

Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
Diabetes Mellitus Tipo 1

Agosto/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019

Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuição incorporar, excluir ou alterar o uso de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

O objetivo de um PCDT é garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde, de forma a garantir sua sustentabilidade. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de diagnóstico, condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção à



Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de toda sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do PCDT para Diabetes Mellitus tipo 1 foi apresentada aos membros do Plenário da CONITEC em sua 80ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e para que se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 80ª reunião do plenário, realizada nos dias 07 e 08 de agosto de 2019, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DIABETES MELLITUS TIPO 1

1 – INTRODUÇÃO: DEFINIÇÃO, CONTEXTO E FINALIDADE

Diabetes mellitus (DM) é uma doença endócrino-metabólica de etiologia heterogênea, que envolve fatores genéticos, biológicos e ambientais, caracterizada por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos na secreção ou na ação da insulina. A doença pode evoluir com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) e crônicas, microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, arterial periférica e cerebrovascular) (MELMED et al., 2016).

O DM do tipo 1 (DM1) caracteriza-se pela destruição das células beta pancreáticas, determinando deficiência na secreção de insulina, o que torna essencial o uso de insulina como tratamento, para prevenir cetoacidose, coma, eventos micro e macrovasculares e morte. A destruição das células beta é, geralmente, causada por processo autoimune, o qual pode ser detectado pela presença de auto-anticorpos circulantes no sangue periférico (anti-ilhotas ou anti-ICA, anti-insulina ou IAA, antidescarboxilase do ácido glutâmico ou anti-GAD, e antitirosina fosfatase ou anti-IA2, dentre outros), caracterizando o DM1A ou autoimune (SILVA et al., 2008). Em menor proporção, a causa é desconhecida e classificada como DM1B ou idiopático. A destruição das células beta, geralmente, é rapidamente progressiva (ADA, 2017).

O pico de incidência do DM1 ocorre em crianças e adolescentes, entre 10 e 14 anos e, menos comumente, em adultos de qualquer idade (ADA, 2017), no entanto, o diagnóstico em pessoas adultas com DM1 também é recorrente (THOMAS et al., 2019). Adultos que apresentam destruição das células beta pancreáticas devido a processo autoimune tem o diagnóstico de diabetes mellitus autoimune do adulto (*Late Autoimmune Diabetes in Adults*) (LADA). O DM1 tipo LADA pode ter desenvolvimento lento e progressivo de acordo com a deficiência de insulina, causando dificuldades ao diagnóstico e tratamento. O tratamento desses pacientes frequentemente é realizado com antidiabéticos orais até que



seja constatada deficiência e a sua progressão mais significativa na secreção de insulina, impondo a necessidade de insulinoaterapia (ADA, 2017; SILVA et al., 2008).

Em 2015 o DM atingia 8,8% da população adulta mundial com 20 a 79 anos (WHITING et al., 2011) para 2040 a estimativa é que atingirá 13,6% da população mundial, dessa faixa etária (SBD, 2017-2018). Atualmente, cerca de 75% dos casos de DM ocorre em países em desenvolvimento e maior parte do aumento estimado deverá ocorrer nestes países (SBD, 2017-2018). No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde do IBGE de 2013 mostraram uma prevalência de DM por autorrelato de 6,2%. A taxa chega a 9,6% entre indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto. A maior parte desses dados não identifica se o indivíduo tem DM1 ou DM do tipo 2 (DM2), mas sabe-se que aproximadamente 90% destes corresponde a pessoas com DM2 (MELMED et al., 2016). A variação global na incidência de DM1 é alta (KARVONEN et al., 2000) e no Brasil, estima-se que ocorram 25,6 casos por 100.000 pessoas por ano, o que é considerado uma incidência elevada (NEGRATO et al., 2017).

Estudo multicêntrico nacional realizado pelo Grupo Brasileiro de Estudos em DM 1 analisou dados demográficos, clínicos e socioeconômicos de pacientes com DM1 recebendo tratamento em centros públicos do Brasil, e mostrou que o controle glicêmico foi insatisfatório [hemoglobina glicada (HbA1c), acima de 7%] em aproximadamente 80% dos pacientes, apesar de todos, neste estudo, estarem em tratamento com endocrinologistas em serviços de atendimento secundário ou terciário (GOMES et al., 2012).

A educação ao paciente com DM1 e a sua família é essencial para que seja atingido um bom controle dos índices glicêmicos e para que sejam evitadas complicações decorrentes da doença. O tratamento não medicamentoso é uma abordagem essencial no tratamento de DM1 e deve incluir uma abordagem familiar com um olhar sistêmico sobre o paciente, considerando o contexto onde ele está inserido (ADA, 2019; SBD, 2017-2018). A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à atenção primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico.



Este protocolo visa orientar profissionais da atenção primária à saúde, médicos especialistas e usuários quanto ao diagnóstico, tratamento e monitoramento de Diabetes mellitus tipo 1 no Sistema Único de Saúde (SUS). A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no Apêndice 1.

2 – CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

E10.0 Diabetes mellitus insulino-dependente - com coma

E10.1 Diabetes mellitus insulino-dependente - com cetoacidose

E10.2 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações renais

E10.3 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações oftálmicas

E10.4 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações neurológicas

E10.5 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas

E10.6 Diabetes mellitus insulino-dependente - com outras complicações especificadas

E10.7 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações múltiplas

E10.8 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações não especificadas

E10.9 Diabetes mellitus insulino-dependente - sem complicações

3 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DM1 geralmente é realizado em paciente jovem (criança, adolescente e mesmo adulto jovem) com sinais e sintomas de hiperglicemia grave (poliúria, polidipsia, polifagia, noctúria e perda de peso inexplicada), que evoluem rapidamente e podem progredir para cetose, desidratação e acidose metabólica, caracterizando cetoacidose diabética (CAD) especialmente na presença de estresse agudo (ADA, 2017; SBD 2017-2018).

A confirmação do diagnóstico é demonstrada pela hiperglicemia. Em pacientes com DM1, na maioria das vezes, essa demonstração é feita com uma glicemia aleatória (ao acaso, sem necessidade de jejum) maior do que 200 miligramas por decilitro (mg/dL) que na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia descritos acima consolida o diagnóstico DM (ADA, 2017; SBD 2017-2018).



A glicemia de jejum, o teste oral de tolerância à glicose com sobrecarga de 75 gramas em 2 horas (TOTG) e a HbA1c também podem ser eventualmente utilizados como diagnóstico, desde que confirmados em mais de um momento e atentando-se que devem ser repetidos em um curto espaço de tempo, assim que possível. Contudo, a hiperglicemia associada ao estresse agudo infeccioso, traumático ou circulatório não deve ser considerada diagnóstica de DM, pois muitas vezes é transitória. O paciente deve ser reavaliado fora deste contexto agudo para se observar se a hiperglicemia persiste (ADA, 2017; SBD 2017-2018).

Diante de glicose plasmática em jejum de pelo menos oito horas maior ou igual (\geq) a 126 mg/dL em duas ocasiões, com curto intervalo de tempo (por exemplo, uma a duas semanas), fecha-se o diagnóstico de DM. Em pessoas cujos resultados de glicose plasmática em jejum estão entre 100 e 125 mg/dL, caracteriza-se “glicemia de jejum alterada” (IFG, *impaired fasting glucose*), requerendo avaliação por TOTG, principalmente se há dois ou mais fatores de risco presentes. Neste, a glicemia de duas horas pós-sobrecarga \geq 200 mg/dL é indicativa de DM, e entre 140 e 200 mg/dL, de “tolerância à glicose diminuída” (IGT, *impaired glucose tolerance*) (ADA, 2017; SBD 2017-2018) (Figura 1).

O diagnóstico de DM é feito se a HbA1c for \geq 6,5%. Na ausência de hiperglicemia inequívoca, qualquer dos exames acima descritos deve ser repetido para confirmar a presença de DM. Recomenda-se que o uso da HbA1c para fins diagnósticos seja restrito a situações em que o método utilizado pelo laboratório seja certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (ADA, 2017; SBD 2017-2018).

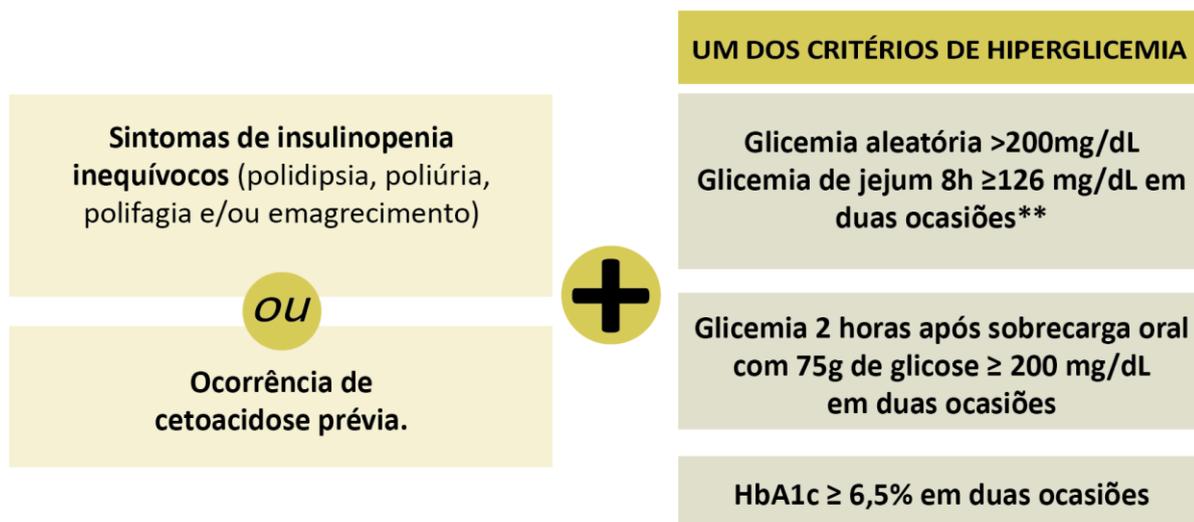
O diagnóstico de DM1 pode ocorrer em qualquer idade, entretanto o diagnóstico na fase adulta requer atenção, isso porque a maior parte dos diagnósticos de diabetes na infância e adolescência é do tipo 1, enquanto que fase adulta é do tipo 2. Alguns pacientes com diagnóstico inicial de diabetes tipo 2 com base na idade avançada, rapidamente deterioram e, posteriormente, são classificados corretamente como diabetes tipo 1 (THOMAS et al., 2019), nestes casos a solicitação de autoanticorpos específicos e peptídeo C são importantes para o correto diagnóstico (NICE, 2015).

O diagnóstico de DM1 é confirmado na presença de níveis de glicemia e/ou HbA1c conforme definidos acima e de sinais de insulopenia inequívoca, tais como sintomas



clássicos de hiperglicemia e/ou presença de CAD. Na maioria dos casos de DM1, a hiperglicemia é grave e quando não tratada, evolui rapidamente para CAD, especialmente na presença de infecções ou de outra forma de estresse. Assim, o traço clínico que mais define o DM1 é a tendência à hiperglicemia grave e CAD, situações em que não há dúvida de que o tratamento com insulina deve ser iniciado imediatamente (ADA, 2017; SILVA et al., 2008). Na suspeita clínica de diabetes autoimune tardio do adulto – LADA, é necessário a dosagem de peptídeo C acrescidos dos resultados da pesquisa e titulação de pelo menos um dos marcadores de auto-imunidade (Anti-ICA ou Anti ilhota de langerhans, Anti IAA ou Anticorpo anti-insulina ou outros disponíveis), que comprovem o diagnóstico. Nos casos em que os pacientes apresentem sintomas e a dosagem de peptídeo C, sem a presença de marcadores, o médico assistente deverá avaliar caso a caso.

Figura 1: Diagnóstico de pacientes no tratamento para DM 1



HbA1c: hemoglobina glicada, preferencialmente por método certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program.

*Hiperglicemia associada ao estresse agudo infeccioso, traumático ou circulatório não deve ser considerada diagnóstica de DM, pois muitas vezes é transitória. Portanto, o paciente deve ser reavaliado fora deste contexto agudo para observar se há hiperglicemia persistente.

** Os exames devem ser realizados no intervalo de tempo mais breve possível.

4 – CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.1 - Critérios de Inclusão



Serão incluídos neste protocolo os pacientes com diagnóstico de DM1 conforme item diagnóstico. Para isso o paciente deverá apresentar sinais de insulinopenia inequívoca acrescidos da demonstração de hiperglicemia:

- Sinais de insulinopenia inequívoca: sintomas de hiperglicemia importante (glicemia acima de 200 mg/dL necessariamente associada à poliúria, noctúria, polidipsia, polifagia noctúria e perda de peso inexplicada) ou presença de cetoacidose diabética.

- Demonstração de hiperglicemia para diagnóstico de DM:

- Glicemia aleatória maior do que 200 mg/dL na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia (polidipsia, poliúria, noctúria e perda inexplicada de peso) OU
- Glicemia em jejum de 8 horas \geq 126 mg/dL em duas ocasiões OU
- Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga \geq 200 mg/dL OU
- HbA1c \geq 6,5% em duas ocasiões.

4.1.1 Critérios de inclusão para o tratamento com insulina análoga de ação rápida

Para o uso da insulina análoga de ação rápida, os pacientes deverão apresentar, além dos critérios de inclusão de DM1, **todas** as condições descritas em laudo médico:

- Uso prévio de insulina NPH e insulina Regular por pelo menos **três meses**;
- Apresentação, nos **últimos seis meses**, de pelo menos um dos critérios abaixo após terem sido excluídos fatores causais para as hipoglicemias (redução de alimentação sem redução da dose de insulina, exercício físico sem redução da dose de insulina, revisão dos locais de aplicação de insulina, uso de doses excessivas de insulina, uso excessivo de álcool):
 - Hipoglicemia grave (definida pela necessidade de atendimento emergencial ou de auxílio de um terceiro para sua resolução) comprovada mediante relatório de atendimento emergencial ou registros em softwares ou glicosímetros;



- Hipoglicemia não graves repetidas (definida como dois episódios ou mais por semana) caracterizadas por glicemia capilar < 54mg/dL com ou sem sintomas ou < 70mg/dL acompanhado de sintomas (tremores, sudorese fria, palpitações e sensação de desmaio);
- Hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana);
- Persistente mau controle, comprovado pela análise laboratorial dos últimos doze meses de acordo com os critérios da HbA1c.
- Realização de automonitorização da glicemia capilar (AMG) no mínimo três vezes ao dia;
- Acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com médico e equipe multidisciplinar e sempre que possível com endocrinologista.

4.1.2 Critérios de inclusão para o tratamento com insulina análoga de ação prolongada

Para o uso da insulina análoga de ação prolongada, os pacientes deverão apresentar, além dos critérios de inclusão de DM1, todas as condições descritas em laudo médico:

- Uso prévio da insulina NPH associada à insulina análoga de ação rápida por pelo menos **três meses**;
- Apresentação, **nos últimos seis meses**, de pelo menos um dos critérios abaixo após terem sido excluídos fatores causais para as hipoglicemias (redução de alimentação sem redução da dose de insulina, exercício físico sem redução da dose de insulina, revisão dos locais de aplicação de insulina, uso de doses excessivas de insulina, uso excessivo de álcool):
 - Hipoglicemia grave (definida pela necessidade de atendimento emergencial ou de auxílio de um terceiro para sua resolução) comprovada mediante relatório de atendimento emergencial, registros em *softwares* ou glicosímetros, quando disponível;
 - Hipoglicemia não graves repetidas (definida como dois episódios ou mais por semana) caracterizadas por glicemia capilar < 54mg/dL com ou sem sintomas



- ou < 70mg/dL acompanhado de sintomas (tremores, sudorese fria, palpitações e sensação de desmaio);
- Hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana);
- Persistente mau controle, comprovado pela análise laboratorial dos últimos doze meses de acordo com os critérios da HbA1c.
- Acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com médico e equipe multidisciplinar e sempre que possível com endocrinologista;
- Realização de automonitorização da glicemia capilar (AMG) no mínimo três vezes ao dia.

4.2 Critérios de manutenção do tratamento com insulina análoga de ação rápida e prolongada

Para a manutenção do tratamento com a insulina análoga de ação rápida e insulina análoga de ação prolongada, o paciente deverá comprovar a manutenção da automonitorização e do acompanhamento regular além de apresentar, nos **últimos seis meses**, pelo menos um dos critérios abaixo, descritos em laudo médico:

- Attingir as metas de controle glicêmico, conforme quadro 1. Necessário anexar resultado de HbA1c do período avaliado ou a situação da variabilidade glicêmica por softwares ou outros métodos, quando disponível;
- Redução mínima de 0.5% no valor da HbA1c;
- Melhora dos episódios de hipoglicemia, comprovada por meio de registro em glicosímetros ou meios gráficos disponíveis;
- Presença de condições clínicas que possam promover ou contribuir para a glicemia fora das metas, não persistente por mais de seis meses.



Quadro 1. Metas de HbA1c para indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 1:

HbA1c %	Crianças e adolescentes	Adulto	Idoso*
	<7,5	< 7,0	entre 7,5 e 8,5

*Idosos saudáveis ou com poucas doenças crônicas coexistentes e função cognitiva funcional intacta devem ter objetivos glicêmicos mais baixos (como HbA1c <7,5%), enquanto aqueles com múltiplas doenças crônicas coexistentes, comprometimento cognitivo ou dependência funcional deve ter objetivos glicêmicos menos rigorosos (como HbA1c <8,0-8,5%). HbA1c: hemoglobina glicada. Fonte: ADA, 2019; SBD; 2017-2018.

4.3 - Critérios de Exclusão

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios apresentados abaixo:

- Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 ou que não atenderem os critérios de inclusão;
- Pacientes com hipersensibilidade à insulina;
- Pacientes que não atingirem a faixa de idade preconizada na bula;
- Para tratamento com insulina análoga de ação rápida ou prolongada: pacientes que não atenderem aos critérios de manutenção do tratamento.

5 - CASOS ESPECIAIS

5.1. Pacientes em uso prévio com insulina análoga

Os pacientes que já fazem uso de insulina análoga, para serem incluídos neste protocolo para o tratamento com insulina análoga de ação rápida ou prolongada, deverão cumprir os critérios de manutenção do tratamento.

5.2 Adultos com o diagnóstico de diabetes autoimune (*Late Autoimmune Diabetes in Adults - LADA*)

Na suspeita clínica de diabetes autoimune latente do adulto, para o tratamento com insulina análoga de ação rápida ou prolongada, estes pacientes deverão apresentar, além dos critérios de inclusão deste protocolo os exames: dosagem de peptídeo C, acrescidos dos



resultados da pesquisa e titulação de pelo menos um dos marcadores de auto-imunidade (Anti-ICA ou Anti ilhota de langerhans, Anti IAA ou Anticorpo anti-insulina ou outros disponíveis). Fica a critério do médico assistente as situações em que os pacientes apresentem sintomas de insulinopenia e dosagem de peptídeo C positivo, sem a presença de autoanticorpos relacionados com diabetes.

Códigos dos procedimentos no sistema de gerenciamento da tabela unificada de procedimentos (SIGTAP):

02.02.06.028-4 - DOSAGEM DE PEPTÍDEO C

02.02.03.051-2 - PESQUISA DE ANTICORPOS ANTIILHOTA DE LANGERHANS

02.02.03.052-0 - PESQUISA DE ANTICORPOS ANTIINSULINA

5.3 Gestantes

O aconselhamento pré-concepcional deve ser incorporado aos cuidados rotineiros do diabetes, em todas as mulheres com potencial reprodutivo. O planejamento da gravidez deve ser discutido e a contracepção eficaz deve ser prescrita e usada até que a mulher esteja preparada e pronta para engravidar. Durante o aconselhamento deve-se abordar a importância do manejo glicêmico para reduzir o risco de anomalias congênitas, pré-eclâmpsia, macrossomia e outras complicações como retinopatia diabética (ADA, 2018).

Em geral, recomenda-se o controle intensificado da glicemia e monitoramento rigoroso em mulheres grávidas com diabetes e naquelas com intenção de engravidar (ANVISA, 2019). Recomenda-se a automonitorização de glicose no sangue em jejum e após as refeições (ADA, 2018). Portanto, é indispensável que as gestantes recebam monitor de glicemia capilar e fitas reagentes para a realização de pelo menos três a quatro testes glicêmicos por dia (ADA, 2017).

O controle glicêmico durante a gravidez é considerado ótimo quando os valores de glicemia pré-prandial ou em jejum são mantidos entre 65 e 95 mg/dL (até 99 mg/dL em mulheres com risco de hipoglicemia), com um pico pós-prandial 1 hora após as refeições até 140 mg/dL e 2 horas após as refeições até 120 mg/dL. No entanto, em mulheres com histórico



de hipoglicemia, deve-se estabelecer metas menos rigorosas baseadas na experiência clínica e na individualização do cuidado (SBD, 2018; ADA, 2018).

O tratamento indicado é a manutenção do esquema *basal-bolus* com múltiplas doses de insulina visando-se obter o melhor controle metabólico possível antes da concepção (HbA1c < 6,5%) e mantendo-o durante toda a gestação. Gestantes com diabetes prévio devem realizar glicemias pré-prandiais e pós-prandiais para obterem controle glicêmico adequado. As glicemias pré-prandiais são recomendadas para as mulheres com DM1 prévio para ajuste na dose de insulina análoga de ação rápida. A monitorização das glicemias pós-prandiais está associada com controle glicêmico melhor e menor risco de pré-eclâmpsia (SBD 2017-2018; ADA 2019).

No início do primeiro trimestre, há um aumento da necessidade de insulina, seguido por uma diminuição da 9ª até a 16ª semanas. Período em que podem ocorrer um aumento de episódios de hipoglicemia. Após a 16ª semanas, o aumento rápido da resistência à insulina requer aumentos semanais da dose de insulina (cerca de 5% por semana) para atingir os alvos glicêmicos. Há aproximadamente o dobro de necessidades de insulina no final do terceiro trimestre. Em geral, uma proporção menor da dose diária total deve ser dada como insulina basal (< 50%) e uma proporção maior (>50%) como insulina prandial. No final da gravidez, muitas vezes há um nivelamento ou uma pequena diminuição da necessidade de insulina (ADA, 2018).

As análogas de insulinas asparte, glargina e detemir comparadas as insulinas humanas mostraram segurança quanto a desfechos maternos e fetais vs. insulinas humanas em estudos de meta-análise que avaliaram ensaios clínicos e estudos observacionais em DM 1, DM 2 e DM gestacional. A lispro, no entanto, associou-se a maior peso ao nascimento e maior incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (WANG e Xu, 2015).

As informações constantes em bula indicam que as análogas de insulinas de ação rápida asparte e lispro podem ser usadas na gestação (categoria B), enquanto que a glulisina deve ser evitada (categoria C) (ANVISA, 2019). Quanto às análogas de insulinas de ação



prolongada, o tratamento com detemir (categoria B) pode ser considerado durante a gravidez. A insulina glargina (categoria C) não apresenta estudo clínico controlado em mulheres grávidas. Em estudos com animais, com doses de até seis a 40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez. A insulina degludeca também não apresenta experiência clínica em mulheres grávidas, contudo, estudos de reprodução animal não revelaram quaisquer diferenças entre a insulina degludeca e a insulina humana em relação à embriotoxicidade e teratogenicidade (ANVISA, 2019).

O tratamento das gestantes é de responsabilidade do médico assistente que deverá avaliar em quais situações os benefícios superam os riscos e informar por meio de relatório médico a necessidade do ajuste de dose. Recomenda que o acompanhamento seja realizado, sempre que possível, por equipe especializada.

5.4 Lactantes e lactentes

O período imediato que segue o parto tradicionalmente é caracterizado por necessidade menor de insulina em lactantes com DM1, bem como por aumento da demanda de glicose para prevenção de hipoglicemia materna. Em geral, nesse período a necessidade de insulina materna se reduzirá em 60% relativamente à dose total diária usada durante a gestação (RINGHOLM, 2012).

Os recém-nascidos de mães com DM1 (lactentes) têm maior risco de hipoglicemia, distúrbios respiratórios e icterícia no período de pós-parto imediato, especialmente se o controle glicêmico materno não for otimizado. A hipoglicemia neonatal pode ser minimizada através de alimentação frequente do lactente (a cada três horas) (RINGHOLM, 2012).

O aleitamento materno deve ser encorajado. Nas mulheres que amamentam poderá haver necessidade de redução da dose de insulina em mais aproximadamente 10% em relação à dose diária prévia à gestação (RINGHOLM, 2012). Uma vez que a glicemia materna pode variar muito neste período, recomenda-se monitorização mais frequente da glicemia capilar



e correções de doses de insulina e de alimentação antes e após a amamentação. Não foram encontrados estudos randomizados que avaliaram qual a melhor estratégia para estes ajustes ou se a insulina humana ou insulina análoga são preferenciais, sugerindo-se individualização caso a caso.

6 - ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da pessoa com DM1 possui cinco componentes principais: educação em diabetes, insulinoterapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática monitorada de exercício físico (ADA, 2019). É um tratamento complexo em sua prescrição e execução e exige a participação intensiva do paciente que precisa ser capacitado para tal. A evolução do tratamento deverá ocorrer da seguinte forma: Insulina NPH ou insulina NPH associada à insulina regular; insulina NPH associada à insulina análoga de ação rápida e, insulina análoga de ação rápida associada à insulina análoga de ação prolongada (APÊNDICE 2).

A educação dos pacientes e familiares para o autocuidado envolve processos de educação sobre: alimentação saudável, contagem de carboidratos, prática de exercícios físicos, identificação e tratamento da hipoglicemia, administração de insulina, insulinoterapia intensiva e AMG e o rastreamento de complicações. Os objetivos de controle glicêmico devem ser determinados individualmente, de acordo com a idade do paciente e a capacidade de identificar e tratar hipoglicemias (Tabela 1).



Tabela 1: Objetivos glicêmicos para pessoas com DM1

Parâmetros	Crianças e Adolescentes	Adultos	Gestantes
Glicemia pré-prandial (mg/dL)	70 a 145	70 a 130	< 90
Glicemia pós-prandial (mg/dL)	90 a 180	< 180	1ª hora < 140 2ª hora < 120
Glicemia ao deitar (mg/dL)	120 a 180	-	-
Glicemia na madrugada (mg/dL)	80 a 162	-	-
HbA1c (%)	< 7,5	< 7,0	< 6,0

Fonte: SBD, 2017-2018.

6.1 Fatores de adesão ao tratamento da diabetes

A adesão ao tratamento é um fator fundamental para o sucesso do tratamento das pessoas com diabetes, assim recomenda-se trabalhar esse aspecto em conjunto com a sua família e identificar possíveis barreiras que impedem a adesão (GUÍAS DE PRÁTICA CLÍNICA, 2009-2010; SBD 2017-2018). O controle adequado da doença está relacionado à diversos fatores e inclui o entendimento da família acerca do DM1 (SAFYER et al., 1993). A adolescência é um estágio da vida que está associado a um pior controle metabólico em pacientes com DM (MORRIS, et al 1997). Paciente com transtornos de saúde mental, como depressão e ansiedade, apresentam pior controle glicêmico (WHITTEMORE et al., 2002).

6.2 Tratamento não farmacológico

As intervenções não medicamentosas são indispensáveis para um controle glicêmico adequado e referem-se à educação em diabetes e estímulo ao autocuidado, orientação nutricional, e cessação do tabagismo (ADA, 2017b). Idealmente, o cuidado do paciente com DM deve ser provido por vários profissionais da área da saúde, incluindo enfermeiro, farmacêutico, nutricionista, psicólogo, cirurgião dentista, assistente social, educador físico e profissionais da área da educação (SBD 2017-2018, ADA 2019a).



Os esforços da equipe devem ser centrados na perspectiva do paciente, conhecendo a sua rotina e entendendo as suas respostas glicêmicas. Os pacientes devem adquirir conhecimentos e instituir hábitos em relação aos objetivos glicêmicos, automonitorização glicêmica, administração de insulina, identificação e tratamento de hipoglicemias, ajuste de doses de insulinas de acordo com o nível glicêmico, contagem de carboidratos e quantidade de carboidratos da refeição. O programa educacional precisa ser compatível com o nível de desenvolvimento cognitivo e adaptado à capacidade intelectual da criança, adolescente e dos familiares. Recomenda-se que os pais estejam completamente envolvidos no processo de educação e autogerenciamento do DM e que a transição da responsabilidade sobre os cuidados com a doença seja realizada de maneira gradual e flexível, no momento apropriado e sob a supervisão de profissionais com experiência em educação em DM (SBD 2017-2018, ADA 2019a).

As recomendações nutricionais para uma alimentação saudável para a população geral são aplicáveis aos pacientes com DM1. A diferença consiste no fato de que as refeições devem estar relacionadas com a insulino-terapia e a prática de exercícios físicos, com o objetivo de atingir os alvos glicêmicos pré-determinados. Maiores informações sobre contagem de carboidratos e fator de correção (FC) são apresentadas no anexo 2 deste protocolo e estão disponíveis no Manual de contagem de carboidratos para pessoas com DM da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2016).

A atividade física regular sobre a saúde de indivíduos com DM1 está relacionada com melhora no condicionamento físico, na força muscular e na sensibilidade à insulina (COLBERG et al.,2013). As crianças com DM1, da mesma forma que crianças sem diabetes, devem ser encorajadas a realizarem, pelo menos, 60 minutos de atividade física todos os dias (ADA, 2019 a). Os adultos com diagnóstico de diabetes devem ser aconselhados a realizarem, pelo menos, 150 minutos de atividade física aeróbica no mínimo três vezes por semana, orientado por profissional capacitado (ADA, 2014).



Abordagens psicológicas para melhoria de adesão são eficazes em reduzir a HbA1c, embora o efeito tenha sido pequeno (VIANA et al., 2016), o que pode ser particularmente importante em crianças e adolescentes (WINKLEY et al., 2006).

O cuidado odontológico é importante para todas as pacientes com DM, visto que manifestações relacionadas a saúde bucal, como a doença periodontal (gingivite e periodontite) pode prejudicar o controle glicêmico. Outras manifestações bucais presentes em pacientes com DM, com dificuldade de controle glicêmico, são: xerostomia, hipossalivação, cárie dentária, síndrome da ardência bucal, glossodinia, candidíase oral, distúrbios da gustação (MELMED et al 2016).

Maiores informações sobre o tratamento não-medicamentoso recomendado em pessoas com DM podem ser encontradas nos Cadernos de Atenção Básica nº 35 – Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica (BRASIL, 2014a) e nº 36 – Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica – Diabetes Mellitus (BRASIL, 2014b) e nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.

6.3 Tratamento farmacológico

Pacientes com DM1 têm deficiência absoluta de insulina endógena, por isso, a insulino-terapia é obrigatória no tratamento, enquanto que medicamentos hipoglicemiantes orais não são recomendados. (ABDELGHAFAR et al., 2009; AL KHALIFAH et al., 2017; GUO et al., 2016; LIU et al., 2016; LIU et al., 2015).

Estudos nacionais apontaram que pacientes com baixa adesão aos esquemas insulínicos têm pior controle glicêmico, enquanto que indivíduos com maior adesão à dieta têm menos episódios de hipoglicemias e melhor adesão aos esquemas de insulina (GOMES & NEGRATO, 2016).

O tratamento intensivo, através de esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina NPH humana e insulina regular humana tornou-se o tratamento preconizado para pacientes com DM, desde a década de 90. Além do controle dos sintomas de hiperglicemia, esse



esquema mostrou-se capaz de reduzir o desenvolvimento e a progressão das complicações crônicas micro e macrovasculares da doença em comparação com o tratamento convencional (NATHAN et al., 2005; WRITING et al., 2015; KÄHLER et al., 2014; FULLERTON et al., 2014).

O esquema insulínico intensivo acarreta maior risco de hipoglicemias, incluindo hipoglicemias graves. O risco de hipoglicemias graves pode ser três vezes maior quando em tratamento intensivo em comparação ao tratamento não intensivo, sendo um importante fator limitante à eficácia da terapia insulínica intensiva. O ganho de peso também é observado e decorrente do tratamento intensivo (NATHAN et al., 2005; WRITING et al., 2015; KÄHLER et al., 2014; FULLERTON et al., 2014).

O esquema de insulinização deve incluir uma insulina de ação intermediária ou prolongada (insulina NPH humana ou análoga ação prolongada) e uma insulina de ação rápida em *bolus* (humana regular ou análoga de ação rápida), com doses fracionadas em três a quatro aplicações diárias, as quais devem respeitar a faixa etária, peso do paciente, gasto energético diário incluindo atividade física e dieta, levando-se em consideração possível resistência à ação da insulina e a farmacocinética desses medicamentos (Tabela 2).

Cabe ressaltar que o risco de episódios de hipoglicemia constitui importante barreira na busca do controle glicêmico adequado, tendo em vista que hipoglicemias graves costumam cursar com sintomas neuroglicopênicos e prejuízo do nível de consciência, podendo levar a convulsão e coma (PEDERSEN et al., 2014), bem como sequelas neurológicas irreversíveis. A ocorrência de hipoglicemias graves pode acarretar em limitação da autonomia do paciente para realização de atividades diárias comuns como dirigir e ainda ocasionar importantes limitações laborais.

De acordo com o perfil farmacocinético as insulinas podem ser classificadas segundo sua duração de efeito. As principais características dos perfis de ação das preparações são ilustradas na Figura 2.



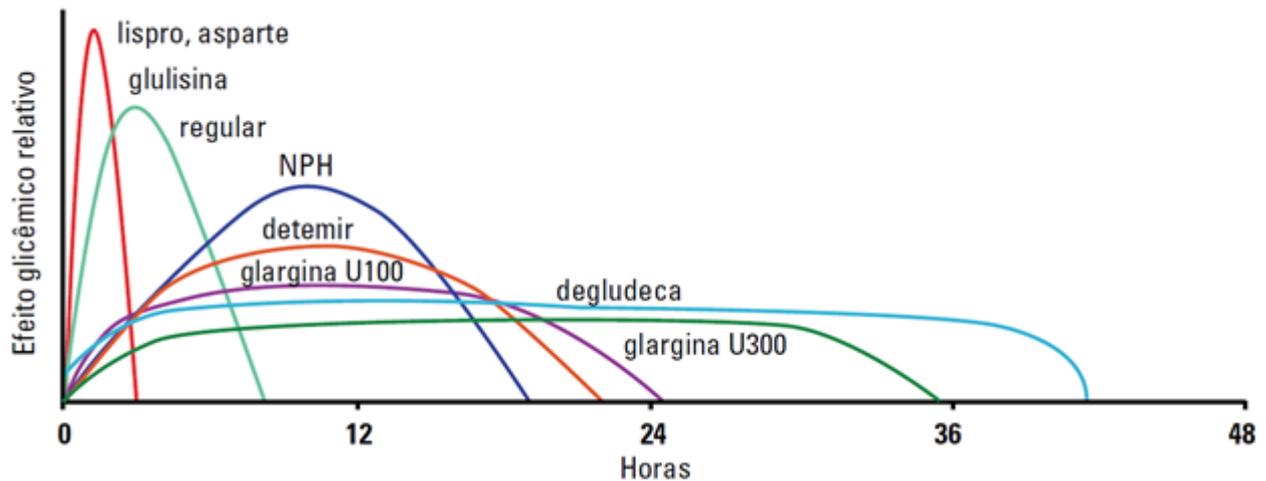
Tabela 2: Farmacocinética das insulinas NPH, regular e análogas de insulina de ação rápida e prolongada

Insulina	Início de ação	Pico de ação	Duração	Posologia	Aspecto
Lispro	5 – 15 min	30 – 90 min	4 – 6 h	Imediatamente antes das refeições ou imediatamente após	Cristalino
Asparte	5 – 15 min	30 – 90 min	4 – 6 h		Cristalino
Glulisina	5 – 15 min	30 – 90 min	4 – 6 h		Cristalino
Regular	30 – 60 min	2 – 3 h	5 – 8 h	30 minutos antes das refeições	Cristalino
NPH	2 – 4 h	4 – 10 h	10 – 18 h	1-3x/dia (recomendar dose noturna às 22 horas)	Turvo (requer homogeneização)
Glargina 100	2 – 4 h	sem pico	20 – 24 h	1x/dia	Cristalino*
Detemir	1 – 3 h	6 – 8 h	18 – 22 h	1-2x/dia	Cristalino*
Degludeca	21 – 41 min	sem pico	até 42 h	1x/dia	Cristalino*
Glargina 300	6 h	sem pico	até 36 h	1x/dia	Cristalino*

Todas as análogas de insulinas disponíveis no Brasil têm concentração de 100 u/ml, exceto a glargina que além de 100 ui/ml também tem concentração de 300 ui/ml; *As análogas de insulinas de ação prolongada não requerem homogeneização, como a insulina humana NPH.

Adaptado de Weinert LS e colaboradores. SBD, 2017- 2018.

Figura 2. Perfis de ação das diferentes insulinas e análogas de insulinas.



Fonte: SBD, 2017-2018

6.3.1 Insulina NPH

A insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) é uma suspensão cristalina de insulina formada pela adição de uma molécula de protamina, que prolonga seu efeito e promove ação intermediária, assim, essas modificações deram origem a insulina com perfil cinético diferenciado. A insulina NPH não deve ser administrada em monoterapia, recomenda-se o uso em combinação com a insulina regular ou com a insulina análoga monomérica de ação rápida (ANVISA, 2019; ATKINSON; 2016).

6.3.2 Insulina humana de ação rápida (regular)

A insulina regular contém como princípio ativo a insulina humana monocomponente, hormônio idêntico àquele produzido pelo pâncreas humano, e não possui modificações em sua molécula. A insulina regular é uma insulina de ação curta utilizada para cobrir ou corrigir oscilações da glicose do período pós-prandial e também hiperglicemias aleatórias. Por ser uma insulina com perfil de segurança conhecido, foi utilizada como comparador em muitos estudos que avaliaram análogas de insulinas de ação rápida com eficácia semelhante no controle glicêmico (SIEBENHOFE et al., 2006; BRASIL, 2017; HOLLEMAN & GALE, 2007; FULLERTON et al., 2016; WOJCIECHOWSKI et al., 2015).

6.3.3 Insulina Análoga de ação rápida



Este grupo é formado por três representantes: asparte, lispro e glulisina. Todas possuem farmacocinética semelhante, com início de ação em 5-15 minutos, pico de ação em 1-2 horas e duração de 3-4 horas (tabela 1). Esta farmacocinética é consequência da redução da capacidade dessas análogas de se agregarem no tecido subcutâneo, resultando em comportamento de insulina monomérica (WOJCIECHOWSKI et al., 2015).

Em quatro meta-análises que compararam as análogas de insulinas de ação rápida à insulina regular no tratamento de pessoas com DM 1, as análogas de insulinas de ação rápida foram associadas à uma discreta melhora no controle glicêmico (redução média 0,1 a 0,15% na HbA1c) (SIEBENHOFE et al., 2006; BRASIL, 2017; HOLLEMAN & GALE, 2007; FULLERTON et al., 2016; WOJCIECHOWSKI et al., 2015) e à redução dos episódios de hipoglicemia grave e noturna, ainda que para este último desfecho tenha sido observada uma alta heterogeneidade nos resultados dos estudos (SIEBENHOFE et al., 2006; BRASIL, 2017; HOLLEMAN & GALE, 2007; FULLERTON et al., 2016; WOJCIECHOWSKI et al., 2015).

Não foram encontrados estudos de longo prazo ou que avaliassem desfechos ditos primordiais para análogas de insulinas de ação rápida comparativamente à insulina regular, demonstrando escassez de informações quanto à segurança em longo prazo das primeiras. No entanto, foi discutida a relevância de alguns desfechos como o controle glicêmico pós-prandial e ao fato de que o resultado de HbA1c refere-se a uma média, sem distinção dos possíveis extremos pelos quais os pacientes estão sujeitos.

Adicionalmente, foi conduzida uma busca na literatura para identificar evidências sobre a comparabilidade das análogas de insulinas de ação rápida. Uma coorte retrospectiva avaliando o uso das insulinas asparte e lispro identificou que não houve diferenças estatisticamente significativas nas chances de ter um evento hipoglicêmico, complicações ou diminuição da HbA1c entre qualquer das comparações (RACSA et al., 2017; DREYER et al., 2005; PHILOTHEOU et al., 2011).

Recente revisão sistemática, realizada pela Sociedade Brasileira de Diabetes, comparou as análogas de insulina de ação rápida com a insulina humana regular. Os objetivos primários



foram glicemia pós-prandial e frequência de hipoglicemias (total, noturnas e graves). Os autores concluem que as análogas de insulina de ação rápida foram superiores à insulina humana regular nos seguintes desfechos: episódios de hipoglicemia (-7%), hipoglicemia noturna (-45%), hipoglicemia grave (-32%), glicemia pós-prandial (-19,44 mg/dL) e HbA1c (-0,13%) (MELO et al.,2019).

Com relação à potencial imunogenicidade de análogas de insulina de ação rápida, foi identificado um estudo que avaliou a medida dos anticorpos com anti-insulina (AI) quando foram utilizadas as insulinas regular humana, insulina NPH e as análogas de insulina de ação rápida (lispro ou asparte) de três fabricantes diferentes. Os resultados não diferiram em relação à imunogenicidade. As análogas de insulina de ação rápida não aumentaram os níveis de AI em pacientes tratados anteriormente apenas com insulina humana.

Os pacientes que usaram preparações de insulina de diferentes marcas não diferiram em relação à dose diária de insulina ou HbA1c (MIANOWSKA et al., 2011). Assim, não há evidências que impossibilitem a transição do paciente pelo uso de uma das análogas de insulina de ação rápida, visto a similaridade de efeitos entre a lispro, asparte e glulisina identificada nos estudos relatados. Deve-se optar pela prescrição da insulina análoga de ação rápida com melhor resultado de custo-minimização a ser disponibilizada pelo Ministério da Saúde (MS). Informações acerca da distribuição, dispensação da insulina análoga de ação rápida e orientações aos profissionais de saúde serão divulgadas pelo MS periodicamente conforme cada período aquisitivo.

6.3.4 Insulina análoga de ação prolongada

As análogas de insulina de ação prolongada possuem quatro representantes: glargina 100, glargina 300, detemir e degludeca. Cada insulina análoga é formada por sequência de aminoácidos semelhante à insulina humana, diferindo apenas pela troca de alguns desses aminoácidos.



As modificações nas sequências de aminoácidos proporcionam diferentes padrões de solubilidade aos fármacos e conseqüentemente perfis de absorção diferenciados. A glargina 100 apresenta duração de ação de aproximadamente 24 horas, sem picos, permitindo administração uma vez por dia (ANVISA, 2019) enquanto que a glargina 300, apresenta efeito maior em relação à glargina U100 (até 36 horas)(SHIRAMOTO et al., 2015). A detemir liga-se de forma reversível à albumina, resultando em absorção lenta, sem picos e duração de ação entre 12 e 24 horas (SHIRAMOTO et al., 2015). A degludeca permanece em depósito solúvel no tecido subcutâneo sendo lenta e continuamente absorvido na circulação, resultando em ausência de picos, baixa variabilidade dos níveis insulinêmicos e duração de ação de até 42 horas, permitindo aplicação diária sem horário específico, desde que com mais de 8h de intervalo após a última aplicação (HAAHR e HEISE, 2014).

Diversos estudos clínicos compararam eficácia e segurança das análogas de insulina de ação prolongada entre si. Para a comparação de insulina glargina *versus* detemir foram consideradas três RS, nas quais não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa na redução dos níveis de HbA1c. Adicionalmente, Dawoud et al. (2018) demonstrou não haver diferenças significativas ou clinicamente relevantes na taxa de hipoglicemia grave entre as insulinas glargina e detemir. Cinco ECR incluídos na revisão de Tricco et al. (2014) não relataram mortes em ambos os braços, quando comparado detemir uma vez por dia e glargina uma vez por dia.

No tocante à avaliação de insulina glargina *versus* degludeca, foram incluídas três RS demonstrando que não houve diferença estatisticamente significativa entre as insulinas na redução dos níveis de HbA1c. Zhang et al. (2018) e Dawoud et al. (2018) não apresentaram diferenças clinicamente relevantes na taxa de hipoglicemia grave entre as insulinas glargina e degludeca. Zhang et al. (2018) e Liu et al. (2018) demonstraram que a degludeca está associada a uma menor taxa de episódios hipoglicêmicos noturnos. A taxa de eventos adversos graves foi menor para insulina degludeca do que para glargina, mas não houve diferença entre as insulinas em relação ao risco de mortalidade total e de eventos cardiovasculares graves.



Por fim, na comparação de insulina detemir *versus* degludeca apenas Dawoud et al. (2018) demonstraram que não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as insulinas em relação à redução dos níveis de HbA1c e nas taxas de episódios de hipoglicemia grave. Em suma, as análogas de insulina de ação prolongada demonstram benefício clínico modesto, sendo o seu efeito mais proeminente para o controle da hipoglicemia grave e noturna. Seu uso como regime basal de insulina para DM1 parece beneficiar mais os pacientes que apresentam episódios recorrentes de hipoglicemia. Deve-se optar pela prescrição da insulina análoga de ação prolongada com melhor resultado de custo-minimização a ser disponibilizada pelo Ministério da Saúde (MS). Informações acerca da distribuição, dispensação da insulina análoga de ação prolongada e orientações aos profissionais de saúde serão divulgadas pelo MS periodicamente conforme cada período aquisitivo.

6.4 Administração das Insulinas

A via de administração usual das insulinas é a subcutânea (SC). A aplicação SC 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. Há variações da cinética da insulina se injetada em segmentos envolvidos na prática de atividades e/ou de exercícios, como por exemplo, nos membros superiores e inferiores (ADA, 2017).

A insulina regular deve ser injetada 30 minutos antes das refeições; a insulina análoga de ação rápida deve ser injetada cinco a 15 minutos antes das refeições ou imediatamente após; a insulina análoga de ação prolongada, de uma forma geral, pode ser administrada uma vez ao dia, sempre no mesmo horário, ou conforme as especificidades de cada medicamento (ADA, 2017).

Para correção da hiperglicemia de jejum ou da pré-prandial, escolhe-se uma insulina basal (intermediária) ou insulina análoga de ação prolongada, enquanto que para tratamento da hiperglicemia associada às refeições (pós-prandial) seleciona-se uma insulina de ação



rápida ou insulina análoga de ação rápida (ADA, 2017). A insulina regular também pode ser aplicada por vias intravenosa (IV) e intramuscular (IM), em situações que requerem efeito clínico imediato, dessa forma requer cautela e profissional com conhecimento específico para administrar o uso.

Maiores informações sobre técnicas de aplicação de insulina podem ser encontradas no Apêndice 3 deste protocolo e estão disponíveis no Caderno de Atenção Básica nº 36 (Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica – Diabetes Mellitus) (Brasil, 2014b) e nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD 2017-2018).

6.5 Uso de seringas e canetas de insulina

As insulinas são administradas por meio de seringas graduadas em unidades internacionais (UI) ou canetas de aplicação. Ambas são apresentadas em vários modelos, sendo que alguns permitem até mesmo o uso de doses de 0,5 unidades de insulina. Assim como as seringas, as canetas podem ser usadas com agulhas de diferentes comprimentos. A escolha da agulha e das técnicas de aplicação desses medicamentos pela caneta seguem, em geral, as mesmas orientações da aplicação de insulina por meio de seringas (BRASIL, 2013; SBD, 2015) .

As seringas são os dispositivos mais utilizados no Brasil e possuem escala graduada em unidades adequadas à concentração da insulina U-100, disponível no Brasil. As seringas para insulina com agulha fixa, sem dispositivo de segurança, estão disponíveis em três apresentações: capacidade para 30, 50 e 100 UI. A seringa com capacidade para 100 UI é graduada de duas em duas unidades, para 30 e 50 UI a escala é de uma em uma unidade e seringas para 30 UI com escala de meia em meia unidade. É importante ressaltar que essas duas últimas (30 e 50 UI) permitem a administração de doses ímpares. Para os profissionais de saúde, que devem usar seringa de insulina com agulha fixa e dispositivo de segurança para realizar aplicação, estão disponíveis seringas com capacidade para 50 e 100 UI (BRASIL, 2013; SBD, 2015).

A caneta de aplicação de insulina tem se tornado uma opção popular nos últimos anos. Entre as suas vantagens em relação à seringa, estão a praticidade no manuseio e transporte,



além da opção de uso com agulhas mais curtas e finas. Essas vantagens proporcionam maior aceitação social e melhor adesão ao tratamento, melhorando, conseqüentemente, o controle glicêmico (BRASIL, 2013; SBD, 2015). No mercado brasileiro estão disponíveis canetas recarregáveis e canetas descartáveis, que além desse aspecto ainda podem se diferenciar pela marca, graduação e dosagem máxima por aplicação.

6.6. Sistema de infusão contínua de insulina (SICI) ou Bomba de insulina

Os sistemas de infusão contínua de insulina (SICI) são conhecidos como bomba de insulinas e constituem dispositivos mecânicos com comando eletrônico que injetam insulina de forma contínua, a partir de um reservatório, para um cateter inserido no subcutâneo, geralmente na parede abdominal (região periumbilical), nádegas e/ou coxas (ocasionalmente). Estes aparelhos simulam a fisiologia normal, com liberação contínua de insulina (basal) e por meio de pulsos (bolus) nos horários de refeições ou para correções de hiperglicemia (SBD, 2015).

Até o momento as evidências comparando o uso de SICI e o esquema basal-*bolus* com, não conseguiram identificar evidência de superioridade do SICI. Um estudo de metanálise da Cochrane (YEH et al., 2012) entre pacientes com DM1 de idades variadas, dos quais sete destes estudos incluíram pacientes abaixo de 18 anos, mostrou que o uso de SICI se associou com redução discreta na HbA1c (em torno de 0,3%). Em relação à frequência de hipoglicemias, os resultados dos ensaios clínicos incluídos na meta-análise da Cochrane (YEH et al., 2012) são variados, enquanto alguns estudos mostram redução da frequência de hipoglicemias graves, outros não demonstram qualquer redução, e a meta-análise global não demonstrou benefício em termos de redução de hipoglicemias graves (YEH et al., 2012; FATOURECHI et al., 2009).

O uso de SICI não substitui o cuidado do paciente no controle da alimentação e monitorização da glicemia, além de requerer outros dispositivos para manutenção do tratamento e cuidado do paciente como o uso de cateteres. Por conseguinte, as SICI não estão incorporadas no SUS.



7 - FÁRMACOS

- Insulina NPH 100 UI/mL suspensão injetável;
- Insulina regular 100 UI/mL solução injetável;
- Insulina Análoga de ação rápida 100 UI/mL solução injetável;
- Insulina Análoga de ação prolongada 100 UI/ml ou 300 UI/ml solução injetável.

8 - ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

A dose total diária de insulina preconizada em indivíduos com DM1 com diagnóstico recente ou logo após episódio de cetoacidose diabética varia de 0,5 a 1 unidade por quilograma por dia (UI/kg/dia) (BOLLI, 2006). Esta dose depende da idade, peso corporal, estágio puberal, tempo de duração da doença, estado do local de aplicação de insulina do número e da regularidade das refeições, do automonitoramento, da HbA1c pretendida, do tipo, frequência e intensidade das atividades físicas e das intercorrências (infecções e dias de doença) (BANGSTAD et al., 2009).

Durante a fase de remissão parcial (lua de mel), a dose diária total de insulina administrada é geralmente <0,5 UI/kg/dia (BOLLI et al., 2011) e posteriormente, com a evolução da doença, a necessidade diária de insulina aumenta para 0,7 a 1 UI/kg/dia em crianças pré-púberes, podendo alcançar 1 a 2 UI/kg/dia durante a puberdade ou, em situações de estresse (físico ou emocional), indo até 1,2 a 1,5 UI/kg/dia, situações reconhecidas como de resistência à ação da insulina (Quadro 2) (BOLLI, 2006; BOLLI et al., 2011; TAMBORLANE et al., 2012).

Recomenda-se que a dose da insulina basal diária varie de 40% a 60% da dose total de insulina utilizada na tentativa de mimetizar a secreção endógena de insulina, utilizando para isso a insulina NPH (ação intermediária) em duas a três aplicações diárias ou as insulinas de ação prolongada (uma a duas vezes ao dia). O restante da dose diária recomendada deve ser administrado em forma de *bolus* (com insulina regular ou insulina análoga de ação rápida) antes das refeições (5 a 15 minutos antes ou imediatamente após para insulina



análoga de ação rápida ou imediatamente após e 30 minutos antes para insulina regular) com vistas a atingir metas de glicemias pré e pós-prandiais (BOLLI et al., 2011; MALERBI et al., 2006).

Quadro 2: Dose total diária de insulina e insulina basal para pessoas com DM1

Pacientes com DM1	Dose total diária de insulina (UI/Kg/dia)	Dose total diária de insulina basal (UI/Kg/dia)
Diagnóstico recente (lua de mel)	< 0,5	< 0,25
Após a remissão parcial/adultos	0,7 a 1,0	0,3 a 0,5
Crianças:		
Lactentes	0,2 a 0,4	0,1 a 0,2
Pré-púberes	0,5 a 0,8	0,2 a 0,4
Púberes	0,8 a 2,0	0,4 a 1,0

Fonte: Adaptado de Tamborlane et al., 2012

Outra possibilidade de cálculo de dose de insulina regular ou insulina análoga de ação rápida nas refeições é de 0,05 UI/kg/dia no café da manhã e 0,1 UI/kg/dia no almoço e jantar, com doses variadas nas refeições intermediárias de acordo com a necessidade e metas glicêmicas a serem alcançadas (BOLLI et al., 2011). Insulina análoga de ação prolongada, por sua vez, deve ser administrada em doses de 0,1 a 0,2 UI/Kg/dia (ou 10 UI) em dose única ou dividida em duas aplicações diárias.

O ajuste na dose das insulinas pode ser necessário em pacientes que tiveram um aumento de suas atividades físicas, mudaram sua dieta habitual ou durante doenças concomitantes (ANVISA, 2019).

8.1 Insulina humana NPH (basal)

A dose total diária da insulina basal NPH, deverá corresponder à metade da dose total diária de insulina. Na tabela 3 estão descritas as doses totais diárias da insulina NPH, de acordo com o grupo etário, e que deverá ser administrada duas a três vezes ao dia e eventualmente, quatro vezes ao dia (a maior parte dos pacientes usa três vezes : antes do desjejum, antes do almoço e antes de dormir ou 22h) (MELO, 2014, SUBRAMANIAN et al., 2016, SBD 2017-2018).



Recomenda-se que a última dose de NPH do dia seja administrada antes de dormir, aproximadamente às 22 horas ou 8 horas antes do despertar do paciente. A utilização de doses de NPH antes do jantar pode provocar pico de ação durante a madrugada, causando hipoglicemias noturnas e concentrações reduzidas de insulina no período do amanhecer quando, geralmente, há piora na ação da insulina (MELO, 2014, SUBRAMANIAN et al., 2016, SBD 2017-2018). Os pacientes que usam uma ou duas doses elevadas de insulina NPH podem apresentar hipoglicemia, se atrasarem ou omitirem refeições, devido ao pico pronunciado destas doses de NPH.

O ajuste das doses das insulinas basais deve ser de acordo com as glicemias pré-prandiais, glicemias no período do sono e a presença de hipoglicemias entre as refeições e no período de sono. Caso ocorra queda ou elevação da glicemia maior do que 30 mg/dL, no período de sono ou entre as refeições, sugere-se a redução ou aumento da última dose de insulina basal em 10 a 20%, respectivamente. Esta excursão glicêmica deve ser observada sem que haja lanches entre as refeições principais, correção de hiperglicemia pós-prandial e lanches e *bolus* (prandial e de correção) antes de dormir para avaliação do controle glicêmico noturno. Caso ocorra hipoglicemia, pela omissão dos lanches entre as refeições principais ou por atraso de uma das refeições ou no período noturno, sugere-se redução da última dose de insulina basal administrada antes da hipoglicemia, em 10 a 20% (MELO, 2014, SUBRAMANIAN et al., 2016).

8.2 Insulina Análoga de ação rápida e insulina regular (*bolus*)

Recomenda-se administrar a insulina regular 30 minutos antes das refeições principais, em duas ou três aplicações diárias. A insulina regular possui limitações quanto ao seu uso como insulina *bolus* porque deve ser administrada, no mínimo, 30 minutos antes das refeições, dificultando o ajuste de dose de acordo com a ingestão de carboidratos na refeição e a glicemia pré-prandial. Por este motivo, calcula-se uma dose fixa a ser administrada antes das refeições principais. Uma forma de calcular estas doses da insulina regular é utilizar



metade da dose total diária de insulina (UI/Kg/dia), distribuídas nas três refeições principais, de acordo com a ingestão de alimentos (BOLLI et al., 2011; MALERBI et al., 2006).

A principal via de aplicação é subcutânea (SC), excepcionalmente, podem ser utilizadas as vias intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) para o tratamento de CAD. Alternativamente pode ser utilizado um esquema de dose fixa para a refeição associada ao *bolus* de correção (APÊNDICE 4).

A dose de insulina *bolus* corresponde à insulina de ação rápida administrada previamente às refeições, para metabolização dos carboidratos ingeridos (*bolus* prandial ou da alimentação) e para correção de hiperglicemias (*bolus* de correção). A insulina análoga de ação rápida pode ser administrada imediatamente antes ou, em situações de exceção, imediatamente após as refeições. O ideal é que corresponda a 50% ou mais da dose total diária de insulina e que seja administrada antes das refeições principais, de acordo com a ingestão de carboidratos e níveis glicêmicos. Desta forma, a dose de insulina de ação rápida (*bolus*) administrada antes das refeições é composta de duas doses: o *bolus* prandial e o *bolus* de correção, calculados separadamente, somadas e administrados juntos (MELO, 2014, SUBRAMANIAN et al., 2016; DEWITT, 2003; SBD 2017-2018).

8.3 Insulina Análoga de ação prolongada:

- *Glargina 100 UI/mL solução injetável*: administrada uma vez ao dia, por via subcutânea (SC), em qualquer hora do dia, preferencialmente, no mesmo horário todos os dias. O regime de doses (dose e intervalos) devem ser ajustados de acordo com a resposta individual.
- *Detemir 100 UI/mL solução injetável* pode ser administrada uma vez ou duas vezes ao dia. Para pacientes que estão mudando de terapia: a conversão de insulina glargina e insulina NPH em insulina detemir deve ser realizada numa base de unidade para unidade; individualizar a dosagem com base na resposta clínica; administração subcutânea uma vez por dia com a refeição da noite ou ao deitar; ou dividida em 2 doses iguais administradas com a refeição da noite, ao deitar, ou 12 horas após a dose da manhã; usar insulina



- de ação rápida ou curta para a necessidade de insulina diária restante; individualizar a dosagem com base na resposta clínica.
- *Glargina 300 UI/mL solução injetável*: administrada uma vez ao dia, por via SC, em qualquer hora do dia, preferencialmente, no mesmo horário todos os dias. Glargina 300 UI/mL deve ser combinada com uma insulina de ação rápida antes das refeições. O regime de doses (dose e intervalos) deve ser ajustado de acordo com a resposta individual.
 - *Degludeca 100 UI/mL solução injetável*: administrar a insulina degludeca, por via SC, uma vez ao dia a qualquer hora do dia, preferencialmente no mesmo horário todos os dias. Para DM1, a degludeca deve ser administrada associada com insulina de ação rápida, para cobrir as necessidades de insulina prandial e de correção. A dose de degludeca deve ser ajustada de acordo com as necessidades individuais dos pacientes. É recomendado otimizar o controle glicêmico pelo ajuste de dose de acordo com a glicemia de jejum, entre as refeições e no período de sono.

Estabelecer os objetivos glicêmicos é o primeiro passo para iniciar a insulinoterapia intensiva (SBD 2017-2018, ADA 2019). É importante que os pacientes calculem a sua dose de *bolus* de correção de acordo com os objetivos glicêmicos e as glicemias pré-prandiais, e assim sejam envolvidos no gerenciamento do diabetes.

9 - TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento medicamentoso com insulina não pode ser interrompido para os pacientes com DM1, visto que podem desencadear um quadro de cetoacidose diabética, coma e morte. Entretanto, o tratamento deve ser revisto e ajustado de acordo com a indicação médica seguindo as orientações deste Protocolo.

Pacientes em uso de insulina análoga de ação rápida ou prolongada deve ter o tratamento interrompido, retornando ao uso da insulina basal quando não comprovarem os critérios de manutenção deste protocolo. Recomenda-se que estes pacientes tenham a adesão à terapia avaliada e intervenções educativas com foco na adesão à terapia.



Ressalte-se aqui, que antes da interrupção do tratamento com insulina análoga as medidas para melhorar a adesão devem ser envidadas e registradas no prontuário do usuário.

10 - BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhor controle glicêmico possível;
- Melhora dos sintomas relacionados à hiperglicemia;
- Diminuição das complicações agudas e crônicas de DM 1;
- Diminuição da incidência de episódios de hipoglicemia grave e de episódios de hipoglicemia noturna.

11 - MONITORIZAÇÃO

A monitorização da glicemia pelo paciente (automonitorização da glicemia - AMG) é indicada para todos os pacientes com DM 1 (ADA, 2017). Os dados e a frequência da AMG podem ser obtidos por sistemas que realizam o *download* e a análise das glicemias estocadas no glicosímetro. Em unidades de saúde onde não é possível realizar o *download* dos dados dos glicosímetros, pode ser solicitado aos pacientes o registro das suas glicemias em tabelas e por um período de no mínimo 15 a 30 dias, com a análise dos resultados durante a consulta com profissionais de saúde.

Os pacientes com DM1 devem realizar a AMG domiciliar para ajustes das doses de insulina e para a avaliação do tratamento. A AMG fornece aos pacientes informações imediatas sobre o controle glicêmico, permitindo a identificação precisa de hipoglicemias e hiperglicemias, aumentando a segurança dos pacientes e prescritores e motivando os pacientes a realizarem as mudanças necessárias na alimentação, atividade física e doses de insulina.

O controle glicêmico pode ser avaliado por glicemias capilares de jejum, pós-prandial e pela HbA1c. As glicemias capilares são utilizadas para orientar o ajuste das doses de insulina, uma vez que apontam os momentos no decorrer do dia em que ocorre falta ou excesso de sua ação. A HbA1c é utilizada para avaliar o controle glicêmico em médio e longo prazo, refletindo os últimos três meses de controle glicêmico.



Recomenda-se a medida no início do tratamento e a cada três meses, podendo ser realizada apenas semestralmente para aqueles pacientes com controle ótimo (ADA, 2017b).

Aos pacientes com DM1 é necessário o acompanhamento médico regular (mínimo duas vezes ao ano) com médico endocrinologista; na ausência de endocrinologista, um médico clínico com experiência no tratamento de DM.

Cabe destacar que a avaliação do controle glicêmico não deve se restringir à HbA1c, pois outros critérios importantes são: a frequência de hipoglicemias, principalmente as noturnas, graves e a variabilidade glicêmica (VG). A VG é um dos parâmetros do controle glicêmico que vem ganhando importância e foi demonstrada associação entre a VG da glicemia de jejum e hipoglicemias, hipoglicemias noturnas e graves (DEVRIES, 2019). A adesão à terapia e a melhora do controle glicêmico dependem da utilização de um esquema de insulino terapia individualizado e que atenda a todos esses parâmetros de controle glicêmico, sem comprometimento da qualidade de vida (SBD, 2019).

As pessoas com DM1 precisam e devem realizar a AMG domiciliar para ajustes adequados das doses de insulina, seja de ação rápida, ou de prolongada, e para a avaliação do tratamento. A AMG fornece aos pacientes informações imediatas sobre o controle glicêmico, permitindo a identificação precisa de hipoglicemias e hiperglicemias, aumentando a segurança dos pacientes e prescritores e motivando os pacientes a realizarem as mudanças necessárias na alimentação, atividade física e doses de insulina (SBD 2017-2018, ADA 2019a).

12 - ACOMPANHAMENTO

Os pacientes com DM1 devem manter acompanhamento por toda vida, visto que a doença é crônica e o tratamento será permanente. Este deve ser feito com avaliação clínica e laboratorial, pelo menos duas vezes ao ano, sempre que possível com médico especialista (endocrinologista) e as complicações crônicas devem ser rastreadas anualmente, a partir



do 5º ano de duração da doença ou antes, na puberdade ou diante de outra situação a critério clínico. Maiores informações acerca das avaliações, exames e periodicidade são apresentadas no Apêndice 5.

A retinopatia diabética deve ser rastreada com exame de fundo de olho (NATHAN et al., 2017) a doença renal diabética com a determinação da albuminúria, preferencialmente, em amostra isolada de urina corrigida pela creatinina e creatinina sérica; e a neuropatia periférica diabética pelo exame neurológico dos pés com pesquisa das sensibilidades térmica, vibratória e protetora, esta última avaliada através do monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 gramas (ADA, 2017c;SBD 2017-2019, ADA 2019; IWGDF, 2019). Maiores informações sobre avaliação de pé diabético são apresentadas no Apêndice 6.

Além disso, todos os pacientes com DM1 devem ter a pressão arterial medida ao menos duas vezes por ano e o perfil lipídico deve ser avaliado ao menos uma vez ao ano. A avaliação das complicações macrovasculares deve ser realizada em todo paciente sintomático (ADA, 2017c). Nos pacientes assintomáticos, a avaliação pode ser feita a partir da estratificação do seu risco cardiovascular de modo individualizado, com a utilização das ferramentas disponíveis para avaliação de risco, segundo as Diretrizes Brasileiras e a indicação de exames laboratoriais dependerá do risco de cada paciente (BERTOLUCI et al., 2017).

13 - CENTRO DE REFERÊNCIA (CR) OU SERVIÇO DE REFERÊNCIA (SR)

Pacientes com DM1 devem ser atendidos e educados, preferencialmente, em CR ou SR por médico especialista (endocrinologista) e equipe de saúde multiprofissional. Esses pacientes devem ser avaliados periodicamente em conjunto com a atenção primária quanto à adesão ao tratamento, ao conhecimento sobre a doença e o tratamento, à eficácia do tratamento, à necessidade de ajuste de doses das insulinas e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica.

14 - REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR



Devem ser observados os critérios de inclusão, manutenção e exclusão estabelecidos neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas, dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

15 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se cientificar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.



REFERÊNCIAS

Abdelghaffar S, Attia AM. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD006691.

ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018 Dec;132(6):228-248

ADA 2017 a -Association AD. 4. Lifestyle Management. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S33-S43.

ADA 2017 b - Association AD. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S64-S74.

ADA 2017 d Association AD. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S75-S87.

ADA 2017c Association AD. 10. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S88-S98.

Association AD. 13. Management of Diabetes in Pregnancy. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S114-S9.

Association AD. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S64-S74.

Al Khalifah RA, Alnhdi A, Alghar H, Alanazi M, Florez ID. The effect of adding metformin to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes.* 2017.

American Diabetes Association - ADA b 4. Lifestyle Management. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S33-S43.

American Diabetes Association –ADA a. Standard of Medical Care in Diabetes 2019. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1

American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S11-S24.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. *Diab Care* 2014; 37:S14-S80.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Disponível em http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro de medicamentos.



Aplicação de Insulina: Dispositivos e técnica de aplicação. 2015. Disponível <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/002-Diretrizes-SBD-Aplicacao-Insulina-pg219.pdf>).

Associação Brasileira De Diabetes. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/>

ATKINSON; M. A. Type 1 Diabetes Mellitus. Williams Textbook of Endocrinology. Thirteenth Edition, 2016.

Bangstad HJ, Danne T, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:82-99.

Bertoluci MC, Moreira RO, Faludi A, Izar MC, Schaan BD, Valerio CM, et al. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM). *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:53.

Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomized controlled trial *Lancet* 2016, 388(10057):2254-2263)

Bolli GB, Andreoli AM, Lucidi P. Optimizing the replacement of basal insulin in type 1 diabetes mellitus: no longer an elusive goal in the post-NPH era. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13 Suppl 1:S43-52.

Bolli GB. Insulin treatment in type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2006;12 Suppl 1:105-9.

Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Insulinas análogas de ação rápida para Diabetes Mellitus Tipo 1. Brasília: 2017. Disponível em:http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Insulinas_DiabetesTipo1_final.pdf

Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo I. Brasília: 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/Insulinas-tipol-FINAL.pdf>

Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo I. Relatório de recomendação nº 440 de março de 2019. Brasília, 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Insulinas_Analogas_DM1.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Caderno de Atenção Básica nº 35. Brasília:



Ministério da Saúde, 2014. Disponível em:http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_doenca_cronica_cab35.pdf

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica Diabetes Mellitus. Caderno de Atenção Básica nº 36. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em:http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_36.pdf

Bulário ANVISA. Disponível em:http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 16 de maio de 2019.

Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW. The 10-s maximal sprint. *Diabetes Care*. 2006;29:601-606.

Cemeroglu AP, Kleis L, Wood A, Parkes C, Wood MA, Davis AT. Comparison of the effect of insulin glulisine to insulin aspart on breakfast postprandial blood glucose levels in children with type 1 diabetes mellitus on multiple daily injections. *Endocr Pract*. 2013 Jul-Aug; 19(4):614-9. doi: 10.4158/EP12399.OR. PubMed PMID: 23425652

Colberg SR, Riddell MC. Physical activity: regulation of glucose metabolism, clinical management strategies, and weight control. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013.

Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57(12):3169-76.

Dawoud D, O'Mahony R, Wonderling D, Cobb J, Higgins B, Amiel SA. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2018 Feb;21(2):176-84.

DeVries JH, Bailey TS, Bhargava A, Gerety G, Gumprecht J et al.,. Day-to-day fasting self-monitored blood glucose variability is associated with risk of hypoglycaemia in insulin-treated patients with type 1 and type 2 diabetes: A post hoc analysis of the SWITCH Trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):622-630.

DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ, Dutch Insulin Pump Study G. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2074-80

DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. *JAMA* 2003; 289:2254-2264.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo : Editora Clannad, 2017. Disponível em :<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>



Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E, Van Leendert R. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2005 Nov;37(11):702-7. PubMed PMID: 16308840.

Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 7;(6):CD005542).

Fatourechhi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):729-40.

Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G, et al. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(5):1094-102.

Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(11):978-86.

Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(2):CD009122.

Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(6):CD012161.

Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1892-7.

Golicki DT, Golicka D, Groele L, Pankowska E. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2008;51(2):233-40.

Gomes MB, Coral M, Cobas RA, Dib SA, Canani LH, Nery M, et al. Prevalence of adults with type 1 diabetes who meet the goals of care in daily clinical practice: a nationwide multicenter study in Brazil. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97(1):63-70.

Gomes MB, Negrato CA. Adherence to insulin therapeutic regimens in patients with type 1 diabetes. A nationwide survey in Brazil. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;120:47-55.



Governo do Distrito Federal Secretaria de Estado de Saúde Subsecretaria de Atenção Integral à Saúde Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saúde. Insulinoterapia na SES-DF. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2018/04/ENDOCRINOLOGIA-1-Insulinoterapia.pdf>.

Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1289-1294.

Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellitus tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10. Disponível em: www.diabetes.org.br

Guo H, Fang C, Huang Y, Pei Y, Chen L, Hu J. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;121:184-91.

Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(9):787-800.

Holleman F, Gale EA. Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia*. 2007;50(9):1783-90.

Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Sep;14(9):780-8. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01580.x. Epub 2012 Mar 9. Review. PubMed PMID: 22321739.

International Hypoglycaemia Study Group (IHSG). Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2017 Jan;60(1):3-6. DOI: 10.2337/dc16-2215

Ji L, Zhang P, Zhu D, Lu J, Guo X, Wu Y, et al. Comparative effectiveness and safety of different basal insulins in a real-world setting. *Diabetes, Obesity and Metabolism [Internet]*. 2017 Aug [cited 2019 Jan 29];19(8):1116–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28230322>

Kähler P, Grevstad B, Almdal T, Gluud C, Wetterslev J, Lund SS, et al. Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2014;4(8):e004806.

Kawamori R, Kadowaki T, Ishii H, Iwasaki M, Iwamoto Y. Efficacy and safety of insulin glulisine in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 891–899.



Liu C, Wu D, Zheng X, Li P, Li L. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(2):142-8.

Liu W, Yang XJ. The Effect of Metformin on Adolescents with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:3854071.

LIU, Wei; YANG, Xiaojie; HUANG, Jing. Efficacy and Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Fifteen Clinical Trials. *International journal of endocrinology*, v. 2018, 2018.

Malerbi D, Damiani D, Rassi N, Chacra AR, Niclewicz ED, Silva Filho RL, et al. [Brazilian Diabetes Society consensus statement--intensive insulin therapy and insulin pump therapy]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(1):125-35.

Manual de contagem de carboidratos. Sociedade Brasileira de diabetes. 2016. Disponível em:<http://www.diabetes.org.br/publico/images/manual-de-contagem-de-carboidrato2016.pdf>

McNeilly AD, McCrimmon RJ. The Scylla and Charybdis of glucose control in childhood type 1 diabetes? *Pediatr Diabetes.* 2015;16(4):235-41.

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology.* 13th Edition ed2016.

Melo KFS et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2019 Jan 3;11:2.

Melo, KFS e Calliari, LEP. Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1. In: *Tratado de Endocrinologia.* 2014.

Mianowska B, Szadkowska A, Pietrzak I, Zmysłowska A, Wegner O, Tomczonek J, Bodalski J, Młynarski W. Immunogenicity of different brands of human insulin and rapid-acting insulin analogs in insulin-naïve children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2011 Mar;12(2):78-84. doi: 10.1111/j.1399 5448.2010.00659.x. PubMed PMID: 20522172.

Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(4):372-8.

Morris AD1, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet.* 1997 Nov 22;350(9090):1505-10



Nathan DM, Bebu I, Lachin JM. Frequency of Evidence-Based Screening for Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med.* 2017;377(2):195.

Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353(25):2643-53.

Negrato CA, Lauris JRP, Saggiaro IB, Corradini MCM, Borges PR, Crês MC, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes between 1986 and 2015 in Bauru, Brazil. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;127:198-204.

Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes.* 2009;10(1):52-8.

Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Christiansen JS, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(7):553-61.

Perazo MNA. Respostas agudas e crônicas de portadores de diabetes mellitus tipo 1 às sessões de exercícios aeróbio e resistidos. Tese de doutorado – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2007.

Philotheou A, Arslanian S, Blatniczky L, Peterkova V, Souhami E, Danne T. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2011 Mar; 13(3):327-34. doi: 10.1089/dia.2010.0072. Epub 2011 Feb 3. PubMed PMID: 21291333; PubMed Central PMCID: PMC3045789.

Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ.* 2011;343:d3805.

Racsa PN, Meah Y, Ellis JJ, Saverno KR. Comparative Effectiveness of Rapid-Acting Insulins in Adults with Diabetes. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017 Mar;23(3):291-298. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.3.291. PubMed PMID: 28230457.

Ramalho AC, de Lourdes Lima M, Nunes F et al. The effect of resistance versus aerobic training on metabolic control in patients with type-1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006 Jun;72(3):271-6.

Ringholm L. et al. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 659–667, 2012



Safyer A W, Hauser S T, Jacobson A M, Bliss R, Herskowitz R D, Wolfsdorf J I, Wertlieb D. The impact of the family on diabetes adjustment: A developmental perspective, *Child & Adolescent Social Work Journal*, 1993, vol. 10 2 (pg. 123-140).

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes: Aplicação de insulina: dispositivos e técnica de aplicação 2014-2015. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/002-Diretrizes-SBD-Aplicacao-Insulina-pg219.pdf>

Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização sobre hemoglobina glicada (a1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. 2018. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/images/banners/posicionamento-3-2.pdf>

Secretaria de Estado da Saúde do Paraná – SESA. Superintendência de Gestão de Sistemas de Saúde – SGS. Centro de Medicamentos do Paraná – CEMEPAR. Protocolo clínico para dispensação de análogos de insulina para pacientes com diabetes mellitus tipo 1 na rede pública de saúde do paraná. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/>

Shiramoto M, Eto T, Irie S, Fukuzaki A, Teichert L, Tillner J, et al. Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):254-60.

Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003287.

Silva MER, Mory D & Davini E. Marcadores genéticos e autoimunes do diabetes melito tipo 1: da teoria à prática. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(2):166-180.

Subramanian S, Baidal D, Skyler JS, Hirsch IB. The Management of Type 1 Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trenc  DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2016 Nov 16. Acesso: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279114/>

Szypowska A, Golicki D, Groele L, Pankowska E. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121(7-8):237-46.

Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, Golicki D. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(4):567-74.



Tamborlane WV1, Sikes KA. Insulin therapy in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 Mar;41(1):145-60.

Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et al., Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia* (2019) 62:1167–1172 <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4863-8>

Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2014;349(oct):1–13. Available from: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5459.long>

Tshiananga JK, Kocher S, Weber C, Erny-Albrecht K, Berndt K, Neeser K. The effect of nurse-led diabetes self-management education on glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Diabetes Educ.* 2012 Jan-Feb;38(1):108

Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD006297.

Viana LV, Gomes MB, Zajdenverg L, Pavin EJ, Azevedo MJ, Group BTDS. Interventions to improve patients' compliance with therapies aimed at lowering glycated hemoglobin (HbA1c) in type 1 diabetes: systematic review and meta-analyses of randomized controlled clinical trials of psychological, telecare, and educational interventions. *Trials.* 2016;17:94.

Wang Lv S, J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):749-56.

Weinert LS, Leitão CB, Schmidt MI, Schaan BD. Diabetes Melito: diagnóstico e tratamento. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, editors. *Medicina Ambulatorial: Conduas de Atenção Primária Baseada em Evidência.* Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 905-19.

Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):311

Whittemore R; Kanner, S, Singleton S, Hamrin V; Chiu J, Grey M. Correlates of depressive symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes.* 3,3:135-143. 2002.

Winkley K, Ismail K, Landau S, Eisler I. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2006;333(7558):65.

Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewińska E, Jaros P, Mierzejewska B, Skarżyńska-Duk J, et al. Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(3):141-51.



Wojciechowski P, Ryś P, Lipowska A, Gawęska M, Małecki MT. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121(10):333-43.

Writing Group for the DERG, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA.* 2015;313(1):45-53.

Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(5):336-47.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

INSULINA NPH, INSULINA REGULAR, INSULINA ANÁLOGA DE AÇÃO RÁPIDA E PROLONGADA

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **insulina NPH, insulina regular e insulina análoga de ação rápida e prolongada**, indicados para o tratamento da **diabetes mellitus tipo 1 (DM 1)**.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que os medicamentos que passo a receber podem trazer os seguintes benefícios:

- Melhor controle glicêmico possível;
- Melhora dos sintomas relacionados à hiperglicemia;
- Diminuição das complicações agudas de DM 1
- Diminuição das complicações crônicas de DM 1;
- Diminuição de hipoglicemias graves (necessidade de ajuda de outras pessoas para recuperação) e de hipoglicemias noturnas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos:

- insulinas regular, NPH, análogas asparte e lispro: classificadas na gestação como categoria B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);

- insulina análoga glulisina: classificada na gestação como categoria C: não se sabe ao certo os riscos do uso na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico.

- insulina análoga degludeca: não há experiência clínica com a insulina degludeca em mulheres grávidas, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico.

- insulina análoga detemir: mulheres grávidas, ou que planejam engravidar, ou que estejam amamentando devem procurar seu médico para orientação quando estiver usando este medicamento, pois um ajuste na dose de insulina pode ser necessário durante a gravidez, e, particularmente após o parto.

- insulina análoga glargina: categoria de risco na gravidez C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

- efeitos adversos das insulinas: hipoglicemia (sintomas de baixo nível de açúcar no sangue) é o efeito mais comum, e pode se manifestar com suor frio, pele fria e pálida, dor de cabeça, batimento cardíaco rápido, enjoo, sensação de muita fome, alterações temporárias na visão, sonolência, sensação incomum de cansaço e fraqueza, nervosismo ou tremores, sensação de ansiedade, sensação de desorientação, dificuldade de concentração. Também pode ocorrer alergia (vermelhidão, inchaço, coceira) e alteração no local de aplicação (por isso a importância de não aplicar sempre no mesmo lugar) e ganho de peso.

- contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.



Autorizo o Ministério da Saúde (MS) e as Secretarias de Saúde (SES) a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim () Não

O meu tratamento constará do(s) seguinte(s) medicamento(s):

() insulina NPH

() insulina regular

() insulina análoga de ação rápida

() insulina análoga de ação prolongada

Local:	Data:
Nome do paciente:	
Cartão Nacional do SUS:	
Nome do responsável legal:	
Documento de identificação do responsável legal:	
Assinatura do paciente ou do responsável legal	
Médico:	
	CRM: RS:
_____ Assinatura e carimbo do médico Data:	



APÊNDICE 1

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DE LITERATURA

1. Levantamento de informações para planejamento da reunião de escopo com os especialistas

1.1 Tecnologias disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da diabetes mellitus tipo 1 (DM 1)

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais do SUS (SigTAP) para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

A partir das consultas realizadas foi possível identificar que os medicamentos atualmente disponíveis são:

- Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml
- Insulina Regular: solução injetável 100 UI/ml

Foi possível identificar que os **análogos de ação rápida** foram incorporados para o tratamento da DM 1, conforme relatório da CONITEC http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Insulinas_DiabetesTipo1_final.pdf

Os **análogos de ação prolongada** foram, recentemente, incorporados no SUS, conforme relatório da CONITEC http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Insulinas_Analogas_DM1.pdf

O presente Protocolo considera os relatórios de recomendação nº 245 de fevereiro de 2017 e nº 440 de março de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que versam, respectivamente, sobre o uso das insulina análoga de ação rápida e insulina análoga de ação prolongada para o tratamento da DM1, bem como fontes avulsas consideradas pelos autores. Por isso, novas referências foram adicionadas à versão do Protocolo de 2018, bem como a pergunta de pesquisa "As análogas de insulina de ação prolongada (glargina, detemir e degludeca) são eficazes, seguras e efetivas para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 1, quando comparadas à insulina NPH?" respondia por meio do relatório de incorporação nº 440 de março de 2019.

2 Buscas na literatura para elaboração do PCDT

A primeira versão do PCDT para DM 1 fora realizada em 2014, cuja metodologia de busca utilizada está detalhada como segue:

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed e na Biblioteca Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed foi realizada busca em 13/11/2014 com os termos *Mesh* "Diabetes Mellitus, Type 1" e "Therapeutics". Esta busca foi restrita para estudos em humanos e do tipo metanálise, sem restrições de linguagem, sendo localizados 63 estudos. Foram então excluídos estudos que não abordassem tratamentos para DM 1, com medicamentos ou intervenções não registradas no Brasil ou aqueles que não fossem de fato revisões sistemáticas com meta-análise. Com estes critérios, foram selecionadas 14 meta-análises.



Na Biblioteca Cochrane foi realizada busca com o termo “Diabetes Mellitus” restrito ao campo de título. Com isso foram encontradas 64 revisões sistemáticas completas. Destas, foram selecionadas aquelas sobre tratamento para DM 1, com medicamentos ou intervenções aprovadas no Brasil. Com isso foram incluídas mais 3 revisões sistemáticas.

Também foram consultados consensos de sociedades internacionais e nacionais, livros textos de endocrinologia e o *UpToDate*, disponível no site <http://www.uptodateonline.com/online/index.do>. Todas as fontes utilizadas tiveram as suas referências revisadas na tentativa de obter outros estudos relevantes e incluídos na elaboração deste protocolo, totalizando 39 referências incluídas neste Protocolo.

A fim de guiar a elaboração/atualização do presente PCDT foi realizada uma nova busca na literatura sobre diagnóstico e intervenções terapêuticas baseadas em evidências definidas pelas seguintes perguntas PICO, conforme quadro 1:

Quadro 1: Pergunta PICO

População	Pacientes com DM 1
Intervenção	Diagnóstico e tratamento clínico
Comparação	Sem restrição de comparadores
Desfechos	Segurança e eficácia

Adicionalmente, foi acrescido uma nova busca na literatura com o objetivo de analisar as evidências científicas atualmente disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança relacionadas ao uso das análogas de insulina de ação prolongada para o tratamento de DM1. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação se encontra no quadro abaixo.

Quadro 2: Pergunta PICO (relatório de incorporação – nº440 de março de 2019)

População	Pacientes com DM1.
Intervenção	Insulina Análoga de ação prolongada (Glargina, detemir e degludeca).
Comparadores	Insulina NPH.
Desfechos	- Níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c); - Episódios de hipoglicemia sintomática, grave e noturna; - Eventos adversos; - Qualidade de vida;
Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS) com ou sem meta-análise.

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas, conforme quadro 3:



Quadro 3: Buscas sobre intervenções terapêuticas

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 10/07/2017	"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	19	8 Motivo das exclusões: foram excluídos 11 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (4), que não apresentavam desenho de revisão sistemática ou meta-análise (2), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (associação de DM com outras doenças, terapias específicas para complicações crônicas do DM – 4) e que eram sobre medicamentos ou terapias não disponíveis no Brasil (1).
Embase Data da busca: 10/07/2017	'insulin dependent diabetes mellitus'/exp AND 'therapy'/exp AND [meta analysis]/lim AND [humans]/lim AND [2014-2017]/py	121	13 Motivos das exclusões: foram excluídos 105 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (26), que não apresentavam desenho de revisão sistemática ou meta-análise (23), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (associação de DM com outras doenças, terapias específicas para complicações crônicas, avaliações de incidência de complicações do DM, desfechos não clinicamente relevantes – 38), que eram sobre medicamentos ou terapias não disponíveis no Brasil (8) e que foram publicados somente no formato de resumo em evento científico (10). Três estudos foram excluídos por já terem sido incluídos em buscas anteriores.
Cochrane Library Data da busca: 10/07/2017	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees	29	6 Motivos das exclusões: foram excluídos 23 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (12), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (terapias específicas para complicações crônicas, avaliações de incidência de complicações do DM, desfechos não clinicamente relevantes – 10), que eram sobre medicamentos ou terapias não disponíveis no Brasil (1).

Foram também realizadas buscas sobre diagnóstico, conforme quadro 4:

Quadro 4: Busca por diagnóstico

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline	"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] AND	102	13



Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
(via PubMed) Data da busca: 10/07/2017	"Diagnosis"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])		Motivos das exclusões: foram excluídos 86 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (15), que não apresentavam desenho de revisão sistemática ou metanálise (7), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (associação de DM com outras doenças, terapias específicas para complicações crônicas, avaliações de incidência de complicações do DM, desfechos não clinicamente relevantes – 56), que eram sobre medicamentos ou terapias não disponíveis no Brasil (7) e que não foram realizados em humanos (1). Três estudos foram excluídos por já terem sido incluídos em buscas anteriores.
Embase Data da busca: 10/07/2017	'insulin dependent diabetes mellitus'/exp AND 'diagnosis'/exp AND [meta analysis]/lim AND [humans]/lim	71	0 Motivos das exclusões: foram excluídos 70 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (25), que não apresentavam desenho de revisão sistemática ou metanálise (30), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (associação de DM com outras doenças, terapias específicas para complicações crônicas, desfechos não clinicamente relevantes – 14), e que foram publicados somente no formato de resumo em evento científico (1). Um estudo foi excluído por já ter sido incluído em buscas anteriores.
Cochrane Library Data da busca: 10/07/2017	(MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees) AND (MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees)	5	1 Motivos das exclusões: foram excluídos 4 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (2), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (terapias específicas para complicações crônicas, avaliações de incidência de complicações do DM – 2).

Foram encontradas 347 referências, 41 foram selecionadas conforme critérios descritos acima. Os artigos selecionados encontram-se na tabela 1 (busca medline para tratamento), tabela 2 (busca embase para tratamento), tabela 3 (busca Cochrane para tratamento), tabela 4 (medline para diagnóstico), tabela 5 (busca Cochrane para diagnóstico).



Foram também utilizados como referência, livros texto, consensos de sociedades médicas e os relatórios de incorporação das análogas de insulina da CONITEC.



Tabela 1: Buca de evidência para tratametno - Medline

Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
1 - Rughooputh et al. PLoS One 2015, 10(12):e0145505. Protein Diet Restriction Slows Chronic Kidney Disease Progression in Non-Diabetic and in Type 1 Diabetic Patients, but Not in Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Glomerular Filtration Rate as a Surrogate.	Revisão sistemática com metanálise de ECRs de no mínimo 12 meses de duração	15 estudos, em DM tipo 1, em DM tipo 2, em não diabéticos e com população mista, n=1965	Restrição de proteínas na dieta	Taxa de filtração glomerular	Todos os estudos: Redução de -0.95 ml/min/1.73m ² /ano (95% CI: -1.79, -0.11) na TFG; Estudos em não diabéticos e DM tipo 1: Redução de -1.50 ml/min/1.73m ² /ano (95% CI: -2.73, -0.26) na TFG	Apenas 4 ECRs em DM tipo 1 exclusivamente, sem relato de metanálise deste subgrupo exclusivo
2 - Heller et al. Diabet Med 2016, 33(4):478-87. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia.	Metanálise de 6 ECRs multicêntricos, controlados, abertos, fase 3a, objetivando tratar até o alvo, com 26-52 semanas de duração	Original, dois estudos em DM tipo 1: Glargina, n=316, Degludeca, n=637 Extensão, dois estudos em DM tipo 1: Glargina, n=316, Degludeca, n=801	Glargina vs. degludeca	Hipoglicemias no turnas	Menores taxas de hipoglicemia noturna com degludeca vs. glargina (97 a 203 episódios/100 PYE, dependendo da definição)	Não realizada revisão sistemática previamente à metanálise
3 - Pillay et al. Ann Intern Med 2015, 163(11):836-47. Behavioral Programs for Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis.	Revisão sistemática com metanálise de ECRs, ensaios clínicos não randomizados, coortes, estudos tipo antes e depois	36 estudos em DM tipo 1, 31 eram ECRs	Programas comportamentais vs. cuidado usual	HbA1c, qualidade de vida, complicações crônicas do diabetes, mortalidade,	Redução HbA1c (-0.29%, 95% CI, -0,45 to -0,13 para cuidado usual; -0,44%, CI, -0,69 a -0,19 paratratamento ativo) em 6 meses. Sem diferenças após 12 meses.	Avaliação de todos os estudos considerada como médio e alto risco de vieses; metanalisar estudos de diferentes desenhos experimentais é



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
				aderência ao tratamento, mudanças na composição corporal, atividade física, ingestão nutricional.		metodologicamente questionável.
4 - Akbari et al. J Endocrinol Invest 2016, 39(2):215-25. Efficacy and safety of oral insulin compared to subcutaneous insulin: a systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática com metanálise de ECRs	11 estudos (n = 373), 5 em DM tipo 2, 6 em DM tipo 1.	Insulina oral vs. insulina subcutânea	Glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, insulinemia. Desfechos secundários: eventos adversos	Sem diferença nos desfechos primários entre as vias de administração das insulinas, exceto pela rapidez maior de ação da insulina oral.	Grandes variações metodológicas entre os estudos.
5 - ojciechowski et al. Pol Arch Med Wewn 2015, 125(3):141-51. Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática com metanálise de ECRs	16 estudos, 11 em DM tipo 1 (n=3447)	Insulina regular vs. insulina aspart	HbA1c Glicemias pós-prandiais Hipoglicemias, hipoglicemias graves, hipoglicemias noturnas	Maior redução da HbA1c com aspart (-0.11%; 95% CI, -0.16 to -0.05). Menor glicose pós-prandial com aspart vs. regular (desjejum: -1.40 mmol/l; 95% CI, -1.72 to -1.07, almoço, -1.01 mmol/l; 95% CI, -1.61 to -0.41, e jantar, -0.89 mmol/l; 95% CI, -1.19 to -0.59). Menor risco de hipoglicemia noturna com aspart (RR 0.76; 95% CI, 0.64-0.91)	4 ECRs recrutaram crianças



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
					Sem diferença quanto ao risco de hipoglicemia grave entre as insulinas	
<p>6 - Wang et al. Prim Care Diabetes, 2015, 9(5):362-9. Effects comparison between low glycemic index diets and high glycemic index diets on HbA1c and fructosamine for patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis.</p>	Revisão sistemática com metanálise de ECRs e estudos de caso-controle	19 estudos, n=840, 5 em DM tipo 1 (n=191)	Dietas com baixo índice glicêmico vs. com alto índice glicêmico	HbA1c Fructosamina	<p>Maior redução da HbA1c com dietas de baixo índice glicêmico (-0,42, 95%CI=-0,69 to -0,16, P<0,01). Maior redução da fructosamina com dietas de baixo índice glicêmico (-0,44, 95%CI=-0,82 to -0,06, P=0,02). Apenas DM tipo 1, 11 estudos: Sem diferença entre as dietas (HbA1c -0,17, 95%CI=-0,77 a 0,44)</p>	<p>Análises principais agregam dados de DM tipo 1 e DM tipo 2; n muito pequeno quando considerados apenas pacientes com DM tipo 1</p>
<p>7 - Yardley et al. Diabetes Res Clin Pract 2014, 106(3):393-400. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes.</p>	Revisão sistemática com metanálise de ECRs	6 ECRs em DM tipo 1 (n=323)	Exercício aeróbico ou de força vs. controle por no mínimo 2 meses, 2 vezes/semana	HbA1c Capacidade funcional Dose de insulina IMC Eventos adversos	<p>Redução da HbA1c no grupo exercício vs. controle (-0,78% (9 mmol/mol), 95% CI 1,14 (13 mmol/mol) a 0,41 (5 mmol/mol); p < 0,0001).</p>	<p>A metanálise principal envolveu 4 estudos, e 280 participantes; dos 191 do grupo exercício, 148 eram de um único estudo. Neste estudo o treinamento era combinado (aeróbico + de força); nos demais, o treinamento era de força. Risco de vieses não claro. Não reportadas hipoglicemias. Grupos controle não tinham visitas frequentes – o efeito da intervenção poderia ter se devido</p>



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
						apenas à maior frequência de contato com profissionais de saúde.

ECR = ensaio clínico randomizado; CI = Intervalo de confiança; TFG: Taxa de filtração glomerular; HbA1c: Hemoglobina glicada; DM = diabetes mellitus; PYE = patients-years of exposure; IMC = índice de massa corpora



Tabela 2 - Busca Embase para tratamento.

Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
1 - Khalifah et al. Pediatric Diabetes (2017). The effect of adding metformin to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus children: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática e metanálise de ECRs	Pacientes com DM tipo 1 com idade entre 6 a 19 anos de idade. n=325	Todos pacientes em uso de insulina, grupo ativo recebeu Metformina na dose que variou de 1000 a 2000mg vs. controle com placebo.	Desfecho primário: HbA1c, desfechos secundários: qualidade de vida, IMC, perfil lipídico, dose total de insulina e frequência de cetoacidose diabética.	A adição de Metformina reduziu a dose total de insulina em unit/kg/d= -0,15, IC 95%, -0,24, -0,06), e reduziu IMC kg/m ² (-1,46, IC 95%: -2,54, 0,38), e efeito semelhante na HbA1c = -0,05%, IC 95% -0,19, 0,29).	Apenas 6 ECR, média de idade: 15 anos. Não há descrição do tipo de insulina utilizada. Variação de tempo de seguimento entre 3 e 9 meses.
2 - Guo et al. Diabetes Research and Clinical Practice 2016, 121 (184-191). The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs com estudos em paralelo ou crossover.	Pacientes com DM tipo 1, n=228.	Grupo ativo usando inibidores DPP4 e insulina vs. grupo controle apenas com insulina.	Desfechos primários: HbA1c e dose total de insulina e frequência de hipoglicemias como desfecho secundário.	O uso de inibidores de PP4 não reduziu HbA1c -0,0 (IC 95% -0,16, 0,15), mas foi associado a menor dose de insulina - 2, 41UI/Kg/dia (IC95% -3,87, -0,94), Sem redução de hipoglicemias.	Apenas 6 ECR, 4 estudos com Sitagliptina, 1 com Vildagliptina e 1 com Saxagliptina. Um estudo incluiu pacientes com diabetes tipo 1 do adulto. Não relatam tipos de insulina em uso.
3 - Ashrafian et al. Obesity Surgery (2016) 26:8 (1697-1704). Type 1 Diabetes Mellitus and	Revisão sistemática e meta-análise de estudos retrospectivos.	Pacientes obesos com DM tipo 1 n=142	Intervenção cirúrgica em todos os pacientes, sem grupo controle.	Desfechos: redução de peso, HbA1c, dose total de insulina.	A cirurgia bariátrica produziu redução de peso corporal: 37kg(IC 95%: 23,9-50), redução de HbA1c 0,78%	Sem descrição do tipo de insulina utilizada.



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis					(IC 95%: 0,3-1,24), redução de dose de insulina 0,30UI/Kg/dia (0,17-1,44) e redução dos níveis de PAS, PAD, triglicerídeos e LDL e aumento dos níveis de HDL.	
4 - Viana et al. Trials (2016) 17:1 Interventions to improve patients' compliance with therapies aimed at lowering glycated hemoglobin (HbA1c) in type 1 diabetes: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled clinical trials of psychological, telecare, and educational interventions	Revisão sistemática e metanálise de ECRs	Pacientes com DM tipo 1, n=1782.	Intervenções: psicológica ou telecuidados ou educação ou psicoeducação.	HbA1c	Apenas a intervenção psicológica mostrou redução na HbA1c -0.310%; (IC 95%, -0.599 a -0.0210).	Sem descrição do tipo de insulina utilizada.
5 - Chow et al. Journal of Obesity (2016)	Revisão sistemática e	Pacientes obesos com DM tipo 1, IMC	Intervenção cirúrgica em todos	Desfechos: redução de IMC, HbA1c,	Ocorreu redução do IMC de 42,50±2,65	Não há descrição do tipo de insulina



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes for Type 1 Diabetes after Bariatric Surgery	metanálise	maior ou igual a 35kg/m ² . n=86. Seguimento: 12 meses	pacientes, sem grupo controle.	dose total de insulina.	kg/m ² para 29±1,76, redução de dose total de insulina de 98±26 UI/dia para 36±15 e redução de HbA1c 8,46±0,78% para 7,9±0,55 todos de maneira significativa.	usada. Bypass gástrico em Y de Roux- ocorreu em 69% dos pacientes, gastrectomia sleeve foi feita em 15% e derivação biliodigestiva em 14%.
6 - Liu et al. International Journal of Endocrinology (2016). The Effect of Metformin on Adolescents with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Pacientes com DM tipo 1, n=301.	Todos pacientes em uso de insulina, grupo ativo recebeu Metformina na dose que variou de 1000 a 2000mg vs. controle com placebo.	Desfecho primário: HbA1c, Desfechos secundários:, IMC, peso, dose total de insulina	Redução da HbA1c em favor do grupo metformina -0.37 %, (IC 95%: -0.64,-0.09), bem como redução no IMC e peso respectivamente: -0.36, (IC 95%: -0.59, -0.14); e -1.93, (IC 95%: -2.58, -1.27) e redução da dose total de insulina -0,11 UI/kg/d (IC 95%: -0,15,-0,06).	5 ECRs, não descreve tipos de insulina em uso.
7 - Dawoud et al. Value in Health (2015) 18:7	Revisão sistemática e metanálise de ECRs	DM tipo 1.	Sete grupos de tratamento: Insulina NPH 1 ou 2 ou 4 vezes/dia,	HbA1c, frequência de hipoglicemias e análise de custo-	Insulina determinar duas vezes/dia reduziu a HbA1c em -0,48% vs.	Publicação de resumo em anais de congresso. Sem descrição do



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
(A339). Basal insulin regimens: Systematic review, network meta-analysis, and cost-utility analysis for the National Institute For Health and Care Excellence (NICE) Clinical guideline on type 1 diabetes mellitus in adults			insulina Detemir 1 ou 2x/dia, Insulina Glargina e Insulina Degludeca.	efetividade.	insulina NPH até 4x/dia reduziu em 0.01%. insulina Determir foi a insulina mais custo efetiva entre as insulinas avaliadas.	número de pacientes por grupo estudado.
8 - Liu et al. Diabetes Technology and Therapeutics (2015) 17:2 (142-148) Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	DM tipo 1. n=300.	1. Todos pacientes em uso de insulina, grupo ativo recebeu Metformina na dose que variou de 500 a 2000mg vs. controle com placebo.	Dose de insulina, peso corporal, perfil lipídico,	Redução da dose de insulina - 1.36 UI/dia (IC 95%:- 2.28 ,- 0.45), redução de peso corporal - 2.41kg (IC95%: - 4.17 ,- 0.65), em favor do grupo da Metformina, bem como mínimas reduções no perfil lipídico em favor da Metformina.	8 ECRs. Não há descrição do tipo de insulina usada.
9 - Bell et al. The Lancet Diabetes and Endocrinology	Revisão sistemática e Metanálise de ECRs	DM tipo 1 uso de múltiplas doses de insulina ou bomba de	Contagem de carboidratos vs. dieta convencional	HbA1c	No geral, não houve redução na HbA1c - 0.35% (IC 95%: -0,75, 0,06).	599 adultos e 104 crianças com DM tipo 1. Não há descrição do tipo de insulina



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
(2014) 2:2 (133-140). Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis		insulina.				Porém, nos usada. pacientes adultos ocorreu uma redução significativa em favor da contagem de carboidratos: 0,64% (IC95%: -0,91, -0,37).
10 - Jones et al. Primary Care Diabetes (2014) 8:2 (91-100). Motivational interventions in the management of HbA1c levels: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática e metanálise de ECRs	Pacientes com diabetes, sendo n=1223 com dm tipo 1 e n=1895 com dm tipo 2	Intervenção motivacional (sessões de aconselhamento que variaram entre 15 a 60 minutos) ao longo de 5 a 12 meses de seguimento.	HbA1c	Não ocorreu benefício no grupo ativo: 0,17% (-0,09, 0,43).	Elevada heterogeneidad e entre os artigos, sem separação entre o tipo de DM.
11 - Kähler et al. BMJ Open (2014) 4:8 Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: A systematic	Revisão sistemática e Metanálise de ECRs	DM tipo 1, n=2254.	Tratamento intensivo de insulina vs. tratamento convencional	Avaliação de todas as causas de mortalidade, morte cardiovascular, doença microvascular, neoplasias, IMC, peso, hipoglicemias, custos, efeitos adversos, qualidade de vida	Não houve diferença significativa no controle glicêmico intensivo em relação ao desfecho de mortalidade geral (RR 1,16, IC 95%: 0,65 , 2,08) ou para mortalidade	Sem avaliação sobre o tipo de insulina. A análise de TSA mostrou poder insuficiente para diferenças de 10%.



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials				cetoacidose diabética.	cardiovascular (RR 0,49, IC 95%: 0,19, 1,24). Ocorreu redução do desfecho macrovascular composto e nefropatia respectivament e: 0,63 IC 95%: 0,41, 0,96) e RR: 0,37 (IC 95%: 0,27,0,50). O risco de hipoglicemia foi maior no grupo intensivo: RR 1.40 (IC 95%: 1.01,1.94).	
12 - Schmidt et al. Diabetic Medicine (2014) 31:8 (886-896). Effects of advanced carbohydrate counting in patients with Type 1 diabetes: A systematic review	Revisão sistemática e Metanálise de ECRs e estudos observacionais	DM tipo 1 uso de múltiplas doses de insulina ou bomba de insulina.	Contagem de carboidratos vs. dieta convencional nos ECR	HbA1c, peso, hipoglicemias,	Redução na HbA1c variou de 0.0–1.2% em favor da contagem de carboidratos e redução de hipoglicemias, sem diferença no peso corporal.	Sem avaliação sobre o tipo de insulina.



Tabela 3 Busca Cochrane para tratamento

Referencia	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
1 - Fullerton et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, 2. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus	Revisão sistemática com metanálise de ECRs	12 ECRs em DM1 (n=2230), com seguimento mínimo de 1 ano	Controle glicêmico com diferentes alvos	Redução do risco de aparecimento de complicações crônicas do diabetes com controle glicêmico mais intensivo vs. menos intensivo	Retinopatia: 6,2% vs. 23,2%, RR 0,27 (95% CI 0,18 a 0,42; P < 0,00001) Doença renal do diabetes: 6,3% vs. 28,4%; RR 0,56 (95% CI 0,46 a 0,68; P < 0,00001) Neuropatia: 4,9% vs. 13,9%; RR 0,35 (95% CI 0,23 to 0,53; P < 0,00001).	Eventos cardiovasculares foram raros, portanto não puderam ser considerados
2 - Langendam et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, 1. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus	Revisão sistemática com metanálise de ECRs	22 ECRs em DM1 incluídos na RS; 8 ECRs em DM1 incluídos na metanálise	Qualquer tipo de sistema de monitorização glicêmica (CGM) vs. monitorização glicêmica convencional.	HbA1c Hipoglicemias Episódios de cetoadicose Qualidade de vida Satisfação com o tratamento	Redução de HbA1c com CGM+BISI vs. MDI+glicemia capilar: -0,7%, 95% CI -0,8% a -0,5%, 2 ECRs; n= 562, I ² 84%. Redução de HbA1c com CGM vs. glicemia capilar: -0,2%, 95% CI -0,4% a -0,1%, 6 ECRs, n=963, I ² =55%.	



Referencia	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
<p>3 - Vardi et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, 3. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus</p>	<p>Revisão sistemática com metanálise de ECRs</p>	<p>23 ECRs em DM1 (análogos de longa duração, n= 3872 e NPH, n= 2915, controle)</p>	<p>Insulina NPH vs. Análogos de insulina de longa duração</p>	<p>HbA1c Glicemia jejum Hipoglicemias Ganho de peso Mortalidade relacionada ao tratamento Mortalidade relacionada ao diabetes Mortalidade total Qualidade de vida Complicações crônicas do diabetes</p>	<p>Redução de HbA1c com análogos de insulina de longa duração: -0,08 (95% CI -0,12 to -0,04); I²=79%.</p>	
<p>4 - Misso et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, 1. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus.</p>	<p>Revisão sistemática com metanálise de ECRs (crossover ou em paralelo)</p>	<p>23 ECRs em DM1 (n=976)</p>	<p>BISI vs. múltiplas doses de insulina</p>	<p>HbA1c Glicemia jejum Glicemia pós-prandial Hipoglicemias Qualidade de vida Peso Dose de insulina Eventos adversos Mortalidade total Complicações crônicas do diabetes Custos</p>	<p>Redução de HbA1c com BISI (-0,25% 95% CI -0,1 a -0,4) I²=50%.</p> <p>Sem diferença para hipoglicemias</p>	



Referencia	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
5 - Fullerton et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, 6. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus	Revisão sistemática com metanálise de ECRs	9 ECRs em DM1, mínimo 24 semanas seguimento (n=2693)	Insulina regular vs. Análogos de insulina de curta duração	Mortalidade Desfechos cardiovasculares Hipoglicemias graves HbA1c Eventos adversos Qualidade de vida Custos	Redução de HbA1c com análogo de curta duração (-0,15% 95% CI -0,2% a -0,1%; P < 0,00001) I ² =0%. Sem diferenças na chance de hipoglicemias graves	
6 - Abdelghaffar et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, 1. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents.	Revisão sistemática com metanálise de ECRs	2 ECRs em adolescentes com DM1, mínimo 3 meses seguimento (n=60)	Metformina + Insulina vs. Insulina apenas	HbA1c Eventos adversos Qualidade de vida Dose de insulina IMC Lipídios séricos Sensibilidade insulínica (clamp) Custos Mortalidade	Sugere que a metformina melhora o controle glicêmico	Não foi feita metanálise pela heterogeneidade dos dados

RS: Revisão sistemática; BISI: Bomba de infusão subcutânea de insulina; DM1 = diabetes mellitus tipo 1; DM2 = diabetes mellitus tipo 2; IMC = índice de massa corporal



Tabela 4 - Busca Medline para diagnóstico.

Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
1 - Floyd B et al. J Diabetes SciTechnol 2012, 6(5):1094-102. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus.	Revisão Sistemática e Metanálise	- Número de ECRs: 14 - Número de pacientes: 1.188 - 97,4% DM tipo 1	- Intervenção: monitoramento glicêmico contínuo (CGM) - Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)	Determinar (1) a eficácia e segurança do CGM e SMBG retrospectivos e em tempo real; (2) diferenças no controle glicêmico entre o CGM em tempo real e retrospectivo	- Oito estudos utilizaram CGM em tempo real e oito estudos utilizaram CGM retrospectivo - Comparado com SMBG, CGM foi associado com uma redução significativa de HbA1c [Δ HbA1c $-0,5\% \pm 0,5\%$ ($P=0,002$) versus $-0,2\% \pm 0,3\%$ ($P=0,006$); $p=.006$ entre os grupos] e uma redução incremental de Hb1Ac de $0,3\% -0,3, -0,2$, $P<0.0001$) - Frequência de hipoglicemia não foi diferente entre os grupos, porém a duração dos episódios foi menor no grupo CGM, com uma redução na duração dos episódios de $-15,2$ min/dia, $P<0,0001$ - Sem diferenças nos resultados de pacientes com menos e mais de 25 anos	- Muitos estudos pequenos foram incluídos (n variava de 11 a 322 pacientes) - Avaliação de qualidade do estudos classificou a maioria deles como com boa qualidade (Escore de Jadad médio = 3) - Sem viés de publicação identificado - Não estavam disponíveis os dados individuais para metanálise, somente os resultados dos estudos - Apesar de estatisticamente significativos, os resultados são clinicamente pouco importantes (redução de HbA1c e tempo de hipoglicemia)
2 - Szybowska et al. Eur J Endocrinol 2012, 166(4):567-74. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials.	Revisão Sistemática e Metanálise	- Número de ECRs: 7 - Número de Pacientes: 948 - Todos com DM tipo 1	- Intervenção: Monitoramento glicêmico contínuo em tempo real (RT-CGM) - Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)	- Desfecho primário: níveis de HbA1c - Desfechos secundários: hipoglicemias maiores e menores, área sob a curva do CGM média $< 3,89$ mmol/l, área sobre a curva do CGM média $> 9,99$ mmol/l, efeitos adversos e qualidade de vida (QoL).	- Houve uma redução significativa nos níveis de HbA1c (MD $-0,25\%$ IC95% $-0,34$ a $-0,17$; $P<0,001$) nos pacientes com RT-CGM comparada com os pacientes com SBGM. - Essa redução foi observada também nos pacientes em uso de bomba de insulina, pacientes com controle metabólico considerado bom e ruim. - Não houve diferença em relação a frequência de episódios de hipoglicemia maiores (6 RCTs, $n=864$, RR $0,69$ IC 95% $0,41-1,14$; $P=0,15$) ou menores. - A área sob a curva do CGM média $< 3,89$ mmol/l foi significativamente reduzida nos grupos RT-CGM comparado a pacientes monitorados com SBGM em dois estudos. Outros autores não demonstraram diferença entre os grupos. - Devido as diferenças nos parâmetros utilizados para avaliar qualidade de vida, esses dados não foram incluídos na metanálise.	- Estudos pequenos foram incluídos (n variava de 28 a 154 pacientes) - Apenas dois dos 7 estudos fizeram análise por intenção de tratar e a maioria apresentava ao menos uma limitação metodológica - Pela alta heterogeneidade dos resultados relacionados a hipoglicemia total, este desfecho não foi metanalisado - Devido as diferenças nos parâmetros utilizados para avaliar qualidade de vida, esses dados não foram incluídos na metanálise - Apesar de estatisticamente significativo, o resultado de redução da HbA1c é clinicamente pouco relevante
3 - Wojciechowski et al. Pol Arch Med Wewn 2011,	Revisão sistemática e metanálise	- Número de ECRs: 14	- Intervenção: monitoramento glicêmico contínuo	- Desfechos: mudança nos níveis de HbA1c em relação a baseline,	- Em relação aos níveis de HbA1c no início dos estudos, cinco estudos demonstraram uma melhora estatisticamente significativa no grupo CGM comparado	- Incluídos somente estudos com mais de 3 meses de duração



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
121(10):333-43. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis.		- Número de pacientes: 1.268 - Todos com DM tipo 1	(CGM) - Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)	HbA1c ao fim do estudo, porcentagem de pacientes atingindo HbA1c alvo, e número e duração de episódios de hipo e hiperglicemia	ao SMBG, e os 9 estudos restantes não demonstraram diferença entre os grupos. - Pacientes usando CGM tiveram uma maior diminuição nos níveis de HbA1c em relação a baseline comparados com aqueles usando SMBG (0,26% IC95% -0,34 a -0,19] - A magnitude dos efeitos foi similar em crianças e adolescentes comparados a adultos - Quando avaliados os diferentes tipos de CGM, apenas dispositivos de CGM em tempo real demonstraram melhora no controle glicêmico - Resultados conjuntos de 4 estudos demonstraram uma redução no número de eventos hipoglicemiantes no grupo CGM (-0,32 IC9% -0,52 a -0,13)	- A definição de hipoglicemia foi diferente entre os estudos, assim como a medida de associação desse desfecho. Tudo isso limitou a sua avaliação. - Novamente estudos muito pequenos foram incluídos - Vários dos estudos incluídos apresentavam limitações metodológicas - Foram incluídos no grupo CGM dois métodos: retrospectivo e prospectivo, que apresentaram resultados diferentes - Apesar de estatisticamente significativos, o tamanho de efeito dos resultados é pequeno
4 - Lopes Souto et al. NutrHosp 2011, 26(3):425-9. Physical exercises on glycemic control in type 1 diabetes mellitus.	Revisão Sistemática	- Número de estudos: 13 estudos observacionais	Exposição em estudo: atividade física	- Desfechos: controle glicêmico em pacientes com T1DM.	- Não foi realizada metanálise, somente descrição sumária dos artigos encontrados (tabela 1 do artigo) - Dois estudos observaram associação da atividade física com níveis de HbA1c - Três estudos não observaram associação de atividade física com diversos desfechos relacionados ao controle glicêmico	- A revisão sistemática está pobremente descrita, assim como os resultados, limitando a sua interpretação e análise - Não foi realizada metanálise de nenhum desfecho, somente relatados os estudos encontrados - Não é descrita qualidade dos artigos, avaliação de viés de publicação - Pelas diversas falhas metodológicas descritas acima, essa RS deve ter seus resultados vistos com muito cuidado
5 - Szybowska et al. Pol Arch Med Wewn. 2011 Jul-Aug;121(7-8):237-46. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review	Revisão sistemática e metanálise	- Número de ECRs: 10 - Número de pacientes: 3.825 - Todos com DM tipo 1	- Intervenção: análogo detemir - Controle: insulina NPH	- Primários: níveis de Hb1Ac - Secundários: glicemia de jejum, peso, episódios hipoglicêmicos severos, episódios hipoglicêmicos em um dia, episódios hipoglicêmicos noturnos severos	- Redução da HbA1c (-0,073 IC95% -0,135 a -0,011 P = 0,021) no grupo detemir comparado com o grupo NPH. Também houve redução significativa na glicose plasmática de jejum (-0,977 mmol/l IC95% -1,395 a -0,558 P<0,001) - Houve também redução nos desfechos relacionados a hipoglicemia: episódios hipoglicêmicos em um dia (RR 0,978 IC95% 0,961 a 0,996), episódios hipoglicêmicos severos (RR 0,665 IC95% 0,547 a 0,810), episódios hipoglicêmicos noturnos (RR 0,877 IC95% 0,816 a 0,942) - Menor ganho de peso (-0,779 kg IC95% -0,992 a -0,567) em pacientes usando detemir comparado com NPH	- Somente foram incluídos ECRs com mais de 12 semanas de duração - Os ECRs não eram cegados e vários deles apresentavam outras limitações metodológicas - Praticamente todos os estudos contaram com verba da indústria farmacêutica - A diferença observada no desfecho primário (HbA1c, -0,073) é muito pequena



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
and meta-analysis.						
6 - Pickup et al. BMJ 2011, 343:d3805. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data.	Revisão sistemática e metanálise	- Número de ECRs: 6 - Número de pacientes: 892 - Todos com DM tipo 1	- Intervenção: monitoramento glicêmico contínuo (CGM) - Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)	- Primários: Hb1Ac e área abaixo da curva de hipoglicemia - Secundários: hipoglicemia severa	- Melhora dos níveis de HbA1c naqueles pacientes randomizados para uso de CGM: -0,30% IC95% -0,43% a -0,17% - Esta melhora foi maior nos pacientes com HbA1c maior no início dos estudos e que mais frequentemente usaram os sensores - Em relação à hipoglicemia, a redução da área sob a curva de hipoglicemia foi de -0,28 nos pacientes em uso de CGM, correspondendo a uma redução de 23%	- Somente incluídos estudos com mais de dois meses - Utilizados dados individuais dos pacientes - Estudos não cegados - Foram feitos diversos modelos matemáticos de redução de HbA1c e hipoglicemias que devem ser vistos com cuidado - Os resultados relacionados a hipoglicemia também devem ser vistos com cuidado
7 - González Blanco et al. Diabetes Technol Ther 2011, 13(9):907-11. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática e metanálise	- Número de Estudos: 4, todos observacionais - Número de pacientes: 786 - Todas com DM tipo 1 e gestantes	Intervenção: análogo lispro Controle: insulina regular	Desfechos fetais (abortos, nascimento pretermo, idade gestacional, macrossomia, mortalidade, malformações, hipoglicemia) of life)	- Não foi observada diferença em relação ao controle glicêmico, desfechos obstétricos e fetais - O único desfecho diferente entre os grupos foi o risco de fetos grandes para idade gestacional, que foi maior no grupo que usou lispro (RR 1,38 IC95% 1,14-1,68)	-Foram somente incluídos estudos observacionais (coortes retrospectivas) - Pequeno número de estudos (4)



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
8 - Hood et al. Pediatrics 2009, 124(6):e1171-9. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: a meta-analysis.	Revisão sistemática e metanálise	- Número de estudos incluídos: 21 - Número de pacientes: 2.492 - Todas com DM tipo 1 e menores de 19 anos	Exposição estudada: aderência ao tratamento	- Primários: controle glicêmico	- Correlação média entre aderência e controle glicêmico foi de -0,28 (IC95% -0,32 a -0,24), ou seja, conforme aderência aumenta, Hb1Ac diminui.	- Incluídos somente estudos observacionais
9 - Monami et al. Diabetes ObesMetab 2009, 11(4):372-8. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis.	Revisão sistemática e metanálise	- Número de ECRs incluídos: 20 - Número de pacientes: 6.178 - Todos com DM tipo 1	Intervenção: análogo de longa ação Controle: insulina NPH	- Primários: nível de HbA1c - Secundários: IMC. Hipoglicemias sintomáticas, noturnas, severas ou totais	- Redução significativa da HbA1c quando em uso de insulinas de longa ação (-0,07 IC 95% -0,13 a -0,01%, P=0,026) - Aumento no IMC no grupo em uso de análogos em relação à NPH (+0,26 IC 95% 0,06-0,47 kg/metro quadrado, P=0,012) - O número de pacientes experimentando pelo menos um episódio de hipoglicemia foi 264 no grupo de longa-ação e de 225 no grupo NPH (RR 0,73, IC95% 0,60-0,89, P=0,002). A incidência de hipoglicemia noturna foi menor no grupo de longa-ação (RR 0,69 IC95% 0,55-0,86, P=0,001)	- Incluídos somente estudos com mais de 12 semanas de duração - Maioria dos estudos foram patrocinados por fabricantes de análogos de longa-ação - Diferença nos critérios para hipoglicemia devem ser considerados quando em interpretação dos resultados desse desfecho
10 - Golicki et al. Diabetologia. 2008, 51(2):233-40. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática e metanálise	- Número de ECRs incluídos: 5 - Número de pacientes: 131 - Crianças com DM tipo 1	- Intervenção: monitoramento glicêmico contínuo (CGM) - Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)	- Primário: controle glicêmico (HbA1c) - Secundários: nível sérico de frutossamina, episódios de hipoglicemia maiores e menores, área média da curva diária sobre controle contínuo < 3,89mmol/l, área média diária da curva sobre controle contínuo > 9,99mmol/l. Ajustes na dose de insulina,	- Sem diferença nos níveis de HbA1c (-0,02% IC95% -0,29 a 0,25 P=0,87) - Um estudo somente avaliou o nível de frutossamina, sem diferença entre os grupos - Não foram relatados episódios de hipoglicemia severa em nenhum ECR - Somente um estudo avaliou hipoglicemias menores sem diferença entre os grupos - Os desfechos áreas sob e sobre a curva foram também somente avaliados em um estudo, sem diferenças entre os grupos	- Pequeno número de estudos e participantes - Sem cegamento - Qualidade geral dos estudos foi baixa, especialmente comparada com estudos em desenvolvimento de novas drogas - Resultados muito limitados pelas diversas falhas metodológicas dos estudos incluídos



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
				efeitos adversos locais e aderência.		
11 - Winkley et al. BMJ 2006, 333(7558):65. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.	Revisão sistemática e metanálise - Critérios de Elegibilidade: - Objetivo: Determinar se intervenções psicológicas tem algum efeito sobre o controle glicêmico em pacientes com DM tipo 1.	- Número de ECRs incluídos: 29 na RS e 21 na metanálise - Número de pacientes: 1.059 - Todos com DM tipo 1	- Intervenção: alguma terapia psicológica - Controle: tratamento padrão do DM tipo 1	- Primário: Controle glicêmico (medido por HbA1c) - Secundários: Medição contínua de angústia psicológica	- Incluídos 10 ECRs em crianças que mostraram redução da HbA1c no grupo submetido a alguma terapia psicológica (-0,35 IC95% -0,66 a -0,04), o que seria equivalente a -0,48% de redução absoluta na HbA1c - Em 11 estudos com adultos a diferença não foi estatisticamente significativa (-0,17 IC95% -0,45 a 0,10), o que seria equivalente a 0,22% -0,13 a 0,56% na redução absoluta da HbA1c - Angústia psicológica foi menor nos grupos intervenção de crianças e adolescentes (tamanho de efeito padronizado -0,46 IC95% -0,83 a -0,10) mas não em adultos (-0,25 IC95% -0,51 a 0,01)	- Diversas terapias psicológicas foram incluídas em um único grupo intervenção - Alta subjetividade para avaliação dos desfechos secundários - Sem possibilidade de cegamento, pela característica da intervenção - Alta heterogeneidade entre os estudos - Maioria dos estudos com qualidade ruim ou mediana - Evidência de baixa qualidade
12 - Palmer et al. Curr Med Res Opin 2004, 20(11):1729-46 Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials.	Metanálise sem revisão sistemática	- Número de estudos incluídos: 4 ECRs - Número de pacientes: 1.336 - Todos com DM tipo 1	Intervenção: análogo detemir Controle: insulina NPH	Custo-efetividade do tratamento com insulina Detemir em aplicação Basal/Bolus para aplicação no sistema de saúde britânico	- Baseados nos resultados da metanálise, que observou melhora da HbA1c, diminuição de hipoglicemias e peso - Utilizado modelo de Markov, com custos diretos e indiretos baseados no sistema britânico de saúde - Diminuição das complicações do DM e aumento de 0,09 QALY, com custo de 19.285 libras esterlinas por QALY	- Não foi realizada revisão sistemática - Aplicados valores do sistema de saúde britânico - Validade externa muito prejudicada
13 - Davey et al. ClinTher 1997, 19(4):656-74. Clinical outcomes with insulin lispro	Revisão sistemática e metanálise	- Número de ECRs incluídos: 8	Intervenção: análogo lispro Controle: insulina regular	Glicemia pós-prandial, excursão glicêmica pós-prandial de 2 horas, hipoglicemias	- Em pacientes com DM tipo 1 observou-se diminuição dos níveis pós-prandiais de glicemia para <8 mmol/L, níveis de glicemia pós-prandial após 2 horas dentro de 20% do nível pré-refeição e diminuição de pelo menos 50% da linha de	- Descrição do estudo e da revisão sistemática muito pobre (possivelmente em função da época em que foi feito/publicado)

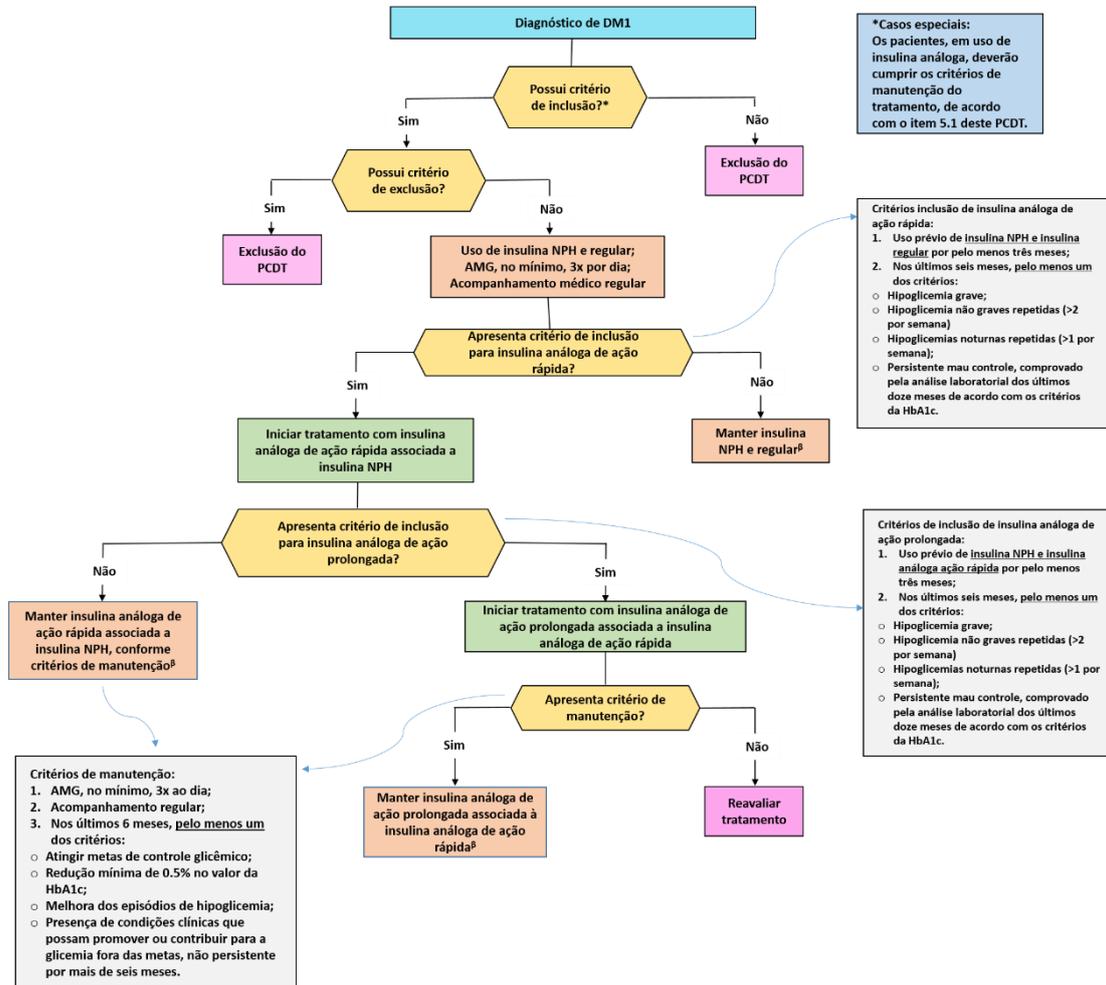


Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
compared with human regular insulin: a meta-analysis.		<ul style="list-style-type: none">- Número de participantes: 2.361- Pacientes com DM tipo 1: 1.344			base na excursão glicêmica pós-prandial de 2 horas (OR 0,95-1,37; 95% CI; P=0,15).	<ul style="list-style-type: none">- Incluídos somente estudos com mais de 6 meses de duração e mais de 30 pacientes- Incluídos pacientes com DM tipo 1 e tipo 2- A metanálise foi realizada utilizando apenas 6 dos 8 ECR de fase III.- Desfechos de pouca importância clínica- Estudo com muitas limitações



APÊNDICE 2

Fluxograma de Tratamento Diabetes Mellitus tipo 1



[§]A cada 6 meses, o paciente deve ser avaliado a respeito de hipoglicemia e dos critérios de manutenção, caso haja alguma mudança, o tratamento deve ser reavaliado.
AMG: Automonitorização da glicemia capilar



APÊNCIDE 3 ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA

A administração de insulina no SUS atualmente pode ser feita através do uso de seringas e mais recentemente das canetas. A equipe de saúde responsável pelo cuidado do paciente diabético deve fornecer informações quanto ao armazenamento, transporte e preparo da insulina e também deve conhecer as técnicas de aplicação e ensiná-las aos pacientes e cuidadores, fazendo periodicamente uma revisão para garantir uma boa técnica na administração e a efetividade do tratamento. Disponibilizamos algumas informações para conhecimento da equipe de saúde e do paciente diabético retiradas do Caderno de Atenção Básica nº 36 do Ministério da Saúde com as principais informações sobre a insulina e sua administração.

COMO PREPARAR A INSULINA

- 1**

SERINGA DE 1cc
CADA SUBDIVISÃO = 2 UNIDADES

Protetor de agulha Êmbolo



SERINGA DE 0,5 cc
CADA SUBDIVISÃO = 1 UNIDADES

Protetor de agulha Cânula Bisel Corpo da seringa Protetor de êmbolo

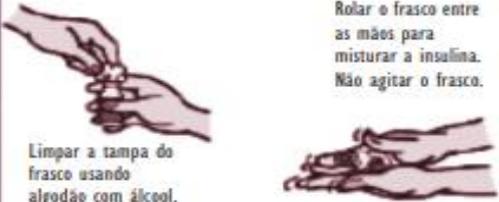

- 2**

Lavar as bem as mãos com água e sabão


- 3**

Limpar a tampa do frasco usando algodão com álcool.

Rolar o frasco entre as mãos para misturar a insulina. Não agitar o frasco.


- 4**

Retirar o protetor e evitar encostar os dedos na agulha para que não ocorra contaminação.


- 5**

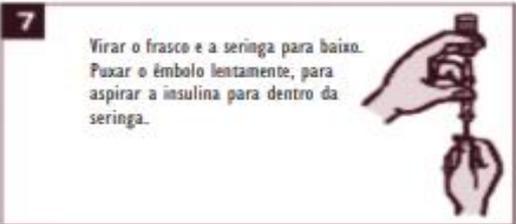
Puxar o êmbolo da seringa até a marca da quantidade de insulina que você usa.


- 6**

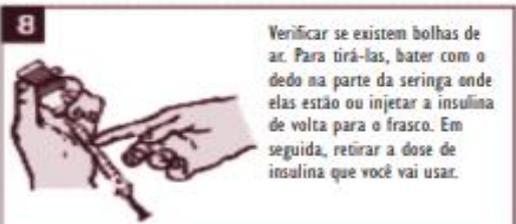
Injetar o ar de dentro da insulina, isto permite que a insulina seja facilmente retirada do frasco.


- 7**

Virar o frasco e a seringa para baixo. Puxar o êmbolo lentamente, para aspirar a insulina para dentro da seringa.


- 8**

Verificar se existem bolhas de ar. Para tirá-las, bater com o dedo na parte da seringa onde elas estão ou injetar a insulina de volta para o frasco. Em seguida, retirar a dose de insulina que você vai usar.





COMO APLICAR A INSULINA

1 Escolher o local para aplicar a insulina. Limpar a pele usando algodão com álcool e deixar secar. Manter uma distância de mais ou menos 2 cm do local onde você tomou a injeção anterior, se a área do corpo for a mesma.



3 Ao iniciar a aplicação da insulina, se for encontrada a presença de sangue na seringa, seguir as seguintes orientações:

- 1) Sangue em pequena quantidade: continuar a aplicação
- 2) Sangue em grande quantidade: parar a aplicação. Jogue fora a seringa com a insulina e prepare outra dose.



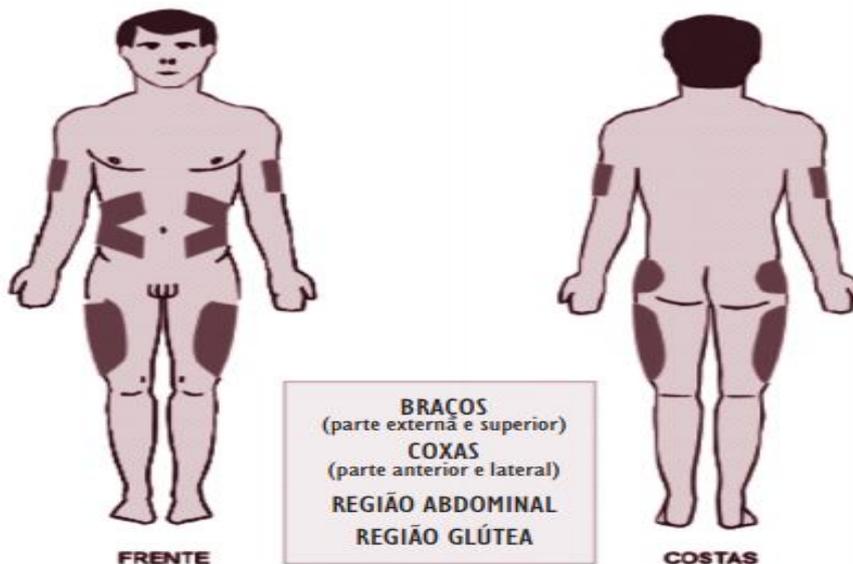
2 Fazer uma prega na pele onde você vai aplicar a insulina. Pegar na seringa como se fosse um lápis. Introduzir a agulha na pele, num ângulo de 90°, soltar a prega cutânea. **Obs.:** em pessoas muito magras ou crianças menores, a injeção poderá ser feita num ângulo de 45° para evitar que seja aplicada no músculo.



4 Injetar insulina, empurrando o êmbolo até o final. Retirar a seringa e fazer uma leve pressão no local, usando o algodão com álcool.



LOCAIS PARA A APLICAÇÃO DA INSULINA (Embaixo da pele, ou seja, no tecido subcutâneo)



Você deve fazer o rodízio na aplicação diária de insulina para evitar complicações tais como hipertrofia ou atrofia no local.

Evite aplicar a insulina perto das juntas, na área da virilha, no umbigo e na linha média do abdômem.



APÊNDICE 4

FATOR DE CORREÇÃO E CONTAGEM DE CARBOIDRATOS

O FC corresponde à redução da glicemia após a administração de 1U de insulina de ação rápida e deve ser ajustado individualmente, de acordo com a AMG. O FC pode ser estabelecido de acordo com a faixa etária (Tabela A). O FC deve ser ajustado em 10 a 20%, caso as glicemias duas a três horas após as doses de correção atinjam valores inadequadamente altos ou baixos (DeWitt DE 2003, Tamborlane WV 2012) e devem ser testados em períodos diferentes do dia. Em geral, os pacientes possuem maior resistência na ação da insulina pela manhã, comparada à tarde e à noite, o que implica em dose maior nesse período. O mesmo paciente, por exemplo, poderá necessitar de FC de 40 pela manhã, 50 na maior parte do dia e 60 à noite.

Bolus de Correção

O *bolus* de correção (BC) deverá ser calculado individualmente e de acordo com o fator de correção (FC), a glicemia atual e os objetivos glicêmicos de cada paciente, utilizando a fórmula:

Bolus de Correção = $\frac{\text{Glicemia Atual} - \text{Objetivo Glicêmico}}{\text{FC}}$

FC

Exemplo de cálculo de BC (glicemia atual = 281 mg/dL, OG = 100 mg/dL e FC = 40)

Bolus de correção = $281 - 100/40 = 4,5$ U (esta dose deverá ser somada à dose de *bolus* prandial)

Tabela A: Fator de Correção (FC) e Relação Carboidrato/insulina (R C/I) de acordo com a idade (Tamborlane et al., 2012; Melo,2014).

Idade (anos)	Fator de Correção	Rel Carbo/Insulina
≤ 2	300 – 350	45 – 50
3 – 5	200 – 250	40
6 – 8	180	30
9 – 11	100 – 150	20
12 – 13	75 – 100	12 – 15
≥ 14 anos	25 – 75	10
Adultos	40 - 60	10 -20

Outra forma de estabelecer o *bolus* de correção, para pacientes com limitações cognitivas, consiste em elaborar escala para dose de *bolus* de acordo com a glicemia pré-prandial,



somada à dose fixa de insulina prandial para cada uma das refeições principais (Quadro A). Ver abaixo um exemplo de escala a ser utilizada (Melo KFS 2014).

Quadro A: exemplo de escala a ser utilizada

Corrigindo a glicemia utilizando escala:
1) Estabelecer o fator de correção (FC) FC = 50 (adulto com DM1)
2) Determinar o objetivo glicêmico (OG) Pode ser utilizado 100 mg/dL para adultos e 150 mg/dL para crianças ou indivíduos com hipoglicemias sem sintomas
3) Determinar o limite superior da glicemia (LSG) que corresponde à glicemia acima da qual deve-se utilizar <i>bolus</i> de correção. LSG = FC + OG
4) Exemplo de algoritmo para paciente com FC=50, OG=100 e LSG=150 que utiliza doses fixas de 5U de insulina de ação rápida antes das três refeições principais: < 50 mg/dL = - 2U (3 U) 51 a 70 mg/dL = - 1U (4 U) 71 a 150 mg/dL= 0 (5U) 151 a 200 mg/dL = + 1U (6 U) 201 a 250 mg/dL = + 2U (7 U) 251 a 300 mg/dL= + 3U (8 U) 301 a 350 mg/dL = + 4U (9 U) 351 a 400 mg/dL = + 5U (10 U) > 401 mg/dL = + 6U (11 U)

Bolus Prandial

Idealmente, a dose do *bolus* prandial deve ser ajustada para a quantidade de carboidratos a serem ingeridos na refeição, utilizando a relação carboidrato/insulina (R C/I) que indica quantos gramas de carboidratos deverão ser cobertos por 1U de insulina de ação rápida. A R C/I pode ser estabelecida de acordo com a faixa etária do paciente, conforme está descrito na tabela A. A contagem de carboidratos consiste em uma estratégia nutricional na qual o paciente conta a quantidade de carboidratos da refeição, em gramas, e ajusta a dose de insulina de acordo com esta estimativa, permitindo maior flexibilidade nas escolhas dos alimentos (ADA 2007, SBD – Manual de Contagem de Carboidratos). Após contar os carboidratos da refeição, com o auxílio de tabelas e aplicativos com a quantidade



de carboidratos por medidas caseiras dos alimentos, utiliza-se a R C/I para estabelecer a dose de insulina de ação rápida para cobrir a refeição (tabela b).

Tabela b: exemplo de cálculo de *bolus* prandial para um adulto que utiliza a R C/I de 15g/1U de insulina

Alimento	Quantidade	Carboidratos (g)
Arroz branco	3 colheres (sopa)	15
Lentilha	5 colheres (sopa)	20
Verduras e Legumes	1 pires	0
Bife pequeno	1 unidade	0
Tangerina	1 unidade média	15
Total		50g

$Bolus\ Prandial = \frac{\text{Quantidade de carboidratos da refeição}}{R\ C/I}$

$Bolus\ Prandial = 50/15 = 3,3\ U = 3,0\ \text{ou}\ 3,5\ U$ (esta dose deverá ser somada à dose do *bolus* de correção).

Esta dose poderá ser administrada imediatamente após a refeição, caso não seja possível prever a quantidade carboidratos que será ingerida pelo paciente. Geralmente, há necessidade de uma dose maior de insulina para a mesma quantidade de carboidratos no jejum quando comparado ao almoço e jantar. Nesta refeição, mais comumente, os adultos com DM1 utilizam 1U de insulina para cada 5 a 10 g de carboidratos. É importante ressaltar que o *bolus* prandial a ser administrado antes de dormir, deverá utilizar relações carboidrato/insulina maiores, para evitar hipoglicemias durante o sono. Por exemplo, pode-se prescrever inicialmente, para adultos, uma relação carboidrato/insulina de 20 a 25 g/1 U de insulina para este horário. Caso o lanche entre as refeições principais contenha mais do que 15 a 20 g de carboidratos haverá necessidade de aplicação de insulina de ação rápida. (DeWitt DE 2003, Melo KFS 2014)

Para pacientes que não fazem contagem de carboidratos, pode-se utilizar esquema de doses fixas de insulina prandial, tentando manter quantidades constantes de carboidratos nas refeições principais e lanches e se possível, introduzir esquema de correção da glicemia de acordo com os níveis glicêmicos, conforme a escala demonstrada no sub-item “*Bolus* de Correção”.



O ajuste da relação carboidrato/insulina ou da dose fixa de *bolus* prandial deverá ser realizado de acordo com a avaliação das glicemias antes e duas a três horas após as refeições, de preferência em refeições nas quais as glicemias pré-prandiais estejam dentro do alvo glicêmico. Caso a glicemia pós-prandial de uma das refeições esteja consistentemente abaixo ou acima do alvo glicêmico (por exemplo, para adultos geralmente utilizamos como objetivo pós-prandial glicemias entre 90 e 140 mg/dL), deve-se aumentar ou reduzir a relação carboidrato/insulina em 1 a 2 g/1U, respectivamente (Melo KFS 2004).

As insulinas análogas de ação prolongada devem corresponder a menos da metade da dose total diária de insulina (DTDI), e as primeiras podem ser administradas uma ou duas vezes ao dia. A maioria dos pacientes deve administrar a insulina glargina U100 uma vez ao dia e a insulina detemir duas vezes ao dia, como já mencionado. A degludeca e glargina U300 devem ser administradas uma vez ao dia, de preferência no mesmo horário. No Quadro 2 deste PCDT, estão descritas as sugestões de DTDI e DTDI basal iniciais, de acordo com o peso corporal.

Os pacientes que estiverem substituindo a insulina humana NPH pela insulina glargina U100, a ser administrada uma vez ao dia, devem ter as doses de insulina NPH somadas e reduzidas em 20% e o resultado será a dose diária de início de uso da insulina glargina U100. (Laubner K 2014). Os pacientes que estiverem substituindo a insulina NPH pela detemir, duas vezes ao dia, devem ter as doses de insulina NPH somadas e divididas em duas doses de detemir, administradas com intervalos de 12 horas. Ao substituir a insulina glargina U100 pela insulina degludeca, reduzir a dose total diária de insulina glargina U100 em 15 a 25% (Urakami T 2016). Na transição da insulina detemir para a insulina degludeca, reduzir a dose total diária em 25%. Na transição da insulina glargina U100, uma ou duas vezes ao dia, para a insulina glargina U300, a dose pode ser aumentada em 10 a 20% (Home PD 2017, Oriot P 2018).

O ajuste das doses das insulinas basais deve ser de acordo com as glicemias pré-prandiais, glicemias no período do sono e a presença de hipoglicemias entre as refeições e no período de sono. Caso ocorra queda ou elevação da glicemia maior do que 30 mg/dL, no período de sono ou entre as refeições, sugere-se a redução ou aumento da última dose de insulina basal em 10 a 20%, respectivamente. Esta excursão glicêmica deve ser observada sem que haja lanches entre as refeições principais, correção de hiperglicemia pós-prandial e lanches e *bolus* (prandial e de correção) antes de dormir para avaliação do controle glicêmico noturno. Caso ocorra hipoglicemia, pela omissão dos lanches entre as refeições principais, por atraso de uma das refeições ou no período noturno; sugere-se a redução da última dose de insulina basal administrada antes da hipoglicemia, em 10 a 20% (Melo KFS 2019, Subramanian S 2016).



CONTAGEM DE CARBOIDRATOS

Pode ser utilizada por todo paciente com diabetes como terapia nutricional.

O objetivo da estratégia é encontrar um equilíbrio entre a glicemia, a quantidade de carboidratos ingerida e a quantidade de insulina adequada.

O carboidrato é nutriente com maior efeito sobre a glicemia, visto que 100% do que é ingerido se transforma em glicose. Já em relação à proteína, entre 30 a 60% se transforma em glicose, enquanto a gordura somente 10%.

Medir a glicemia antes das refeições e duas horas após pode ajudar a estimar esse efeito sobre a glicemia.

Exemplos de alimentos que contêm carboidratos: Pães, biscoitos, cereais, arroz, massas, batata e grãos, vegetais, frutas, sucos, leite, iogurtes, açúcar, mel e alimentos que contêm açúcar.

Exemplo de alimentos que não precisam contar carboidratos: vegetais (até 1 xícara de vegetal cru ou ½ xícara de vegetal cozido), carnes de boi, aves, pescado, ovos (até uma porção de 120 gramas), queijo, azeite, maionese, creme de leite, água, café, chá e adoçantes.

Exemplo prático de contagem de carboidratos:

Supondo que seu café da manhã seja 01 pão francês com margarina (28g de carboidratos), 01 copo de leite com café (12g de carboidratos) e ½ mamão papaya (13g de carboidratos). O total de carboidratos nesse café da manhã é 53g de carboidratos.

Para isso, é importante ler as informações de tabela nutricional presente em cada rótulo do alimento ou estimar pelo manual de contagem de carboidratos. Para mais informações, recomenda-se consultar o Manual de Contagem de Carboidratos da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2016.

Outras formas de estimar a quantidade da porção de forma aproximada: 1- Palma da mão= uma porção de carne; 2- Unha= 01 colher de chá de margarina ou azeite; 3- Polegar= 30 gramas de queijo e Punho= 01 xícara de chá de arroz ou macarrão ou 01 batata pequena.

É importante ter horários definidos para comer e nas mesmas quantidades.

REFERÊNCIAS

Tamborlane WV1, Sikes KA. Insulin therapy in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 Mar;41(1):145-60.

Melo, KFS e Calliari, LEP. Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1. In: *Tratado de Endocrinologia.* 2014 DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. *JAMA* 2003; 289:2254-2264.

Melo KFS et al. [Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.](#) *Diabetol Metab Syndr.* 2019 Jan 3;11:2.

Subramanian S, Baidal D, Skyler JS, Hirsch IB. [The Management of Type 1 Diabetes.](#) In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2016 Nov 16. Acesso: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279114/>

Sociedade Brasileira de diabetes. Manual de contagem de carboidratos, 2016. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/publico/images/manual-de-contagem-de-carboidrato2016.pdf>



APÊNDICE 5

AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DOS PACIENTES COM DM1

Exames	Início	Periodicidade
Avaliação de Peso e Altura	Após o diagnóstico	Em cada consulta com o profissional de saúde
Avaliação da puberdade e do estágio de maturação sexual	Crianças: Após o diagnóstico	Anualmente
Avaliação de risco cardiovascular	Crianças: Início da puberdade Adultos: Após o diagnóstico	Anualmente
Avaliação da Pressão Arterial	Após o diagnóstico	Deve ser verificada em cada consulta com o profissional de saúde
Avaliação do pé diabético (Neuropatia periférica e Doença Arterial Periférica)	Após o diagnóstico	Anualmente
Avaliação de dislipidemia	Crianças: A partir de 10 anos de idade ou início da puberdade. Adultos: Após o diagnóstico	Crianças: Se o resultado vier normal, repetir a cada 5 anos. Se vier alterado, repetir anualmente Adultos: Repetir anualmente
Avaliação da Hemoglobina glicada	Após o diagnóstico	A cada 6 meses
Avaliação de nefropatia	Crianças: Após 5 anos de doença ou puberdade. Adultos: Após o diagnóstico A critério médico, o início da avaliação pode ser antecipado.	Anualmente, através de albuminúria e taxa de filtração glomerular
Avaliação oftalmológica	Crianças: Após 5 anos de doença ou puberdade. Adultos: Após o diagnóstico A critério médico, o início da avaliação pode ser antecipado.	Anualmente
Avaliação da tireóide	Após o diagnóstico	Anualmente
Avaliação psicológica e emocional	Após o diagnóstico	Quando apresentar cetoacidose diabética ou dificuldade do controle de glicose

Referências

- 1- <https://www.nice.org.uk/guidance/ng18/chapter/1-Recommendations#service-provision>
- 2- <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/resources/type-1-diabetes-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-1837276469701>
- 3- Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes 2017-2018 [Internet]. 2018. 3-383 p.



APÊNDICE 6

AVALIAÇÃO DO PÉ DIABÉTICO

No exame físico é importante estar atento às possíveis alterações anatômicas do pé diabético, hidratação, coloração, temperatura e distribuição de pelos, integridade de unhas e pele e possíveis alterações neurológicas incluindo sensibilidade, reflexos tendíneos e função motora. Os mecanismos pelos quais as lesões no pé do paciente diabético ocorrem podem ser: neuropáticos, vascular (isquêmico) ou mistos.

Pé diabético neuropático - a perda da sensibilidade por um comprometimento neuropático pode gerar uma lesão que se agrava sem a percepção do próprio paciente podendo ser indolor. O pé neuropático em geral tem a temperatura quente ou morna, coloração normal, pele seca ou fissurada, deformidade dos dedos em garra, dedo em martelo, pé de Charcot ou outras alterações anatômicas, apresenta parestesia, pulsos inalterados, presença de edema e calosidades. As ulcerações tendem a surgir em 1º e 5º metatarsos e calcâneo com anel querostático.

Pé diabético isquêmico: Lesões isquêmicas podem gerar pontos onde a circulação sanguínea fica comprometida. Pode-se observar a temperatura fria do pé, palidez com a elevação e cianose com declive. A pele é fina e brilhante, em geral sem deformidades, calosidades ou edema. Sensação dolorosa com alívio quando a perna está pendente. As lesões geralmente são laterodigitais, sem anel querostático e são dolorosas.

No exame físico do pé diabético é necessário avaliar a presença das condições citadas relacionadas ao pé neuropático ou pé isquêmico e no pé diabético misto, onde podem ser encontradas alterações das 2 condições concomitantemente.

É importante colher uma anamnese adequada para identificar possíveis fatores de risco para o pé diabético e complicações relacionadas. A avaliação neurológica se inicia com teste de sensibilidade tátil (Quadro 1 e Figuras 1 e 2), térmica e vibratória.

Quadro 1- Método de Avaliação da sensibilidade tátil utilizando o teste com monofilamento de 10 gramas de Semmes-Weinstein

1- Esclarecer o paciente sobre o teste. Solicitar ao mesmo que diga “sim” cada vez que perceber o contato com o monofilamento.

2- Aplicar o monofilamento adequado (10 gramas) perpendicular à superfície da pele, sem que a pessoa examinada veja o momento do toque.

3- Pressionar com força suficiente apenas para encurvar o monofilamento, sem que ele deslize sobre a pele.

4- O tempo total entre o toque para encurvar o monofilamento e sua remoção não deve exceder 2 segundos.



5- Perguntar, aleatoriamente, se o paciente sentiu ou não a pressão/toque (Sim ou Não) e onde está sendo tocado (Pé direito ou esquerdo).

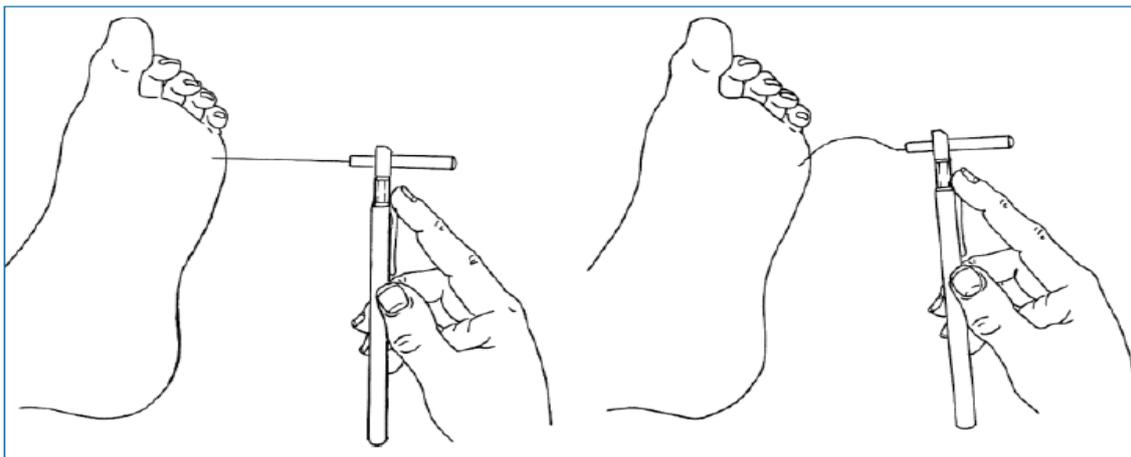
6- Serão pesquisados quatro pontos (pontos vermelhos-escuro), ambos os pés.

7- Aplicar duas vezes no mesmo local, alternando com pelo menos uma vez simulada (não tocar), contabilizando no mínimo três perguntas por aplicação.

8- A percepção de sensibilidade protetora está presente se duas respostas forem corretas das três aplicações.

9- A percepção da sensibilidade protetora está ausente se duas respostas forem incorretas das três aplicações.

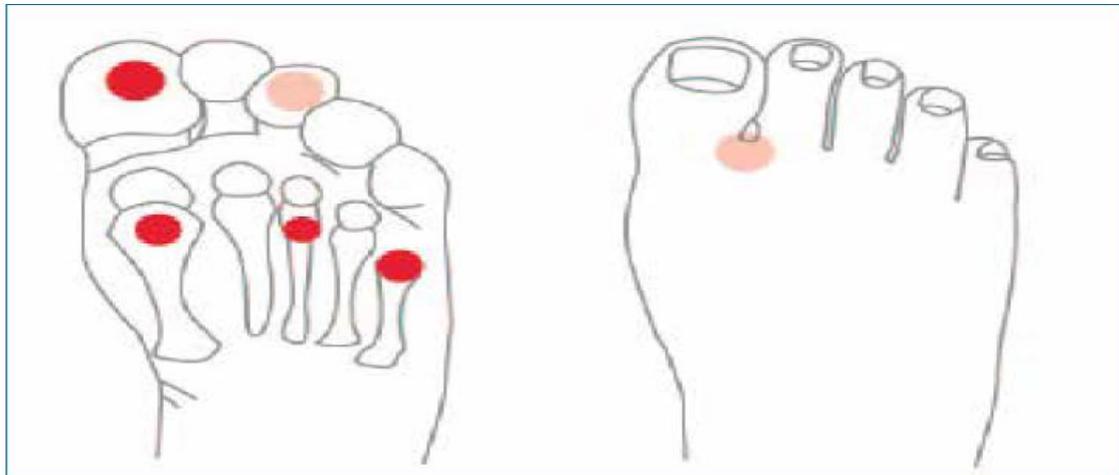
Figura 1 – Técnica de aplicação do teste com monofilamento de Semmes-Weinstem



Fonte: Adaptado do Manual do Pé Diabético. Ministério da Saúde, 2016.



Figura 2 – Locais para avaliação do teste com monofilamento de Semmes-Weinstem



Fonte: Adaptado do Manual do Pé Diabético. Ministério da Saúde, 2016.

As outras etapas da avaliação do pé diabético consistem na sensibilidade vibratória que deve ser realizada com diapasão de 128 Hz; teste do reflexo tendíneo Aquileu com martelo; avaliação vascular com aferição do pulso pedioso e tibial posterior. Todas essas etapas estão descritas no Manual do Pé Diabético, citado na bibliografia do anexo e devem ser consultados pelos profissionais de saúde que desejam obter mais detalhes. Após a avaliação deve-se estar a tento para a classificação de risco do pé diabético abordado na tabela a seguir e para as recomendações adequadas.

Quadro 2: Cuidados ao paciente com pé diabético segundo classificação de risco

Categoria de risco	Definição	Recomendação	Acompanhamento
0	Sem PSP (Perda de Sensibilidade Protetora dos Pés) e Sem DAP (Doença arterial periférica)	Orientações sobre calçados apropriados Estímulo ao autocuidado	Anual
1	PSP com ou sem deformidade	Considerar o uso de calçados adaptados Considerar correção cirúrgica, caso não haja adaptação	A cada 6 meses
2	DAP com ou sem PSP	Considerar o uso de calçados adaptados	A cada 3 meses



		Considerar necessidade de encaminhamento ao cirurgião vascular	
3	História de Úlcera ou amputação	Considerar o uso de calçados adaptados Considerar correção cirúrgica, caso não haja adaptação Se houver DAP, avaliar a necessidade de encaminhamento ao cirurgião vascular	A cada 2 meses

Fonte: Adaptado do Manual do Pé Diabético. Ministério da Saúde, 2016.

REFERÊNCIAS

- 1- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Manual do pé diabético: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/manual_do_pe_diabetico.pdf
- 2- Annual Direct Medical Costs of Diabetic Foot Disease in Brazil: A Cost of Illness Study
- 3- Pesquisa Nacional de Saúde - PNS 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas,
- 4- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus. Brasília, 2013.