

Protocolo clínico do estado do Mato Grosso: condutas terapêuticas complementares na diabetes *mellitus*.

Coordenação do trabalho: Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica do Estado de Mato Grosso (CPFT-MT).

Equipe de trabalho: Helder Cássio de Oliveira; Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Lucí Emilia Grzybowski de Oliveira; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes; Neyres Zínia Taveira de Jesus.

Revisão Técnica: Kelli Carneiro de Freitas Nakata; Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes.

Consultores técnicos: Marcelo Maia Pinheiro; Maria Luisa Trabachin Gimenes.

Redação: Kelli Carneiro de Freitas Nakata.

Corraboradores: na fase de revisão deste protocolo seu manuscrito foi apreciado pelas seguintes instâncias: Associação Mato-grossense de pacientes diabéticos; Centro Estadual de Referência de Média e Alta Complexidade de Mato Grosso (CERMAC) e Superintendência de Assistência Farmacêutica (SAF).

Protocolo clínico do estado do Mato Grosso: condutas terapêuticas complementares na diabetes *mellitus*.

Público-alvo: médicos, enfermeiros, farmacêuticos, nutricionistas, assistentes sociais e demais profissionais da saúde.

Objetivos: Oferecer aos profissionais da saúde orientações de acesso, de condutas terapêuticas e clínicas no manejo de pacientes com diabetes *mellitus* que não respondem a primeira e/ou segunda linha de tratamento propostos pelos principais “*guidelines*”.

1-Metodologia

Para construção desse protocolo foram consultadas as bases de dados PubMed, Cochrane Library, Micromedex (drugdex), *Uptodate*, Medline e Cochrane BVS (Biblioteca Virtual em Saúde). Pesquisas adicionais foram realizadas em sites de busca como Google Acadêmico e Google. Utilizou-se dos seguintes descritores “*opportunistic diagnosis laboratory*”, “*diagnosis laboratory*”, “*diabetes mellitus*”, “*clinical diagnosis*” “*clinical management of diabetes mellitus*.”

Busca por metanálise

Pubmed: ("Hemoglobin A, Glycosylated"[Mesh] AND "Diabetes mellitus"[Mesh]) AND "Diabetic Angiopathies"[Mesh] AND (Meta-Analysis [ptyp] AND "loattrfree full text"[sb] AND "2010/10/01"[PDat] : "2015/09/29"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]).

Alguns artigos e documentos foram obtidos de forma não sistemática, por serem considerados importantes para o presente trabalho.

A metodologia de busca e demais critérios e filtros utilizados na seleção das tecnologias incluídas neste protocolo foram sistematizadas no parecer técnico nº 02/2015 disponível no sítio eletrônico da Secretaria Estadual de Saúde (www.saude.mt.gov.br) na página da Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica (CPFT) ou através do link: <http://www.saude.mt.gov.br/cpft/arquivos/520/documentos>.

Este protocolo utiliza a palavra RECOMENDAÇÃO no sentido de orientar a conduta profissional. Já a expressão PRECONIZA-SE denota condição/requisito a ser cumprido.

2-Descrição do agravo

A diabetes *mellitus* é caracterizada por distúrbios metabólicos (dos hidratos de carbono, lipídios e proteínas) com múltiplas origens. Tais desordens são decorrentes de deficiências na secreção da insulina e/ou na sua ação.^{1,2}

A diabetes é definida por hiperglicemia crônica e sintomas como polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso. É uma doença de caráter progressivo podendo levar a complicações como retinopatia, nefropatia e neuropatia.^{1,2}

A diabetes *mellitus* é classificada em tipo 1 e 2. A primeira integra os casos que são atribuídos a processos auto-imunes bem como aqueles em que há destruição das células β do pâncreas e propensão para cetoacidose, nos quais, a etiologia e patogênese são idiopáticas. Já a tipo 2 resulta de defeitos na secreção e ação da insulina.¹

Segundo dados do DATASUS a taxa de prevalência de diabetes na população brasileira em 2012 era de 11,7% e a taxa de mortalidade específica por diabetes é de 30,1 óbitos por 100.000 habitantes.^{3,4} Nos Estados Unidos, Canadá e Europa 90% dos casos de diabetes *mellitus* são tipo 2.

3-Diagnóstico de diabetes

O diagnóstico da diabetes *mellitus* pode ser estabelecido através da constatação de sintomas clínicos inerentes à hiperglicemia tais como polidipsia, poliúria, perda de peso, visão embaçada, associado a um valor ocasional de glicose no sangue igual ou superior a 200 mg /dl (11,1 mmol / l).⁵

O diagnóstico laboratorial assume o papel complementar e confirmatório nos indivíduos sintomáticos e ganha uma importância maior para aqueles assintomáticos. Os critérios para definição do diabetes são: glicemia plasmática de jejum com níveis ≥ 126 mg / dl (7,0 mmol / l), glicose duas horas após ingesta de 75g de glicose ≥ 200 mg / dl (11,1 mmol / l) e hemoglobina glicosilada (HbA1c) ≥ 6.5 por cento (48 mmol / mol). Nos casos assintomáticos há necessidade de realização de dois testes em dias diferentes.¹

Nenhum teste deve ser considerado separadamente para determinar o diagnóstico da diabetes *mellitus* devido a potenciais fontes de interferência nas análises. Podemos citar o caso da hemoglobina glicada que pode divergir do real em pacientes anêmicos e com hemoglobinopatias. Na interpretação da HbA1c é importante levar em consideração também a idade, raça / etnia do paciente.^{5,6}

Nesses termos recomenda-se:

Utilizar os parâmetros apresentados na tabela 1, uma vez que correspondem a pontos de corte dos testes mais utilizados para o diagnóstico de diabetes para indivíduos considerados normais; categorias de risco aumentado de desenvolver diabetes e diabéticos.

Tabela 1- Scores e critérios para o diagnóstico de diabetes		
Indivíduo normal	Categorias de risco aumentado de desenvolver diabetes	Indivíduo diabético
-Glicose no plasma em jejum <100 mg / dL (5,6 mmol / l)	-Glicose de jejum alterada; -Glicemia em jejum entre 100 e 125 mg / dl (5,6 para 6,9 mmol / l).	-Glicose no plasma em jejum ≥ 126 mg / dL (7,0 mmol / l).
-Teste de tolerância oral à glicose de duas horas TOTG <140 mg / dl (7,8 mmol / l).	-Teste de tolerância oral à glicose TOTG: entre 140 e 199 mg / dl (7,8-11,0 mmol / L).	-Teste de tolerância oral à glicose de duas horas TOTG (2-h PG) ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / l).
-HbA1c < 6.5 por cento (48 mmol / mol)	-Hemoglobina glicada (HbA1c): entre 5,7 e 6,4 por cento (39 a 46 mmol / mol), (6.0 para 6.4 por cento [42 a 46 mmol / mol])	-HbA1c ≥ 6.5 por cento (48 mmol / mol).

		-Concentração de glicose no plasma ≥ 200 mg / dL (11,1 mmol / l) de forma aleatória (ou "ocasional") na presença de sintomas.
Legenda - TOTG (glicose no plasma duas horas após ingesta de 75 g de glicose). Fonte: American Diabetes Association (2015).		

4-Tratamento farmacológico

Drogas selecionadas:

- ✓ Insulina glargina solução injetável. Refil 3ml ou caneta descartável pré-enchida.
- ✓ Insulina ultrarrápida solução injetável. Refil 3ml ou caneta descartável pré-enchida.
- ✓ Linagliptina 5mg comprimido.
- ✓ Pioglitazona, cloridrato 30mg.

Diabetes mellitus tipo 1:^{7,8}

O objetivo da terapia com insulina em pacientes com diabetes do tipo 1 é o de possibilitar um perfil de insulina semelhante ao fisiológico por intermédio da administração de uma insulina basal (utilizando insulina de ação intermediária ou prolongada) e insulina pré prandial (o chamado *bolus* com insulina de ação rápida ou ultrarrápida).¹ Alguns regimes de tratamento são apresentados no anexo IV.

Desta forma recomenda-se que:

- a) Orientar os pacientes quanto à importância do acompanhamento nutricional.
- b) Os pacientes com alto risco de hipoglicemia devem receber análogos de insulina e já devem ter utilizado esquema terapêutico abaixo com insulina NPH e regular:
 1. Injeções de insulina (três a quatro injeções por dia de insulina basal e prandial).
 2. Uso de insulina prandial em dose dependente da ingestão de carboidratos, glicemia antes das refeições.
- c) Seja documentado os episódios de hipoglicemia que normalmente são resultantes de atraso ou supressão de refeição, bem como doses de medicamentos superiores à recomendada; ingestão excessiva de bebidas alcoólicas ou comorbidades tais como: insuficiência renal e hepática, além de hipotireoidismo.² A intensidade da hipoglicemia, assim como sua própria identificação pode ser feita através da observação dos sintomas apresentados na tabela abaixo:

Tabela 2- Classificação e sintomas de hipoglicemia	
Intensidade da Hipoglicemia	Sintomas/sinais
Leve	Taquicardia, palpitações, tremores, palidez, sudorese excessiva; sensação de fome.
Moderada	Tonturas, cefaleia, distúrbios visuais, parestesias, sonolência e confusão mental.
Grave	Incapacidade de corrigir a hipoglicemia sozinho.
Adaptado de Projeto Diretrizes. Diabetes mellitus Tipo 2: Insulinização. 2011.	

Assim a terapia **recomendada** para diabetes *mellitus* tipo 1 para os pacientes que não responderam ao esquema acima proposto com insulina NPH e regular, consiste no seguinte:

Insulina glargina ^{7,9}

- a) A glargina deve ser administrada em terapia combinada com uma insulina de ação rápida ou ultrarrápida (ver anexo IV).
- b) A aplicação da glargina deve ser na região do abdome, coxa ou deltoide por injeção tecidual subcutânea procurando alternar os locais de cada injeção.
- c) A insulina deve ser administrada uma vez ao dia a qualquer hora do dia; no entanto no mesmo horário todos os dias.
- d) As doses de insulina e seus intervalos devem ser individualizadas tomando por base as necessidades metabólicas e a monitorização frequente dos níveis de glicose.
- e) Deve ser verificado necessidade de ajuste na dose nos casos de modificações no peso, estilo de vida e em circunstâncias que possam promover aumento na susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia.
- f) Todos os pacientes devem ser acompanhados afim de verificar cumprimento das metas glicêmicas, bem como ajustes de doses ou outras modificações na terapia.
- g) Todos os pacientes devem ser orientados quanto aos objetivos do tratamento; a auto-monitorização da glicemia; importância da adesão a mudança no estilo de vida como dieta e exercício físico; bem como sobre a própria aplicação da insulina a fim de melhorar os resultados clínicos e sua qualidade de vida.

Insulina ultrarrápida ^{7,10}

- a) Pacientes eleitos para uso de insulina ultrarrápida devem ter sua dose calculada de acordo com as necessidades metabólicas, hábitos alimentares e outras variáveis de estilo de vida. Normalmente utiliza-se 0,2U/kg peso três vezes ao dia antes das refeições (aproximadamente 15 minutos antes das refeições) em associação com insulina NPH ou glargina (ver anexo IV). A técnica mais utilizada é a contagem de carboidratos associado a esquema de correção da hiperglicemia pré prandial.
- b) A dose poderá ser ajustada nos seguintes casos: pacientes que aumentarem sua atividade física; alterações na dieta habitual; insuficiência hepática ou renal (nesses casos a dose costuma diminuir).

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ⁸

Pioglitazona ¹¹

- a) Verificar se o paciente tem contraindicação absoluta ao uso de pioglitazona.
- b) Iniciar o tratamento com a menor dose disponível e aumentar a dose progressivamente conforme necessidade até um máximo de 45mg/dia. Recomenda-se iniciar com 15mg ou 30mg, por via oral, uma vez por dia.
- c) Não há necessidade de realizar adaptações de dose para pacientes idosos e com insuficiência renal. Não deve ser usado nos pacientes em diálise; insuficiência hepática; insuficiência cardíaca congestiva (classes III ou IV pela New York Heart Association-NYHA).
- d) Os pacientes devem ser avaliados, pelo menos **trimestralmente** para verificar a efetividade do tratamento e alcance das metas.

Linagliptina¹²

a) Os pacientes eleitos para Linagliptina em terapia associada à metformina e/ou sulfonilureia e/ou insulina e/ou pioglitazona devem iniciar o tratamento com 1 comprimido de 5mg uma vez ao dia, a qualquer hora do dia.

b) Não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com disfunção renal, insuficiência hepática e idosos.

c) Os pacientes devem ser avaliados, pelo menos semestralmente para verificar a efetividade do tratamento e alcance das metas.

Insulinização no DM2⁹

A insulinização do paciente DM2 deve ser feita nas seguintes condições:

a) Quando a HbA1c estiver fora da meta por mais de 3 meses, com uso correto da alimentação e dos antidiabéticos orais.

b) Nas situações de presença de sintomas significativos, perda de peso, doença intercorrente, e glicemia de jejum acima de 300 mg/dl.

A dose recomendada de insulina basal é de 10 unidades ou 0,2 unidades/kg/ dia, uma vez ao dia, de preferência ao deitar, sem suspender os antidiabéticos orais que devem ser administrados durante o dia.

Caso as metas de glicemia em jejum e hemoglobina glicada não estejam nas metas estabelecidas deve-se adicionar 2 unidades de insulina a cada três dias, até atingir a meta da glicemia em jejum sem aumentar o risco da hipoglicemia. Se for necessário acrescer a dose para cumprir as metas de glicemia de jejum e hemoglobina glicada adicionar 2 unidades de insulina a cada três dias, até o alcance destas ou até que não haja risco de hipoglicemia.

Ao selecionar a terapia o médico deve considerar elementos como custo, efeitos colaterais potenciais, peso, comorbidades, o risco de hipoglicemia e as preferências do paciente.

Todos os pacientes deverão receber orientações sobre diabetes, bem como aconselhamento para mudanças em estilo de vida (dieta e exercícios físicos).

5-Critérios de inclusão, exclusão e casos especiais.

Todos os pacientes deverão apresentar os documentos abaixo listados junto à farmácia do componente especializado do estado:

- ✓ Cópia dos documentos pessoais: RG, CPF, Cartão SUS e comprovante de residência.
- ✓ Cópia dos exames: glicemia de jejum (no mínimo 2 exames consecutivos), hemoglobina glicada-A1c pelo método de HPLC¹ (no mínimo 2 com intervalo máximo de 6 meses).
- ✓ Relatório médico padrão conforme anexo I constituído com as informações: classificação da diabetes; data do diagnóstico; descrição da trajetória de uso de insulinas; histórico de uso de hipoglicemiantes orais (especialmente para diabetes *mellitus* tipo 2); histórico do controle glicêmico; detalhamento dos episódios hipoglicêmicos tais como frequência (mensal), gravidade, horário e não percepção.
- ✓ Receita médica.
- ✓ A sequência do tratamento deve ser requerida a cada 3 meses. Nesta fase é exigido o anexo II devidamente preenchido.
- ✓ Termo de esclarecimento e adesão ao programa complementar de diabetes devidamente assinado (anexo III).

¹ HPLC- high performance liquid chromatography-

- ✓ Pacientes com DM1 que solicitar insulina ultrarrápida deverá apresentar a documentação exigida pelo Ministério da Saúde conforme protocolo clínico e diretriz terapêutica – Diabete melito tipo 1.

Serão incluídos neste protocolo:

5.1-Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 de longa data que devido ao caráter progressivo da doença não são controlados com terapia dupla de metformina e sulfoniluréia com o seguinte algoritmo de tratamento:

A primeira droga a ser ofertada é a Pioglitazona, para tanto o paciente deve apresentar pelo menos dois dos seguintes critérios:

- ✓ Falta de controle metabólico (HbA1c >7%) em uso de doses máximas toleradas de metformina e sulfoniluréia; após 2 medidas de HbA1c no prazo mínimo de 6 meses;
- ✓ Intolerância a qualquer dose da metformina mediante a apresentação de laudo médico;
- ✓ Pacientes com insuficiência renal moderada a grave ou em diálise, onde a metformina e sulfoniluréias são contraindicadas e o risco de hipoglicemia com insulina é maior, e esta poderia ser tentada antes da insulinização. Neste caso a insuficiência renal deve ser comprovada por exame (clearance de creatinina ou provas de função renal).
- ✓ Pacientes comprovadamente alérgicos a sulfoniluréias devidamente comprovados por laudo médico.

Em casos de contraindicação formal ao uso da pioglitazona ou para casos refratários após 3 meses de tratamento com pioglitazona será ofertado a linagliptina; para tanto o paciente deve apresentar os seguintes critérios:

- ✓ Falta de controle metabólico (HbA1c >7%) em uso de doses máximas toleradas de metformina, sulfoniluréia e pioglitazona após 2 medidas de HbA1c no prazo mínimo de 6 meses;
- ✓ Contraindicação de uso da pioglitazona como terceira droga. As contraindicações formais para uso da pioglitazona são: Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) classe III (dispnéia aos grandes esforços) e IV (dispnéia em repouso) da New York Heart Association - NYHA (comprovado por laudo médico); pacientes em elevado risco para fraturas osteoporóticas, tais como pessoas com osteoporose estabelecida (comprovado por densitometria óssea), mulheres na menopausa sem Terapia de Reposição Hormonal- TRH (comprovado por laudo médico) e homens hipogonádicos (exames de testosterona total e biodisponível).
- ✓ Pacientes com insuficiência renal moderada a grave ou em diálise, comprovada por exame (clearance de creatinina) onde a metformina e sulfoniluréias são contraindicadas e o risco de hipoglicemia com insulina é maior, e esta poderia ser tentada antes da insulinização caso o paciente apresente contraindicação de uso da pioglitazona. Se o tratamento oral não se mostrar eficaz a alternativa é a introdução de insulina.

a) Insulina NPH: estas deverão ser fornecidas pela assistência farmacêutica básica.

b) Insulinas análogas – (Insulina Glargina e Insulinas Ultra rápidas): na DM2 estes medicamentos só serão liberados nas seguintes condições clínicas:

- ✓ Hepatopatia (comprovada por exames laboratoriais de função hepática ou exames de imagem);
- ✓ Neoplasia em tratamento quimio e ou radioterápico (comprovado por laudo médico);
- ✓ Nefropatia (clearance de creatinina abaixo de 30 ml/min ou macroalbuminúria ou tratamento dialítico);
- ✓ Retinopatia com perda parcial ou total da visão (comprovada por exame ou laudo médico);
- ✓ Doença coronariana aguda ou crônica (comprovada por exames ou laudo médico);
- ✓ Doença arterial periférica grave (comprovada por exame ou laudo médico).

5.2-Pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1

Pacientes com elevado risco de hipoglicemia, comprovados por laudo médico são eleitos a utilizar análogos de insulina.

a) Insulina glargina.

OBS.: O Ministério da Saúde - MS oferta **insulina ultrarrápida** para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1. Desta forma tais pacientes podem requerer esta insulina junto ao componente especializado de assistência farmacêutica seguindo os critérios de acesso estabelecidos pelo MS através do protocolo clínico e diretriz terapêutica – Diabetes melito tipo 1.

Exclusão

Serão excluídos deste protocolo:

- a) Pacientes que não atenderem os pré requisitos dispostos nos itens 5.1 e 5.2.
- b) Pacientes que não cumprirem as metas (reduzir em 1% a A1C para pacientes com $A1C \geq 8\%$ ou reduzir em 0,5% para $7 \leq A1C < 8$ e qualquer redução ou manutenção para $A1C \leq 7\%$).
- c) Pacientes pediátricos e adolescentes abaixo de 18 anos que solicitarem a pioglitazona e linagliptina devido à falta de dados sobre segurança e eficácia nessas populações.

6-Acompanhamento

Para verificar se a estratégia terapêutica traçada mostra-se efetiva no controle glicêmico é possível lançar mão de duas técnicas: auto-monitorização da glicemia e hemoglobina glicada do paciente.⁶

Alguns estudos sugerem uma forte associação entre maior e menor frequência da auto-monitorização da glicose no sangue e níveis de hemoglobina glicada (HbA1c),^{13,14} bem como apontam que se usado adequadamente, a auto-monitorização da glicemia, melhora o controle glicêmico e favorece as mudanças de tratamento.¹⁴

É válido salientar que tal técnica é útil quando integrada aos planos clínicos de autogestão não sendo *per si* um fator redutor dos níveis de glicose no sangue, no entanto notavelmente relevante no monitoramento e prevenção da hipoglicemia e hiperglicemia assintomática.⁶

Sendo assim preconiza-se:

Para diabetes *mellitus* incluídos neste protocolo:

a) Realizar e apresentar junto a farmácia do componente especializado o teste HbA1c (metodologia HPLC) a cada **três** meses: para os casos em que os pacientes estejam a cumprir os objetivos do tratamento (e quem tem o controle glicêmico estável).

b) Realizar teste de HbA1c trimestral nos pacientes que tiveram algum tipo de alteração no tratamento.

c) Utilizar auto-monitorização da glicose. Os meios e insumos necessários a esta tarefa são garantidos pela RENAME, sendo responsabilidade dos municípios.

d) Em todas as alternativas aqui apresentadas é obrigatório a apresentação do exame atual em conjunto com o anterior para fins de comparação.

6.1-Metas Glicêmicas

Evidências apontam que o controle glicêmico tem potencial para prevenir doenças cardiovasculares (DCV) e que o risco para um evento de DCV é maior quando os *scores* de hemoglobina glicosilada (HbA1c) são elevados. Assim sendo a hemoglobina glicada (HbA1c) é classificada como um preditor independente de todas as causas e mortalidade por DCV.¹⁵

As metas glicêmicas devem ser selecionadas pelo médico do serviço de referência que deverá levar em consideração as comorbidades, bem como o risco de complicações microvasculares.¹⁶

O controle glicêmico intensivo nos pacientes com DM2 deve ser visto com cautela uma vez que as evidências apontam que nesses casos tal medida não parece reduzir a mortalidade por todas as causas. Uma metanálise encontrou uma redução do risco relativo de 10% na mortalidade cardiovascular e infarto do miocárdio não-fatal com o controle glicêmico intensivo. Por outro lado sugere que as evidências são insuficientes para a redução do risco de complicações microvasculares compostas, retinopatia e nefropatia e chamam a atenção para o risco/benefício desta conduta já que o controle glicêmico intensivo aumenta o risco relativo de hipoglicemia grave em 30%.¹⁷

O tempo de diabetes bem como a presença ou não de suas complicações são importantes para definir nível de controle metabólico, pacientes sem complicações e com pouco tempo de doença parecem se beneficiar do controle metabólico rigoroso, enquanto aqueles com mais de 10 anos de diagnóstico e com complicações micro e macrovasculares podem ter aumento na mortalidade cardiovascular causado principalmente pela ocorrência de hipoglicemias.

Desta forma preconiza-se as seguintes metas: ⁶

As metas de hemoglobina glicada que devem ser atingidas pelos pacientes atendidos no centro de referência de diabetes e incluídos neste protocolo são:

- ✓ HbA1c $\leq 7\%$: para pacientes adultos e não grávida.
- ✓ HbA1c 6,5%: para pacientes selecionados, desde que tal meta não seja atingida as custas de hipoglicemia significativa ou outros efeitos adversos do tratamento.
- ✓ HbA1c 8%: para pacientes com diabetes de longa duração; com história de hipoglicemia grave; expectativa de vida limitada; complicações microvasculares avançadas ou complicações macrovasculares e comorbidades.

6.2-Critérios para manutenção/permanência do tratamento de terceira linha do DM2:

- ✓ Reduzir em pelo menos 1% a A1C para pacientes com $A1C \geq 8\%$ ou reduzir em 0,5% para $7 \leq A1C < 8$ e qualquer redução ou manutenção para $A1C \leq 7\%$ em comparação ao valor prévio;
- ✓ Êxito na redução dos episódios de hipoglicemia seja em sua frequência ou intensidade (comprovados por relatório médico);
- ✓ Frequentar programa de educação em diabetes ministrado por instituições cadastradas;
- ✓ Monitoramento regular a cada semestre nas unidades de saúde de referência;
- ✓ Após um ano de tratamento, em estando o paciente responsivo e controlado, as prescrições poderão advir de outra unidade de saúde, não sendo obrigatório, portanto passar pelo centro estadual de referência para diabetes.
- ✓ Pacientes diabéticos tipo 2 em uso de análogos de insulina e que já estavam cadastrados na farmácia do componente especializado antes da publicação deste protocolo, poderão pleitear o esquema de terapia oral ofertado neste protocolo descrito no tópico 5.1.

7- Implantação/Implementação do Protocolo

- ✓ Esse protocolo será disponibilizado no sítio eletrônico da Secretaria Estadual de Saúde de Mato Grosso na página da Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica.
- ✓ As orientações do manejo do paciente diabético serão divulgadas através de tele aulas (Tele Educa Mato Grosso).
- ✓ Será estimulada a criação de outros centros de referência na região metropolitana e no interior por meio de parcerias/convênios com universidades, hospitais escola e outras entidades.
- ✓ Fomentar a realização de capacitações para médicos e outros profissionais da saúde inseridos na atenção básica.

Referências

1-American Diabetes Association. **Standards of medical care in diabetes--2014**. Diabetes Care 2014; 37 Suppl 1:S14. Disponível em: http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full. Acesso em 25/09/2015.

2-Sociedade Brasileira de Endócrino e Metabologia. [Internet]. O que é diabetes? Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/o-que-e-diabetes/>. Acesso em 09/10/2015.

3-Datasus. Indicadores de fatores de risco e proteção. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/g01.def>. Acesso em 09/10/2015.

4-Datasus. Indicadores de mortalidade específica. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm#demog>. Acesso em 09/10/2015.

5-Up to date [Internet]. McCulloch, DK. **Clinical presentation and diagnosis of Diabetes mellitus in adults**. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-in-adults?source=search_result&search=diagn%C3%B3stico+diabetes&selectedTitle=1~150#H3. Acesso em: 24/09/2015.

6-American Diabetes Association. **Classification and diagnosis of diabetes**. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S8–S16 Disponível <http://diabetes.teithe.gr/UsersFiles/entypa/STANDARDS%20OF%20MEDICAL%20CARE%20IN%20DIABETES%202015.pdf>. Acesso em: 24/09/2015.

7-Up to date. [Internet]. M, DK. **Management of blood glucose in adults with type 1 Diabetes mellitus**. Atualizado em 2015. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/management-of-blood-glucose-in-adults-with-type-1-diabetes-mellitus?source=machineLearning&search=diabetes+mellitus+tipo+1&selectedTitle=4~150§ionRank=4&anchor=H17221321#H17221493>. Acesso em: 08/10/2015.

8--Brasil. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. **Diabetes mellitus Tipo 2: Insulinização**. 2011. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/diabetes_mellitus_tipo_2_insulinizacao.pdf. acesso em 01/10/2015.

09-Brasil. ANVISA. Bulário Eletrônico. Bula Lantus. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmResultado.asp#. Acesso em 01/10/2015.

10-Brasil. ANVISA. Bulário Eletrônico. Bula Humalog. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4284122015&pIdAnexo=2625493. Acesso em 01/10/2015.

11-Brasil. ANVISA. Bulário Eletrônico. Bula Actos. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2965822015&pIdAnexo=2553752. Acesso em 03/10/2015.

12-Brasil. ANVISA. Bulário Eletrônico. Bula Trayenta. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2429882015&pIdAnexo=2521867. Acesso em 03/10/2015.

13-M, KM et al . **Evidence of a Strong Association Between Frequency of Self-Monitoring of Blood Glucose and Hemoglobin A1c Levels in T1D Exchange Clinic Registry**. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/36/7/2009.full.pdf>. Acesso em 28/09/2015.

14-P, WH 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. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/34/2/262.long#ref-list-1>Acesso em 28/09/2015.

15- Jr., DCG et al. **Prevention of Cardiovascular Disease in Persons with Type 2 Diabetes mellitus: Current Knowledge and Rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial**. Am J Cardiol. 2007;99(12A):4i–20i. Disponível em: [http://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(07\)00437-7/fulltext](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(07)00437-7/fulltext). Acesso em 29/09/2015.

16- K,P; K, SH; C,JP. **Glycemic Control and Cardiovascular Disease: What's a Doctor to Do?** Curr Diab Rep. 2012 Jun;12(3):255-64. doi: 10.1007/s11892-012-0268-5. Review. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390161/> Acesso em 29/09/2015.

17- H, b et al. **Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials**. BMJ. 2011 Nov 24;343:d6898. doi: 10.1136/bmj.d6898. Review. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223424/>. Acesso em: 29/09/2015.

Nota

Todos os medicamentos e insumos de saúde citados neste protocolo serão fornecidos com base nas listas oficiais do SUS, quais sejam **RENAME e RESME-MT** obedecendo as regras de financiamento e responsabilidade de aquisição, distribuição e dispensação de cada ente federado assumidas pelos instrumentos em grifo.

A insulina ultrarrápida para pacientes com DM1 será ofertada pelo Ministério da Saúde-MS através do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica, seguindo, portanto as regras de acesso estabelecidas pelo MS.

Declaração de conflito de interesse.

A equipe de pesquisa, elaboração e revisão técnica declara não ter nenhum conflito de interesse com relação aos medicamentos aqui estudados.

Anexos

Anexo I - Relatório médico padrão.

Anexo II - Formulário para permanência no programa complementar de diabetes *mellitus*.

Anexo III - Termo de esclarecimento e adesão ao programa complementar de diabetes *mellitus*.

Anexo IV - Fluxograma do tratamento complementar de diabetes *mellitus* tipo I.

Anexo V- Fluxograma do tratamento complementar de diabetes *mellitus* tipo II.

Anexo I

RELATÓRIO MÉDICO PARA O PROGRAMA COMPLEMENTAR DE DIABETES *MELLITUS* 1-DADOS DO PACIENTE / ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Nome:		
Data de Nascimento:	Sexo:	
Cartão SUS	Peso (Kg):	Altura(m):
Estabelecimento de Saúde Solicitante:		
CNES:		

2-DADOS SOBRE A DOENÇA

Classificação do diabetes: () diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 () diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 CID10: _____ Data do diagnóstico: _____ Relato de Hipoglicemia? () Sim () Não N° de Episódios mensais: _____ Classificação da Hipoglicemia: () Leve () Moderada () Grave Paciente percebe a hipoglicemia? () Sim () Não Hiperglicemia Pós-Prandial? () Sim () Não Paciente hipertenso? () Sim () Não Paciente faz atividade física regular? () Sim () Não Paciente faz auto monitoramento da glicose? () Sim () Não Paciente com comorbidades () Sim () Não Qual(is): _____	
Resultado dos exames laboratoriais (Anterior) Hemoglobina glicada: _____ Glicose de jejum: _____ Glicose pós-prandial: _____	Resultado dos exames laboratoriais (Atual) Hemoglobina glicada: _____ Glicose de jejum: _____ Glicose pós-prandial: _____
Metas glicêmicas: Hemoglobina glicada: _____ Glicose de jejum: _____ Glicose pós-prandial: _____	

3-DESCRIÇÃO DA TRAJETÓRIA DO TRATAMENTO

Nome do medicamento (por princípio ativo)	Dose	Período de utilização	Motivo da suspensão
Insulina NPH			
Insulina Regular			
Metformina			
Sulfoniluréia			
Outro:			

Solicitação atual
 () Insulina glargina () Insulina ultrarapida () Pioglitazona () Linagliptina

Justificativa para a solicitação atual:

ANEXO II
FORMULÁRIO PARA PERMANÊNCIA NO PROGRAMA COMPLEMENTAR DE DIABETES
MELLITUS

1-DADOS DO PACIENTE/ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Nome:		
Data de Nascimento:	Sexo:	
Cartão SUS	Peso (Kg):	Altura(m):
Classificação do diabetes: () diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 () diabetes <i>mellitus</i> tipo 2		
CID10:		
Estabelecimento de Saúde Solicitante:		
CNES:		

2-DADOS LABORATORIAIS

Metas glicêmicas: Hemoglobina glicada: Glicose de jejum: Glicose pós-prandial:	
Resultado Atual dos Exames (último exame): Hemoglobina glicada: Glicose de jejum: Glicose pós-prandial:	Resultado dos Exames Anteriores: Hemoglobina glicada: Glicose de jejum: Glicose pós-prandial:

3-JUSTIFICATIVA PARA CONTINUIDADE

☐ Cumprimento das metas glicêmicas. ☐ Melhora dos episódios de hipoglicemia. ☐ Presença de comorbidades. Justificativa complementar:
--

4-JUSTIFICATIVA PARA SUSPENSÃO TEMPORÁRIA

☐ Não cumprimento das metas glicêmicas. ☐ Não apresentou melhora dos episódios de hipoglicemia. ☐ Não apresentou o exame atual e anterior para avaliação. ☐ Não aderiu ao programa de mudanças de estilo de vida como dieta e exercício físico. ☐ Critério informado discordante do relatório médico e/ou exames apresentados.

Médico Assistente

Cuiabá-Mt, ____/____/____

5-ESPAÇO RESERVADO AO AVALIADOR

Autorização da dispensação: () Sim () Não Justificativa:
_____ Médico Avaliador

Cuiabá-MT, ____/____/____.

Anexo III – Termo de esclarecimento e adesão do paciente ao programa complementar de Diabetes *mellitus*.

Benefícios do tratamento com insulinas:

- Melhor controle glicêmico (açúcar no sangue);
- Melhora dos sintomas relacionados à hiperglicemia (nível alto de açúcar no sangue);
- Diminuição das complicações de curto e longo prazo da Diabetes.

Guarda/transporte de insulinas: a insulina deve ser guardada em geladeira (temperatura entre 2 °C e 8 °C) e NUNCA deve ser congelada. Após aberta deve ser usada até no máximo 4 semanas. Se precisar transportar é necessário colocar a insulina num recipiente com proteção térmica (como caixa de isopor com gelo) e procurar proteger da luz direta, da mudança repentina de temperatura e de muita vibração.

Reações adversas: pode ocorrer as seguintes reações adversas com o uso de insulinas:

- Hipoglicemia (nível baixo de açúcar no sangue): os principais sintomas são palidez; suor frio; nervosismo; palpitações; taquicardia; dor de cabeça; náuseas; vômitos; sonolência e fome. É aconselhável ter disponível uma forma de subir rapidamente a glicose como alimentos ou bebidas que contenham açúcar, por exemplo, para ingestão imediata.
- Hiperglicemia (nível alto de açúcar no sangue): os principais sintomas são: sede e fome constante; boca seca; urina abundante e frequente; cansaço, visão turva e “comichão” no corpo. A hiperglicemia pode ocorrer devido a doses inadequadas de insulina (abaixo do recomendado), local de injeção ou método de administração ou devido ao efeito de outros medicamentos usados ao mesmo tempo que a insulina.
- Reação alérgicas: as mais comuns ocorrem no local da injeção e pode desencadear rubor (vermelhidão), dor, coceira, urticária, inchaço e inflamação no local da injeção.
- Lipodistrofia: ocorre quando a insulina é aplicada em um único local repetidas vezes, podendo surgir nódulos, inchaço e endurecimento da pele. A insulina pode não funcionar muito bem se aplicada em um local afetado.

No caso de gravidez e amamentação:

- Um controle adequado da glicose durante a gravidez com diabetes reduz o risco de eventos adversos tanto para a mãe quanto para o bebê.
- O uso da insulina na gravidez, assim como o uso de muitos outros medicamentos, deve ser avaliado pelo médico que fará o balanço entre benefícios e riscos desse tratamento, bem como avaliará a necessidade de ajuste na dose de insulina durante a gravidez, e, especialmente no pós-parto. Mulheres que desejam engravidar, que já estão grávidas ou amamentando devem comunicar estas condições ao seu médico.
- O uso clínico das insulinas análogas (glargina, lispro, asparte e glulisina) durante a gravidez NÃO demonstrou que essas insulinas estão relacionadas a defeitos congênitos, aborto espontâneo ou outros resultados materno-fetais desfavoráveis. Entretanto, como há poucos estudos científicos dedicados a esta população, o uso de qualquer insulina na gravidez deve ser orientado e acompanhado por um médico.

Eu, _____ declaro que fui orientado (a) de forma clara sobre benefícios e riscos do tratamento proposto incluindo informações sobre a guarda do medicamento; efeitos adversos; precauções na gravidez e amamentação e estou ciente de que na manifestação de efeitos adversos diferentes daqueles já esperados, deverei informar meu médico. Ainda, compreendo que este tratamento é indicado para meu caso devendo ser utilizado somente por mim, não sendo portanto, transferível a qualquer outra pessoa.

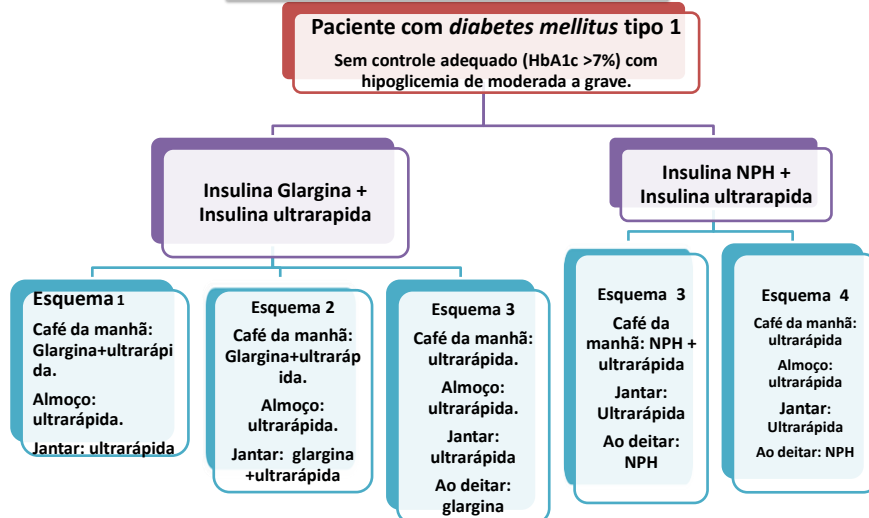
Declaro também que fui informado (a) da minha responsabilidade no tratamento e estou ciente que minha permanência no programa está condicionada a minha adesão ao tratamento medicamentoso e mudanças no estilo de vida como dieta e exercício físico, bem como o cumprimento das metas glicêmicas.

Cuiabá-MT, ____/____/____.

Assinatura do paciente ou representante legal

Assinatura do profissional responsável pelas orientações

Anexo IV - Fluxograma de tratamento



Anexo V- Fluxograma de tratamento

Paciente com diabetes mellitus tipo 2

Sem controle adequado (HbA1c >7%) em uso de doses máximas toleradas de metformina e sulfaniureia associado a dieta e exercícios físicos; ou Intolerante a qualquer dose da metformina ; ou com contra-indicações formais a metformina; alergia comprovada a metformina e sulfaniureia; com hipoglicemia.

