode haver aumento das concentrações da glibenclamida, com aumento do risco de hipoglicemia. Cautela se for administrada claritromicina a paciente usuário de glibenclamida. Considerar monitoria adicional da glicose e educar o paciente para reconhecer sinais e sintomas de hipoglicemia.

continua

Denominação genérica	Interações medicamentosas
Gliclazida	• **Disopiramida**: o uso em associação pode levar à hipoglicemia. É recomendada cautela em caso de uso concomitante. Fluoroquinolonas como o ciprofloxacino podem alterar o metabolismo glicêmico, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Quando for necessária a terapia concomitante com glibenclamida, monitorar a glicose sanguínea; a alteração da dose do hipoglicemiante pode ser necessária.
	• **Glucomanano**: pode diminuir a absorção da glibenclamida. É recomendada a administração dos medicamentos em diferentes períodos do dia.
	• **Inibidores de monoamina oxidase (Imao)**: podem estimular a secreção de insulina causando hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigens. Monitorar glicose sanguínea quando um Imao for adicionado ou retirado da terapia. Avaliar redução da dose de glibenclamida.
	• **Genfibrozila, sulfametoxazol, voriconazol**: podem inibir o metabolismo hepático de glibenclamida, causando hipoglicemia. Monitorar glicose sanguínea e avaliar redução da dose do hipoglicemiante durante o tratamento conjunto.
	• **Plantas como Psyllium** (nome utilizado em inglês para designar algumas espécies do gênero Plantago; no Brasil, espécies deste gênero são conhecidas como tansagem), **melão-de-são-caetano** (*Momordica charantia*), **erva-de-são-joão** (*Hypericum perforatum*) e **feno-grego** (*Trigonella foenum graecum*) ou **fitoterápicos derivados destas espécies**: podem aumentar o risco de hipoglicemia. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente.
	• **Rifapentina e rifampicina**: podem provocar redução do efeito hipoglicemiante por indução do metabolismo hepático. Monitorar glicose sanguínea e avaliar ajuste da dose de glibenclamida durante o tratamento associado.
	• **Varfarina**: o uso concomitante pode potencializar o efeito do anticoagulante, aumentando o risco de hemorragias. Monitorar o tempo de protrombina e avaliar ajuste da dose de varfarina.
	• **Anti-inflamatórios não esteroides (Aine)**: inibem o metabolismo hepático de gliclazida, com aumento do efeito hipoglicemiante. Monitorar glicose sanguínea e avaliar redução da dose de gliclazida durante o tratamento com um Aine.
	• **Bloqueadores beta-adrenérgicos**: podem allterar o metabolismo glicêmico causando hiperglicemia, hipoglicemia e hipertensão. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente. Bloqueadores cardioprevalentes tendem a causar menos distúrbios glicêmicos e o risco de mascarar sintomas hipoglicêmicos, como tremor, é reduzido.
	• **Ciprofloxacino e demais fluoroquinolonas**: podem alterar o metabolismo glicêmico, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente e avaliar redução da dose de gliclazida.
	• **Inibidores de monoamina oxidase (Imao)**: estimulam a secreção de insulina, causando hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigens. Monitorar níveis sanguíneos de glicose quando um Imao for adicionado ou retirado da terapia e avaliar redução da dose de gliclazida.
	• **Rifampicina**: induz o metabolismo hepático de gliclazida, com redução do efeito hipoglicemiante. Monitorar glicose sanguínea e avaliar ajuste da dose de gliclazida durante o tratamento com rifampicina.
	• **Álcool**: pode provocar hipoglicemia e efeito semelhante ao do dissulfiram. Recomendar a redução do consumo de álcool, sempre acompanhado de alimentos, a fim de amenizar o efeito hipoglicemiante do álcool.
Insulina humana NPH e insulina humana regular	• **Bloqueadores beta-adrenérgicos**: podem alterar o metabolismo glicêmico, prolongar e mascarar sinais e sintomas de hipoglicemia. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente. Bloqueadores cardiosseletivos tendem a causar menos distúrbios glicêmicos, com menor risco de mascarar sintomas de hipoglicemia.
	• **Ciprofloxacino e outras fluoroquinolonas**: podem alterar o metabolismo glicêmico, causando hipoglicemia ou hiperglicemia. Se a associação for necessária, monitorar concentrações sanguíneas de glicose periodicamente. Avaliar redução da dose de insulina.
	• **Erva-de-são-joão** (*Hypericum perforatum*), **feno-grego** (*Trigonella foenum graecum*), **tansagem** (espécies do gênero Plantago, designadas genericamente em inglês pelo nome Psyllium), **melão-de-são-caetano** (*Momordica charantia*) e **goma guar**: podem aumentar o risco de hipoglicemia. Se a associação for necessária, monitorar glicose sanguínea periodicamente.
	• **Inibidores de monoamina oxidase (Imao)**: podem estimular a secreção de insulina causando hipoglicemia, depressão do sistema nervoso central e vertigens. Monitorar glicose sanguínea quando um Imao for adicionado ou retirado da terapia e avaliar redução da dose de insulina.

Fonte: Gusso; Lopes, 2012.

3.4.6 Considerações sobre os riscos de diabetes associados com o uso de medicamentos

Pessoas em alto risco de DM tipo 2 podem apresentar hipertensão e/ou alto risco cardiovascular e, como tal, utilizam medicamentos que podem aumentar o risco de desenvolver a doença. Os betabloqueadores e os diuréticos tiazídicos aumentam o risco de diabetes quando comparados a outros anti-hipertensivos não diuréticos **[GRADE B]** (MESSERLI; BANGALORE; JULIUS, 2008).

Leia mais sobre o tratamento da HAS em pessoas com alto risco de diabetes em *Cadernos de Atenção Básica, nº 37* – Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica – Hipertensão Arterial Sistêmica, desta Coleção.

3.5 Acompanhamento

As orientações para o acompanhamento da pessoa com DM estão descritas ao longo deste Capítulo. No entanto, vale lembrar que depois de definido o tratamento medicamentoso, é importante que a pessoa com DM mantenha o acompanhamento pela equipe multidisciplinar para avaliar a evolução da doença e a adesão às orientações, de acordo com uma estratificação de risco.

O Quadro 10 traz uma sugestão de estratificação de risco para a pessoa com DM de acordo com o controle metabólico.

Quadro 10 – Estratificação de risco para a pessoa com DM

Risco	Critério
Baixo	Pessoa com glicemia de jejum alterada e intolerância à sobrecarga de glicose
Médio	Pessoa com DM diagnosticado e: Controle metabólico (HbA1c <7,5) e pressórico adequados Sem internações por complicações agudas nos últimos 12 meses Sem complicações crônicas (micro ou macroangiopatia)
Alto	Pessoa com DM diagnosticado e: Controle metabólico (7,5 < HbA1c <9) ou pressórico inadequado, com internações por complicações agudas nos últimos 12 meses e/ou complicações crônicas (incluindo pé diabético de risco avançado)
Muito alto	Pessoa com DM diagnosticado e: Controle metabólico (7,5 < HbA1c < 9) ou pressórico inadequado com internações por complicações agudas nos últimos 12 meses e/ou complicações crônicas (incluindo pé diabético de risco avançado)

continua

conclusão

Risco	Critério
Gestão de caso	Pessoa com DM diagnosticado e: Mau controle metabólico (HbA1c >9) ou pressórico apesar de múltiplos esforços prévios Múltiplas internações por complicações agudas nos últimos 12 meses Síndrome arterial aguda há menos de 12 meses – AVC, acidente isquêmico transitório (AIT), IAM, angina instável, doença arterial periférica (DAP) com intervenção cirúrgica Complicações crônicas severas – doença renal estágios 4 e 5, pé diabético de risco alto, ulcerado ou com necrose ou com infecção. Comorbidades severas (câncer, doença neurológica degenerativa, doenças metabólicas entre outras) Risco social – idoso dependente em instituição de longa permanência; pessoas com baixo grau de autonomia, incapacidade de autocuidado, dependência e ausência de rede de apoio familiar ou social

Fonte: DAB/SAS/MS.

O número de consultas e de atendimento para usuário com DM tipo 2 deve considerar a estratificação de risco apresentada acima. No entanto, a equipe deve estar ciente de que a programação do cuidado não deve ser rígida e se limitar ao critério de controle metabólico ou ao critério de presença de uma doença específica. É importante considerar também os determinantes sociais de Saúde, os princípios da Atenção Básica descritos na Política Nacional de Atenção Básica, as necessidades individuais, bem como as intercorrências clínicas.

3.6 Um olhar por ciclo de vida

As observações referentes a crianças, a adolescentes e a idosos foram descritas ao longo deste capítulo.

3.6.1 Diabetes e gravidez

A mulher com DM tipo 1 ou 2 deve ser encorajada a obter o melhor controle metabólico possível antes da concepção (HbA1C <7%). Deve ser dosada a creatinina para estimar a filtração glomerular e a microalbuminúria. Além disso, deve ser feita uma avaliação oftalmológica.

Quanto aos fármacos utilizados, é necessário suspender as estatinas, caso esteja fazendo uso destas medicações, que estão contraindicadas em mulheres com probabilidade razoável de engravidar. Embora com menos estudos, os antidiabéticos orais, os inibidores da ECA e os bloqueadores dos receptores da angiotensina também podem ter a sua suspensão avaliada.

Para mais detalhes referentes a HAS na gestação, ver *Cadernos de Atenção Básica, nº 32* – Atenção ao pré-natal de baixo risco em:

<http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/geral/caderno_atencao_pre_natal_baixo_risco.pdf>.

Referências

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes – 2011. D**iabetes Care**, Alexandria, v. 34, Suppl. 1, p. S11–61, 2011.

_____. Standards of medical care in diabetes – 2012. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 35, Suppl. 1, p. S11–63, 2012.

_____. Standards of medical care in diabetes – 2013. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 36, Suppl. 1, p. S11–66, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010**: Rename 2010. 2. ed. Brasília, 2010.

CURRIE, C. J. et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. **The Lancet**, London, v. 375, n. 9713, p. 481–489, 2010.

DUNCAN, B. B. et al. **Medicina Ambulatorial, Condudas de Atenção Primária Baseadas em Evidências**. 4. ed. Porto Alegre: ArtMed, 2013

GAEDE, P. et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 358, n. 6, p. 580–591, 2008.

GAEDE, P.; PEDERSEN, O. Multi-targeted and aggressive treatment of patients with type 2 diabetes at high risk: what are we waiting for? **Hormone and metabolic research**, Germany, v. 37, n. Suppl. 1, p. 76–82, 2005.

GROSS, J. L. et al. Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 154, n. 10, p.672–679, 2011.

GUSSO, G.; LOPES, J. M. C. **Tratado de Medicina de Família e Comunidade**. v. 2. São Paulo: Artmed, 2012.

HANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

HOLMAN, R. R. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 359(15):1577–1589, 2008.

_____. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 361, n. 18, p. 1736–1747, 2009.

LANDSTEDT-HALLIN, L. et al. The role of sulphonylurea in combination therapy assessed in a trial of sulphonylurea withdrawal. Scandinavian Insulin-Sulphonylurea Study Group Research Team. **Diabetic medicine**, Chichester, v. 16, n. 10, p. 827–834, 1999.

MCCULLOCH, D. K. **Metformin in the treatment of diabetes mellitus**. Disponível em: <http://www.uptodateonline.com/>. Acesso em: 21 jan. 2011a.

MCCULLOCOCH, D. K. **Initial management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus**. Disponível em: <http://www.uptodateonline.com/>. Acesso em: 21 jan. 2011b.

_____. **Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus**. Disponível em http://www.uptodateonline.com/. Acesso em: 21 jan. 2011c.

MESSERLI, F. H.; BANGALORE, S.; JULIUS, S. Risk/benefit assessment of beta-blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. **Circulation**, v. 117, n. 20, p. 2706–2715; discussion 2715, 2008.

NATHAN, D. M. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 353, n. 25, p. 2643–2653, 2005.

_____. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 32, n. 1, p. 193–203, 2009.

_____. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 32, n. 1, p. 193-203, 2009.

NYBÄCK-NAKELL, A. et al. Glycaemic responsiveness to long-term insulin plus sulphonylurea therapy as assessed by sulphonylurea withdrawal. **Diabetic medicine**, Chichester, v. 24, n. 12, p. 1424–1429, 2007.

PHUNG, O. J., et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. **JAMA**, [S.l.], v. 303, n. 14, p. 1410–1418, 2010.

POLONSKY, W. H. et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 34, n. 2, p. 262–267, 2011.

RANG, H.P. et al. **Farmacologia**. 5.ed. Tradução de Patricia Lydie Voeux, Antonio Jose Magalhães da Silva Moreira. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.

SAENZ, Antonio et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. **The Cochrane Library**, [S.l.], v. 7, 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD002966.pub3.

SPAHN, J. M. et al. State of the evidence regarding behavior change theories and strategies in nutrition counseling to facilitate health and food behavior change. **Journal of The American Dietetic Association**, [S.l.], v. 110, n. 6, p.879–891, 2010.

STRATTON, I. M. et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). Diabetologia, [S.l.], v. 49, n. 8, p. 1761–1769, 2006.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in

insulin-dependent diabetes mellitus. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 329, n. 14, p. 977–986, 1993.

TURNBULL, F. M. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. **Diabetologia**, [Sl.], v. 52, n. 11, p.2288–2298, 2009.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). **The Lancet,** London, v. 352, n. 9131, p. 854–865, 1998.

UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).**The Lancet**, London, v. 352, n. 9131, p. 837–853, 1998.

USE of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Report of a World Health Organization Consultation. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [S.l.], v. 93, n. 3, p. 299–309, 2011. DOI: <//http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.03.012>.

YUDKIN, J. S.; RICHTER, B.; GALE, E. A. M. Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal. **Diabetologia**, [S.l.], v. 53, n. 10, p. 2079–2085, 2010.