



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE  
SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA CONJUNTA Nº 08, DE 15 DE MARÇO DE 2018.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Diabete Melito Tipo 1.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a diabete melito tipo 1 no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação Nº 341/2018 e o Relatório de Recomendação nº 359 – Março de 2018, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Diabete Melito tipo 1.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da diabete melito tipo 1, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da diabete melito tipo 1.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

MARCO ANTÔNIO DE ARAÚJO FIREMAN

## ANEXO

### PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

#### DIABETE MELITO TIPO 1

##### 1 INTRODUÇÃO

A diabetes melito (DM) é uma doença endócrino-metabólica de etiologia heterogênea, caracterizada por hiperglicemia crônica, resultante de defeitos da secreção ou da ação da insulina. A doença pode cursar com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) e crônicas, micro (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, arterial periférica e cerebrovascular) (1).

O DM do tipo 1 (DM1) caracteriza-se pela destruição das células beta pancreáticas, determinando deficiência absoluta 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 auto-imune, o qual pode ser detectado pela presença de auto-anticorpos circulantes no sangue periférico (antidescarboxilase do ácido glutâmico ou anti-GAD, anti-ilhotas e anti-insulina). Em menor proporção, a causa é desconhecida (idiopático). A destruição das células beta geralmente é rapidamente progressiva. O pico de incidência do DM 1 ocorre em crianças e adolescentes, entre 10 e 14 anos, mas pode ocorrer também, menos comumente, em adultos de qualquer idade. Nos adultos, o DM 1 pode ter desenvolvimento lento e progressivo de acordo com a deficiência de insulina (2).

Em 2010 o DM atingia 6,4% da população adulta mundial (20 a 79 anos); para 2030 a estimativa é de que a cifra atingirá 7,7%. A maior parte deste aumento se dará em países em desenvolvimento (3). No Brasil, dados de revisão sistemática mostraram prevalência de DM por auto-relato de 5,6%, pela glicemia de jejum de 6,6%, e associando a mais de um método diagnóstico de 11,9%. Além disso, houve aumento na prevalência (associação de mais de um método diagnóstico) entre 1980 (7,4%) e 2010 (15,7%), o que pode ter sido resultado de diagnósticos mais frequentes (4). Padrões temporais desfavoráveis de estilos de vida observados no país também podem ter aumentado a incidência de DM no período, contribuindo para esse crescimento (5). A maior parte desses dados não identifica se o indivíduo é portador de DM 1 ou 2, mas sabe-se que aproximadamente 90% destes corresponde a pessoas com DM 2 (1). A variação global na incidência de DM 1 é alta (6) e no Brasil, estima-se que ocorram 25,6 casos por 100,000 pessoas/ano, o que é considerado um índice elevado (7).

Um estudo multicêntrico nacional (Grupo Brasileiro de Estudos em DM 1) analisou dados demográficos, clínicos e socioeconômicos de pacientes com DM 1 recebendo tratamento em centros públicos do Brasil, e mostrou que o controle glicêmico é 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 (8).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do diabetes melito tipo 1. 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 melito insulino-dependente - com coma
- E10.1 Diabetes melito insulino-dependente - com cetoacidose
- E10.2 Diabetes melito insulino-dependente - com complicações renais
- E10.3 Diabetes melito insulino-dependente - com complicações oftálmicas
- E10.4 Diabetes melito insulino-dependente - com complicações neurológicas
- E10.5 Diabetes melito insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas

- E10.6 Diabetes melito insulino-dependente - com outras complicações especificadas
- E10.7 Diabetes melito insulino-dependente - com complicações múltiplas
- E10.8 Diabetes melito insulino-dependente - com complicações não especificadas
- E10.9 Diabetes melito insulino-dependente - sem complicações

### 3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DM 1 geralmente é feito em paciente jovem (criança, adolescente e mesmo adulto jovem) com sinais e sintomas de hiperglicemia grave (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento), que evoluem rapidamente e podem progredir para cetose, desidratação e acidose metabólica, especialmente na presença de estresse agudo. Para o diagnóstico, é necessária a demonstração de hiperglicemia. No caso de 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 mg/dL que na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia (polidipsia, poliúria e perda inexplicada de peso) faz o diagnóstico de DM. Porém, glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose com sobrecarga de 75 g em 2 horas (TOTG) e HbA1c também podem ser utilizados desde que confirmados em mais de um momento, considerando que os exames devem ser repetidos em um curto espaço de tempo, assim que possível. Entretanto, a 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 se observar se a hiperglicemia persiste.

Quando for utilizada a glicose plasmática em jejum de 8h, essa é indicativa de DM quando for  $\geq 126$  mg/dL. Nos pacientes com resultados entre 100 e 125 mg/dL caracteriza “glicemia de jejum alterada”, requerendo avaliação por TOTG. Neste, a glicemia de 2 horas pós-sobrecarga  $\geq 200$  mg/dL é indicativa de DM e entre 140 e 200 mg/dL, de “tolerância à glicose diminuída”. 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*. É feito o diagnóstico de DM 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. Ressalta-se que a avaliação de auto-anticorpos circulantes, apesar de não usual, é também parâmetro que pode auxiliar na confirmação diagnóstica de DM 1, no entanto, sua ausência não exclui o diagnóstico (2).

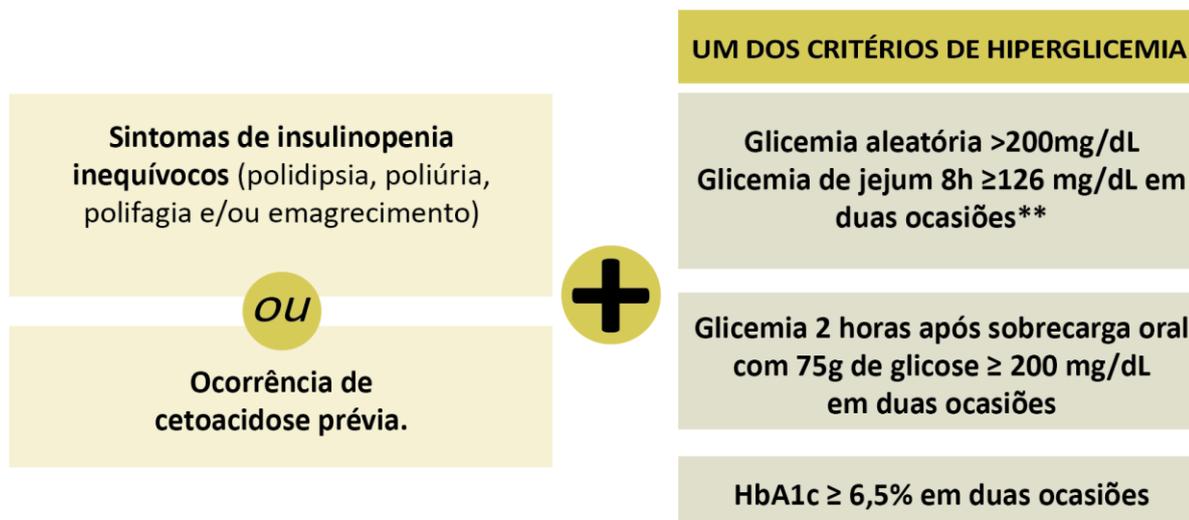
O diagnóstico de DM 1 é feito na presença de níveis de glicemia e/ou HbA1c conforme definidos acima e de sinais de insulinopenia inequívoca, tais como sintomas de hiperglicemia importantes e/ou presença de cetoacidose diabética. Na maioria dos casos de DM 1, a hiperglicemia é acentuada e quando não tratada evolui rapidamente para cetoacidose, especialmente na presença de infecções ou de outra forma de estresse. Assim, o traço clínico que mais define o DM 1 é a tendência à hiperglicemia grave e cetoacidose, situações em que não há dúvida de que o tratamento com insulina deve ser iniciado imediatamente. Entretanto, algumas vezes a classificação do tipo específico de DM só se dá após alguns meses de evolução, especialmente em adultos jovens em que há uma estabilidade metabólica transitória, decorrente da secreção insulínica residual por células beta remanescentes, descrita com frequência como fase de “lua-de-mel”.

### 4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico de DM 1. Para isso o paciente precisa 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, polidipsia, polifagia e emagrecimento sem outra causa aparente) ou presença de cetoacidose diabética prévia.
- Demonstração de hiperglicemia, diagnóstico de DM:
  - Glicemia aleatória maior do que 200 mg/dL na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia (polidipsia, poliúria e perda inexplicada de peso) OU
  - Glicemia em jejum de 8h  $\geq 126$  mg/dL em duas ocasiões OU
  - Glicemia de 2 horas pós-sobrecarga  $\geq 200$  mg/dL em duas ocasiões OU
  - HbA1c  $\geq 6,5\%$  em duas ocasiões.

**Figura 1-** Critérios de inclusão 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.

#### **4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PACIENTES COM DM1 PARA TRATAMENTO COM INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA**

Para o uso das insulinas análogas de ação rápida, os pacientes também devem apresentar **todas** as seguintes condições descritas em laudo médico, além dos critérios de inclusão descritos acima:

- ▶ Uso prévio de insulina regular por pelo menos três meses;
- ▶ Acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com endocrinologista sempre que possível; na ausência de endocrinologista, ter acompanhamento regular com médico clínico com experiência no tratamento de DM 1;
- ▶ Realização de automonitorização da glicemia capilar (AMG) no mínimo três vezes ao dia;
- ▶ Apresentação, nos últimos três 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):
  - Uma hipoglicemia grave (definida pela necessidade de auxílio de um terceiro para sua resolução);
  - Hipoglicemias não graves repetidas (definidas como dois episódios ou mais por semana) caracterizadas por episódios de glicemia capilar <54 mg/dL com ou sem sintomas ou <70 mg/dL acompanhado de sintomas (tremores, sudorese fria, palpitações e sensação de desmaio);
  - Hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana).

Para a manutenção da terapia com as insulinas análogas de ação rápida, o paciente deverá cumprir todos os critérios abaixo:

- Manutenção do acompanhamento regular;
- Manutenção da automonitorização;

- Melhora dos episódios de hipoglicemia (espera-se redução de aproximadamente 30% no número de episódios, considerando dados do período em que o paciente utilizava a insulina regular).

## 5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que preencherem os seguintes critérios:

- Pacientes com DM 2 ou que não atendam aos critérios de inclusão especificados no item 4;
- Pacientes com hipersensibilidade à insulina;
- Para tratamento com insulina análoga de ação rápida: pacientes sem acompanhamento, monitorização da terapia e sem melhora dos episódios de hipoglicemia comparado ao período que utilizava insulina regular.

## 6 CASOS ESPECIAIS

### 6.1 Gestantes

O tratamento indicado é a manutenção do esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina utilizando as insulinas NPH e regular, na perspectiva de se obter o melhor controle metabólico possível antes da concepção (HbA1c < 6,5%), mantendo-o durante toda a gestação. É indispensável que as gestantes recebam monitor de glicemia capilar e fitas reagentes para a realização de pelo menos 3-4 testes glicêmicos ao dia (9).

A literatura sobre o uso de insulinas análogas de longa duração na gestação é limitada. Ensaio clínico randomizado de não inferioridade, aberto, comparando a análoga detemir com a insulina NPH (associados à análoga de ação rápida asparte) mostrou que o controle glicêmico obtido, frequência de hipoglicemias maternas, frequência de complicações agudas do DM e complicações microvasculares foi semelhante entre os grupos (10). Desfechos fetais e perinatais foram semelhantes quando comparada a insulina análoga de ação rápida asparte à insulina regular, porém não havia poder estatístico para estes desfechos(10, 11). As insulinas análogas de ação rápida também não mostraram benefício em relação a controle glicêmico, ocorrência de hipoglicemias, desfechos do recém-nascido quando avaliados durante a gestação (12-14).

Meta-análise incluindo ensaios clínicos e estudos observacionais em DM 1, DM2 e DM gestacional mostrou segurança das insulinas análogas asparte, glargina e detemir quanto a desfechos maternos e fetais vs. insulinas humanas. A lispro, no entanto, associou-se a maior peso ao nascimento e maior incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (15). No entanto, revisão sistemática da Cochrane identificou apenas cinco ensaios clínicos comparando insulinas análogas e a insulina humana na gestação, e não pôde concluir sobre segurança das análogas por haver muita diversidade entre os estudos, que não puderam ser metanalisados (16).

As informações constantes em bula indicam que as insulinas análogas asparte e lispro podem ser usados na gestação (categoria B), enquanto que a glulisina deve ser evitada (categoria C).

### 6.2 Lactantes e Lactentes

O período imediato que segue o parto tradicionalmente é caracterizado por necessidade menor de insulina em lactantes com DM 1, 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. Os recém-nascidos de mães com DM 1 (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 3 horas, por 24h) (17).

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 (17). 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 existem 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.

## **7 CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)**

Pacientes com DM 1 devem ser atendidos e educados preferencialmente em CR 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. Uma vez que é conhecido que o esquema intensivo com múltiplas doses de insulina prescrito por médicos especialistas é eficaz em reduzir a frequência de complicações crônicas do DM, recomendamos que sempre que possível o médico endocrinologista acompanhe os pacientes com DM 1. Na ausência do especialista recomendamos que o paciente faça acompanhamento periódico com médico e equipe multiprofissional com experiência no tratamento de DM.

## **8 TRATAMENTO**

O tratamento da pessoa com DM 1 possui cinco componentes principais: educação em diabetes, insulino terapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática de exercício físico. É um tratamento complexo em sua prescrição e execução e exige a participação intensiva do paciente que precisa ser capacitado para tal. 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, insulino terapia intensiva e AMG.

### **8.1 TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO**

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 (18). Idealmente o cuidado ao paciente com DM deve ser provido por vários profissionais da área da saúde, incluindo enfermeiro, farmacêutico, nutricionista, assistente social, educador físico e profissionais da área da educação. No entanto, nem todos os centros que tratam pessoas com DM contam com estes profissionais, assim como nem sempre os profissionais atuam de forma integrada.

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, contagem de carboidratos, ajuste de doses de insulinas de acordo com o nível glicêmico e a quantidade de carboidratos da refeição. O programa educacional deve 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. Este é um processo normal de separação e obtenção de independência pelo qual passam todos adolescentes com DM 1. É recomendada a cooperação com as tarefas do DM entre os pais e os adolescentes, com o objetivo de desenvolver interdependência, pois o envolvimento dos pais está consistentemente associado com melhores resultados clínicos e comportamentais dos jovens com DM.

As recomendações nutricionais para uma alimentação saudável para a população geral são aplicáveis aos portadores de DM 1. 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. A orientação nutricional deve ser iniciada assim que é feito o diagnóstico de DM 1 e é importante que seja reforçada a cada consulta, para que as dúvidas sejam esclarecidas e a terapia adequada às necessidades dos pacientes. Recomenda-se que 45 a 65% do total de calorias sejam provenientes de carboidratos, 20 a 35% de gorduras e 15 a 20% de proteínas. Os portadores de DM com doença renal crônica devem limitar o seu consumo de proteína em 0,8 a 1,0 g/Kg de peso/dia nos estágios iniciais da doença renal e 0,6 g/Kg de peso/dia nos estágios terminais da doença renal. Deve-se, ainda, incluir frutas, verduras e legumes, evitar alimentos gordurosos e reduzir açúcares de absorção rápida. A estimativa da necessidade calórica deve ser individualizada e feita com base na avaliação do consumo alimentar, do estado nutricional e da prática de atividade física. A demanda energética dos pacientes com DM parece ser semelhante à de indivíduos sem DM. Deve-se dar uma atenção especial à fonte e quantidade de carboidratos das refeições, tendo em vista que este nutriente é o principal responsável pela excursão glicêmica pós-prandial. A contagem

de carboidratos é utilizada como ferramenta terapêutica desde a época da descoberta de insulina e ressurgiu após ter sido utilizada como uma intervenção terapêutica em estudo de insulino terapia intensiva. Contagem de carboidratos se associou à pequena redução de HbA1c em meta-análise de ensaios clínicos randomizados (19, 20). Mais informações sobre contagem de carboidratos estão disponíveis no Manual de contagem de carboidratos para pessoas com DM da Sociedade Brasileira de Diabetes. (21)

Estudos sobre abordagens psicológicas para melhoria de adesão são eficazes em reduzir a HbA1c, embora o efeito tenha sido pequeno (22), o que pode ser particularmente importante em crianças e adolescentes (23). Já intervenções motivacionais não se associaram a melhor controle glicêmico em pacientes com DM (24). Programas educativos liderados por enfermeiros se associaram à redução de HbA1c em pessoas com DM (25).

Mais informações sobre o tratamento não-medicamentoso recomendado estão disponíveis nos Cadernos de Atenção Básica nº 35 (Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica) (26) e nº 36 (Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica – Diabete melito) (27). Neste protocolo, serão detalhadas as recomendações para o tratamento medicamentoso do paciente com DM 1.

## **8.2 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO**

A insulino terapia é obrigatória devido à deficiência absoluta de insulina endógena e medicamentos hipoglicemiantes orais não são recomendados no tratamento do DM 1(28-32). No Brasil, estudo de abrangência nacional com 1.698 pacientes com DM 1 mostrou que adesão muito baixa aos esquemas insulínicos propostos a estes pacientes ocorre em 48% dos casos. Além disso, pacientes com muito baixa adesão aos esquemas insulínicos tinham pior controle glicêmico. Indivíduos mais velhos, com maior aderência à dieta, e que tiveram menos episódios de hipoglicemias aderiam melhor aos esquemas de insulina (33).

A partir de 1993, o tratamento intensivo, através de esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina NPH humana e insulina regular humana ou bomba de infusão subcutânea de insulina (BISI) tornou-se o tratamento preconizado para pacientes com DM 1 pois, além do controle dos sintomas de hiperglicemia, este manejo mais intensivo mostrou-se capaz de reduzir o desenvolvimento e a progressão das complicações crônicas micro e macrovasculares da doença em comparação com o tratamento convencional (34-37). No entanto, o tratamento intensivo determina maior risco de hipoglicemias, incluindo hipoglicemias graves (definidas como episódio de hipoglicemia onde há a necessidade da intervenção de uma terceira pessoa para resolução do quadro e recuperação do paciente). 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 complicação decorrente do tratamento intensivo (34-37).

Todos os pacientes com DM 1 devem receber insulino terapia em esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina e com monitorização frequente da glicemia capilar (no mínimo antes das refeições e quando suspeita de hipoglicemia) (38). O esquema de insulino terapia deve incluir uma insulina de ação intermediária ou lenta (insulina NPH humana ou análogas de longa duração) e uma insulina de liberação rápida ou ultra-rápida (regular humana ou insulina 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 1).

**Tabela 1** - Farmacocinética das insulinas NPH, regular e análogas de ação rápida

Ação	Início	Pico	Duração	Posologia	Aspecto
<i>Rápida</i>				Imediatamente	
Lispro	5 – 15 min	30 – 90 min	4 – 6 h	antes das refeições	cristalino
Asparte	5 – 15 min	30 – 90 min	4 – 6 h	refeições	ou cristalino
Glulisina	5 – 15 min	30 - 90 min	4 – 6 h	imediatamente após	cristalino
<i>Curta</i>				30 minutos antes das refeições	cristalino
Regular	30 – 60 min	2 – 3 h	6 – 8 h		
<i>Intermediária</i>				1-3x/dia (recomendar dose noturna às 22 horas)	turvo
NPH	2 – 4 h	4 – 10 h	12 – 18 h		

Todas as insulinas e análogas disponíveis no Brasil têm concentração de 100 U/mL.

Adaptado de Weinert LS e colaboradores (39).

### 8.2.1 INSULINA HUMANA DE DURAÇÃO INTERMEDIÁRIA (NPH)

Insulinas de origens suína, bovina ou mista tiveram sua produção descontinuada na maioria dos países frente à produção em larga escala de insulina idêntica à humana por engenharia genética. Comparada às insulinas animais, a insulina humana tem início de ação mais rápido, maior pico e menor duração de efeito. Com objetivo de produzir insulinas de ação mais prolongada do que a da insulina regular, sua molécula foi manipulada, seja pela adição de substâncias ou pela modificação da sequência original de aminoácidos. Assim, as modificações deram origem a insulinas com perfil diferenciado. A insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) caracteriza-se pela adição de uma molécula de protamina, prolongando seu efeito.

A comparação da insulina NPH com as insulinas análogas de longa duração no tratamento de pacientes com DM 1 já foi alvo de cinco meta-análises (40-44). Os estudos incluídos nessas meta-análises eram, em sua maioria, de baixa qualidade metodológica e não cegos. Praticamente todos os estudos foram patrocinados pela indústria farmacêutica, o que pode levar à superestimativa dos benefícios do produto/intervenção avaliado. Além disso, os resultados dos estudos, quando condensados, apresentaram importante heterogeneidade e não foi possível excluir viés de publicação para vários e importantes desfechos avaliados. Tudo isso exige cautela para a avaliação dos seus resultados, uma vez que impacto e validade das estimativas são indissociáveis na análise crítica da literatura científica.

Para o desfecho de controle glicêmico, as meta-análises mostraram, em média, uma pequena redução (0,08%) no nível de HbA1c a favor das insulinas análogas de longa duração, que não apresenta relevância clínica (40-44). O risco de hipoglicemias enquanto desfecho dos estudos merece especial atenção, pois, constitui importante barreira na busca do controle glicêmico adequado, tendo em vista que hipoglicemias graves costumam cursar com sintomas neuroglicopênicos com prejuízo do nível de consciência, podendo levar a convulsão e coma (45), e possibilidade de ocorrência de 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. As referidas meta-análises demonstraram redução no risco de episódios de hipoglicemia noturna e de hipoglicemia grave na ordem de 30%, em média a favor das análogas de longa duração (40-44). Apesar de atrativo à primeira vista, este resultado também deve ser visto com cautela, não só pelos motivos já expostos, mas também porque não houve redução do risco de episódios de hipoglicemia totais, afrontando a plausibilidade biológica dos resultados sem justificativa aceitável, o que também questiona a validade destes resultados. Deve-se levar em conta, ainda, a possibilidade de aumento na frequência dos episódios de hipoglicemia em cenários de pesquisa, nos quais protocolos são seguidos de forma mais rígida e inflexível, diferentemente da vida real.

Um ensaio clínico que comparou insulinas humanas (NPH e regular) vs. insulinas análogas (detemir e

asparto) em pacientes com DM 1 e mais de duas hipoglicemias graves por ano, avaliou a hipoglicemia como desfecho primário (46). O resultado da análise por intenção de tratar mostrou redução absoluta de 0,51 episódios/paciente/ano (IC 95% 0,19–0,84) com insulinas análogas vs. insulinas humanas (redução de risco de 0,29; IC 95% 0,11–0,48; P=0,010).

Não foram encontrados na literatura médica estudos de longo prazo ou que avaliassem desfechos ditos primordiais (mortalidade, eventos cardiovasculares) de insulinas análogas de longa duração comparativamente à insulina NPH, embora em estudo recente em pacientes com DM 2 e alto risco para doença cardiovascular, o uso da análoga degludeca foi não-inferior ao uso da análoga glargina em termos de segurança cardiovascular(47).

### **8.2.2 INSULINAS ANÁLOGAS DE LONGA DURAÇÃO**

As insulinas análogas são compostos sintéticos, produzidos através da modificação da estrutura química da insulina humana a partir de engenharia genética pela técnica de DNA recombinante. Esta tecnologia permite a modificação da sequência de aminoácidos do modelo da insulina humana, resultando em diferentes propriedades farmacocinéticas das análogas. De acordo com o perfil farmacocinético, as insulinas e as análogas podem ser classificadas segundo sua duração de efeito.

As insulinas análogas de longa duração possuem quatro representantes: glargina 100, glargina 300, detemir e degludeca. A glargina é formada por sequência de aminoácidos semelhante à insulina humana, diferindo apenas pela troca do aminoácido asparagina por glicina. A insulina análoga detemir é formada por uma sequência de aminoácidos semelhante à insulina humana, diferindo apenas pela retirada do aminoácido treonina e pelo acréscimo de uma cadeia de ácido graxo, ácido mirístico, ao aminoácido lisina. A análoga degludeca é formado pela modificação da insulina humana por acetilar DesB30 no grupo e-amino de LysB29 com ácido hexadecadioico via um ligante g-L-glutamato.

As modificações nas sequências de aminoácidos proporcionam diferentes padrões de solubilidade aos fármacos e conseqüentemente perfis de absorção diferenciados. A glargina apresenta duração de ação de aproximadamente 24h e, mais recentemente, surgiu a glargina 300, que é mais estável e tem efeito mais prolongado (até 36h) em relação à glargina 100 (48). A detemir liga-se de forma reversível à albumina, resultando em absorção lenta, sem picos e duração de ação entre 12 e 24h (49). 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 42h, permitindo aplicação diária sem horário específico, desde que com mais de 8h de intervalo após a última aplicação (49).

Este PCDT não recomenda o uso de insulinas análogas de longa duração ao invés da insulina NPH para pacientes com DM 1 com o objetivo de atingir melhor controle glicêmico ou prevenção de hipoglicemias, visto que não há evidência qualificada de segurança ou efetividade que justifique sua recomendação mesmo em subgrupos específicos de pacientes com DM 1, conforme recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (50).

### **8.2.3 INSULINA HUMANA DE AÇÃO RÁPIDA (REGULAR)**

Essa insulina contém como princípio ativo a insulina humana monocomponente, hormônio idêntico àquele produzido pelo pâncreas humano. Diferentemente da insulina NPH, a insulina regular não tem modificações em sua molécula. Também conhecida como insulina cristalina, possui pH neutro (7,4), o que lhe confere maior estabilidade em temperatura ambiente (2-3 semanas). Deve ser aplicada aproximadamente 30 minutos antes das refeições, levando em torno de 30 a 60 minutos para começar a agir. Seu pico de ação se dá em torno de 2 a 4 horas após a aplicação e seu efeito dura de 6 a 8 horas (tabela 1).

A insulina regular é uma insulina de ação curta que serve 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 insulinas análogas de ação rápida com eficácia semelhante no controle glicêmico (12, 44, 51-53).

### **8.2.4 INSULINAS ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA**

Este grupo é formado por três representantes: asparto, 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 ao tecido subcutâneo, resultando em comportamento de insulina monomérica. A asparto difere

da insulina regular pela substituição do ácido aspártico pela prolina na posição 28 da cadeia beta de insulina. Já no caso da lispro, a diferença ocorre pela troca entre os aminoácidos das posições 28 e 29 da cadeia beta de insulina. A insulina análoga glulisina difere da insulina regular pela substituição do aminoácido lisina pela asparaginase na posição 3 da cadeia beta e do ácido glutâmico pela lisina na posição 29 da cadeia beta de insulina (53).

Em relação ao uso dessas insulinas análogas de ação rápida, quatro meta-análises os compararam à insulina regular no tratamento de pessoas com DM1 (12, 43, 49-51). Os estudos incluídos, mais uma vez, foram majoritariamente de baixa qualidade metodológica, abertos, patrocinados pela indústria farmacêutica e heterogêneos, o que exige cuidado na interpretação dos resultados.

De forma semelhante às insulinas análogas de longa duração, as insulinas de ação rápida foram associados à melhora no controle glicêmico que, apesar de estatisticamente significativo, é clinicamente insignificante (redução média 0,1 a 0,15% na HbA1c) (12, 44, 51-53). Em relação ao desfecho de hipoglicemias graves e noturnas, os achados novamente se assemelharam às análogas de longa duração quando comparadas ao tratamento convencional, redução dos episódios de hipoglicemia grave e noturna, mas para este o último desfecho observou-se alta heterogeneidade nos resultados dos estudos (12, 44, 51-53).

As meta-análises que avaliaram os desfechos HbA1c e hipoglicemias em crianças e adolescentes não mostraram benefício do uso de insulinas análogas de ação rápida em relação à insulina regular, porém o número de indivíduos totalizado foi baixo e a heterogeneidade entre os estudos alta (44, 53). É importante ressaltar que embora a recuperação da função cerebral, em geral, seja completa após coma hipoglicêmico, pode haver seqüela permanente, com déficit neurológico significativo nas crianças em idade pré-escolar (54). Dados de coortes em indivíduos com DM 1 desde a infância mostram que estes têm declínio cognitivo mais acentuado e dificuldades de aprendizado verbal e de linguagem em relação a pessoas sem DM, o que é maximizado naqueles que tiveram convulsões por hipoglicemia (55).

De maneira semelhante ao observado com as insulinas análogas de longa duração, não foram encontrados na literatura médica estudos de longo prazo ou que avaliassem desfechos ditos primordiais para insulinas análogas 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, pontos estes considerados importantes para incorporação das insulinas análogas de ação rápida no SUS. Discutiu-se, ainda, que o benefício observado com a insulina lispro em adultos dá-se em virtude do maior corpo de evidências disponível com essa intervenção e população. Com as insulinas asparte e glulisina, assim como no público infantil, há maior escassez de estudo primários e menor população incluída nos estudos disponíveis, inviabilizando um poder estatístico suficiente para a observação de benefício. Parte desses dados também são em decorrência destas duas insulinas serem mais recentes que a insulina lispro no mercado.

Foi conduzida uma busca na literatura para identificar evidências sobre a comparabilidade das insulinas análogas 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 hemoglobina glicada entre qualquer das comparações (56). Uma revisão sistemática visando avaliar a diferença clínica na eficácia, tolerabilidade, segurança ou satisfação no tratamento da DM comparou as insulinas lispro, asparte e glulisina (57). Dentre os estudos incluídos nesta revisão, as poucas comparações diretas encontradas indicaram semelhança entre as insulinas no controle de glicemia e na frequência de hipoglicemia (58), comparações aleatórias também não indicaram diferenças significativas entre as insulinas (59).

Um estudo multicêntrico que comparou a eficácia e a segurança da glulisina com a lispro em adultos com diagnóstico de DM 1, apontou a redução semelhante na HbA1c média em ambos os grupos (60). Outro estudo que comparou a eficácia e segurança das insulinas análogas de ação rápida glulisina e lispro como parte de um regime de bolo basal em crianças e adolescentes com DM 1, apontou que a glulisina é bem tolerada e tão eficaz quanto a lispro no tratamento da DM 1(61). Apenas um estudo, que comparou a glulisina com a asparte em crianças com DM1, encontrou diferença de eficácia entre elas. No entanto, o estudo é de fraco poder estatístico, visto que apenas 13 crianças foram incluídas (62).

Com relação à potencial imunogenicidade das insulinas análogas de ação rápida, foi identificado um estudo que avaliou a medida dos anticorpos com insulina (AI) quando foram utilizadas as insulinas regular humana, insulina NPH e as insulinas análogas de ação rápida (lispro ou asparte) de três fabricantes diferentes.

Os resultados não diferiram em relação à imunogenicidade. As insulinas análogas 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 HbA1c1 (63). Assim, não há evidências que impossibilitem a transição do paciente pelo uso de uma das insulinas análogas 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 e orientações aos profissionais de saúde serão divulgadas pelo MS periodicamente conforme cada período aquisitivo.

### **8.3 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. A insulina regular deve ser injetada 30 minutos antes das refeições; as insulinas análogas de ação rápida devem ser injetadas 5 a 15 minutos antes das refeições ou imediatamente após. Para correção da hiperglicemia de jejum ou da pré-prandial, escolhe-se uma insulina basal (intermediária) ou insulina análoga (lenta), enquanto que para tratamento da hiperglicemia associada às refeições (pós-prandial) seleciona-se uma insulina de ação rápida ou insulina análoga de ação rápida (38). 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.

#### **8.3.1 USO DE SERINGAS E CANETAS DE INSULINA**

As insulinas são administradas por meio de seringas graduadas em unidades internacionais (U) 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 (64).

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 U. A seringa com capacidade para 100 U é graduada de duas em duas unidades, para 30 e 50 U a escala é de uma em uma unidade e seringas para 30 U com escala de meia em meia unidade. É importante ressaltar que essas duas últimas (30 e 50 U) 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 U.

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 (65). 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.

Mais informações sobre técnicas de aplicação de insulina também estão disponíveis no Caderno de Atenção Básica nº 36 (Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica – Diabete melito) (27).

#### **8.3.2 BOMBAS DE INFUSÃO SUBCUTÂNEA DE INSULINA (BISI)**

As BISI são 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 (66).

Estudos comparando o uso de BISI e o esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina até o momento não conseguiram identificar evidência de superioridade da BISI, considerando as diversas limitações dos estudos conduzidos até o momento. Um estudo de meta-análise da Cochrane (67) entre pacientes com DM 1 de idades variadas, dos quais sete destes estudos incluíram pacientes abaixo de 18 anos, mostrou que o uso de BISI se associou com redução em torno de 0,3% na HbA1c. Outra revisão sistemática (68) mostrou melhor controle glicêmico (média de redução de 0,3%) em favor do uso da BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em adultos com DM 1. Entretanto, este resultado foi fortemente influenciado por um estudo (69) em que os pacientes apresentavam médias mais elevadas de HbA1c basal em relação aos demais estudos.

Em relação à frequência de hipoglicemias, os resultados dos ensaios clínicos incluídos na meta-análise da Cochrane (67) são variados (alguns estudos mostram redução da frequência de hipoglicemias graves, enquanto outros não mostram qualquer redução) e a meta-análise não demonstrou benefício em termos de redução de hipoglicemias graves. Outra meta-análise que também avaliou pacientes adultos com DM 1, em tratamento com BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina mostrou melhor controle glicêmico (-0,2% IC 95% -0,3 – 0,1) a favor do uso da BISI e não observou benefício em termos de redução de hipoglicemias (68).

Em relação à qualidade de vida, uma meta-análise sugere que os pacientes em uso de BISI sentiam-se mais satisfeitos, com alguns estudos relatando melhora na qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, estes dados devem ser vistos com cautela, uma vez que apenas três estudos eram ensaios clínicos randomizados, as análises tenham usado diferentes instrumentos e nenhum dos estudos tenha reportado diferença clinicamente significativa (67). Outra revisão sistemática de ensaios clínicos que utilizaram BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em crianças mostrou melhora da satisfação/qualidade de vida dos pais ou cuidadores na maioria dos estudos que avaliaram este desfecho, embora também o tenham feito com diferentes instrumentos (70).

Em gestantes, a comparação de BISI vs. esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina não se associou com melhor controle glicêmico ou qualquer outra vantagem, de forma que não se justifica seu uso nesta população também (71).

Uma vez que crianças com DM 1 são mais suscetíveis a episódios de hipoglicemia, BISI com sistema preditor de hipoglicemias é uma tecnologia de interesse. Entretanto, os estudos em crianças são poucos, e restritos a faixas etárias específicas. Estes estudos são em geral com pequeno número de pacientes e observacionais ou do tipo antes e depois, delineamentos reconhecidamente sujeitos a múltiplos vieses (72, 73). Recentemente dois ensaios clínicos abertos mostraram redução de hipoglicemias em crianças que utilizaram BISI com sistema preditor de hipoglicemias vs. BISI sem o sistema (74, 75), incluindo avaliação de eficácia e segurança no período de 6 meses apenas num deles (75). O controle glicêmico e a qualidade de vida não foram melhores no grupo que usou BISI com sistema preditor de hipoglicemias. Mais estudos devem ser realizados para avaliação de eficácia e segurança por períodos maiores de tempo, especialmente em crianças pequenas. O uso de BISI 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. As BISI não estão incorporadas no SUS.

#### **8.4 FÁRMACOS**

- Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml
- Insulina regular: solução injetável 100 UI/ml
- Insulina análoga de ação rápida: solução injetável 100 UI/ml

#### **8.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO**

A dose diária total de insulina preconizada em indivíduos com DM 1 com diagnóstico recente ou logo após o diagnóstico de cetoacidose diabética varia de 0,5 a 1 U/kg/dia (76). 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 auto-monitoramento, da HbA1c pretendida, do tipo, frequência e intensidade das atividades físicas e das intercorrências (infecções e dias de doença) (77). Durante a fase de remissão parcial (lua de mel), a dose diária total de insulina administrada é geralmente < 0,5 U/kg/dia (78) e posteriormente, com a evolução da doença, a necessidade diária de insulina aumenta para 0,7 a 1 U/kg/dia

em crianças pré-púberes, podendo alcançar 1 a 2 U/kg/dia durante a puberdade ou, em situações de estresse (físico ou emocional), indo até 1,2 a 1,5 U/kg/dia, situações reconhecidas como de resistência a ação da insulina (79).

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. O restante da dose diária recomendada deve ser administrada em forma de bolus (com insulina regular ou análoga de ação rápida) antes das refeições (5-15 min antes ou imediatamente após para insulinas análogas de ação rápida ou imediatamente após e 30 min antes para insulina regular) com vistas a atingir metas de glicemias pré e pós-prandiais (78, 79).

Outra possibilidade de cálculo de dose de insulina regular ou análoga de ação rápida nas refeições é de 0,05 U/kg/dia no café da manhã e 0,1 U/kg/dia no almoço e jantar, com doses variadas nas refeições intermediárias de acordo com a necessidade e metas glicêmicas a serem alcançadas (78).

- **Insulina NPH:** a via de administração é SC. A dose total de insulina inicial dependerá do estágio da doença do paciente, variando entre 0,5-1,2 UI/Kg/dia, sendo que 40 a 60% dessa dose deve ser de insulina NPH em duas ou três aplicações diárias (80, 81). Quando a insulina NPH for administrada com a insulina regular, ela pode ser utilizada duas vezes ao dia, sendo que a dose noturna deve ser aplicada ao deitar, ficando separada da dose de insulina regular, que deve ser administrada antes do jantar. Nestes casos, atentar para o uso obrigatório de insulina de ação rápida no horário de almoço para a cobertura pós-prandial.
- **Insulina Regular:** a insulina regular deve ser administrada, 30 min antes das refeições principais, em até três aplicações diárias. Uma forma de cálculo de dose é administrar 0,05 U/kg/dia no café da manhã e 0,1 U/kg/dia no almoço e no jantar, com doses variadas nas refeições intermediárias de acordo com a necessidade e metas glicêmicas a serem alcançadas de modo individual para cada paciente. As vias de aplicação são SC, IV ou IM. As duas últimas são preconizadas apenas para tratamento de cetoacidose diabética.
- **Insulina análoga de ação rápida:** as insulinas análogas de ação rápida, assim como a insulina regular, devem ser administradas, antes das refeições principais, porém 5 a 15 min antes ou imediatamente após, em até três aplicações diárias. Uma forma de cálculo de dose é administrar 0,05 U/kg/dia no café da manhã e 0,1 U/kg/dia no almoço e no jantar, com doses variadas nas refeições intermediárias de acordo com a necessidade e metas glicêmicas individuais a serem alcançadas.

#### 8.6 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

O tratamento medicamentoso com as insulinas NPH e de ação rápida (regular ou análoga de ação rápida) não pode ser interrompido para os pacientes com DM1, visto que podem desencadear um quadro de cetoacidose diabética, coma e morte. Entretanto, o tratamento pode ser revisto e ajustado de acordo com a indicação médica seguindo as orientações deste Protocolo.

Os pacientes em uso da insulina análoga de ação rápida devem ter o tratamento interrompido, retornando ao uso da insulina regular quando não apresentarem melhora dos episódios de hipoglicemia (espera-se redução de aproximadamente 30% no número de episódios, considerando dados do período em que o paciente utilizava a insulina regular), ou não estiverem realizando ações básicas para o controle da doença como o acompanhamento médico periódico e a AMG.

Em casos de redução da ingestão alimentar propositada ou não, ou jejum para procedimentos, as doses de insulina devem ser ajustadas (25 a 50% menores), mas jamais suspensas. É necessário acompanhamento médico periódico para reavaliação das doses de insulina.

#### 8.7 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- 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 da incidência de episódios de hipoglicemia grave e de episódios de hipoglicemia noturna.

## 9 MONITORIZAÇÃO

A monitorização da glicemia capilar pelo paciente (automonitorização glicêmica - AMG) é indicada para todos os pacientes com DM 1 (18). Esta recomendação baseia-se no fato da AMG ter sido parte da intervenção para obter o controle glicêmico intensivo em grande ensaio clínico randomizado (15). Uma meta-análise comparando monitorização por glicose urinária vs. AMG mostrou que está se associou a menor HbA1c (-0,6%) (82). Além disso, estudos observacionais mostraram forte associação entre maior frequência de AMG e menores níveis de HbA1c (83). 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 15-30 dias, com a análise dos resultados durante a consulta com profissionais de saúde. Os portadores de DM 1 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. Deve ser medida no início do tratamento e a cada três meses, podendo ser realizada apenas semestralmente para aqueles pacientes com controle ótimo (38). Uma vez que fazer maior número de testes glicêmicos associado ao ajuste adequado da terapêutica conforme seus resultados se associa a melhor controle metabólico em pacientes com DM 1 e menor número de hipoglicemias (18), esta é uma medida que deve ser buscada durante todo o acompanhamento do paciente.

A busca na literatura apontou outros dois métodos recentes de monitorização da glicemia. A monitorização contínua da glicemia (MCG) permite monitorização frequente da glicemia por pelo menos três dias na qual medidas de glicose intersticial são realizadas a cada 5 min, com ou sem a visualização em tempo real pelo paciente e avaliadas posteriormente pelo médico para ajustes das doses de insulina. Seu uso em pessoas com DM 1 se associou à discreta e clinicamente pouco significativa redução de HbA1c (-0,2% a -0,3%) (84-88). Mais recentemente, também foi lançado o método de monitorização *Free Style Libre*. Esse método foi avaliado em somente um ensaio clínico, que mostrou que em pacientes com DM1 bem controlados e habituados ao autocuidado pode reduzir episódios de hipoglicemia (89). As evidências sobre esses métodos até o momento não apresentaram evidências de benefício inequívoco para a recomendação neste protocolo, métodos estes não disponíveis no âmbito do SUS.

Aos pacientes com DM 1 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.

## 10 ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO

Os pacientes com DM 1 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, a cada 3-6 meses, sempre que possível com médico especialista (endocrinologista) e as complicações crônicas devem ser rastreadas anualmente.

A retinopatia diabética deve ser rastreada com exame de fundo de olho (90); a nefropatia diabética com a determinação da albuminúria corrigida pela creatinina em amostra de urina e creatinina sérica e a neuropatia diabética pelo exame dos pés com pesquisa das sensibilidades térmica, vibratória e protetora, esta última avaliada através do monofilamento de Semmes-Weinstein de 10g (91). A periodicidade de cada uma dessas avaliações pode variar de acordo com a gravidade e indicação médica, mas em geral é anual. Além disso, todos os pacientes com DM 1 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 (92). 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 (*UKPDS Risk Engine*) e a indicação de exames laboratoriais dependerá do risco de cada paciente (93).

#### **11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR**

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

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da assistência farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

#### **12 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.

#### **13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 13th Edition ed2016.
2. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S11-S24.
3. 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):311-21.
4. Telo GH, Cureau FV, de Souza MS, Andrade TS, Copês F, Schaan BD. Prevalence of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2016;8(1):65.
5. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. Lancet. 2011;377(9781):1949-61.
6. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care. 2000;23(10):1516-26.
7. Negrato CA, Lauris JRP, Saggioro 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.
8. 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.
9. Association AD. 13. Management of Diabetes in Pregnancy. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S114-S9.
10. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, Duran Garcia S, Brondsted L, Jovanovic L, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2012;35(10):2012-7.
11. Hod M, Damm P, Kaaja R, Visser GH, Dunne F, Demidova I, Hansen AS, Mersebach H; Insulin Aspart Pregnancy Study Group. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. Am J Obstet Gynecol. 2008 Feb;198(2):186.e1-7)
12. 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 diabete melito. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD003287.
13. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabete melito: a meta-analysis. CMAJ. 2009;180(4):385-97.
14. Gonzalez Blanco C, Chico Ballesteros A, Gich Saladich I, Corcoy Pla R. Glycemic control and pregnancy

- outcomes in women with type 1 diabetes using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(9):907-11.
15. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):749-56.
  16. O'Neill SM, Kenny LC, Khashan AS, West HM, Smyth RM, Kearney PM. Different insulin types and regimens for pregnant women with pre-existing diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD011880.
  17. Ringholm L. et al. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 659–667, 2012
  18. Association AD. 4. Lifestyle Management. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S33-S43.
  19. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):133-40.
  20. Schmidt S, Schelde B, Nørgaard K. Effects of advanced carbohydrate counting in patients with type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2014;31(8):886-96.
  21. 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>
  22. 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.
  23. 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.
  24. Jones A, Gladstone BP, Lübeck M, Lindekilde N, Upton D, Vach W. Motivational interventions in the management of HbA1c levels: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2014;8(2):91-100.
  25. 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):108-23.
  26. 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://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias\\_cuidado\\_pessoa\\_doenca\\_cronica\\_cab35.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_doenca_cronica_cab35.pdf)
  27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica Diabetes melito. 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](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_36.pdf)
  28. Abdelghaffar S, Attia AM. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes melito in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD006691.
  29. Al Khalifah RA, Alnhdhi A, Alghar H, Alanazi M, Florez ID. The effect of adding metformin to insulin therapy for type 1 diabetes melito children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes.* 2017.
  30. 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.
  31. 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.
  32. Liu C, Wu D, Zheng X, Li P, Li L. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes melito: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(2):142-8.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
  36. Kähler P, Grevstad B, Almdal T, Gluud C, Wetterslev J, Lund SS, et al. Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes melito: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ Open.* 2014;4(8):e004806.

37. 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.
38. Association AD. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S64-S74.
39. Weinert LS, Leitão CB, Schmidt MI, Schaan BD. Diabetes Mellito: 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Insulinas_DiabetesTipo1_final.pdf)
45. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes.* 2008;57(12):3169-76.
46. 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.
47. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 24;377(8):723-732
48. 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.
49. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(9):787-800.
50. 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>
51. Holleman F, Gale EA. Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia.* 2007;50(9):1783-90.
52. 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.
53. 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.
54. McNeilly AD, McCrimmon RJ. The Scylla and Charybdis of glucose control in childhood type 1 diabetes? *Pediatr Diabetes.* 2015;16(4):235-41.
55. 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.
56. 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.
57. 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.

58. Dreyer M, Prager R, Robinson A et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37: 702–707.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD005103.
65. *Endocr Pract*. 2014 Jun;20(6):536-9. Effect of glargine insulin delivery method (pen device versus vial/syringe) on glycemic control and patient preferences in patients with type 1 and type 2 diabetes
66. Aplicação de Insulina: Dispositivos e técnica de aplicação. 2015. Disponível <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/002-Diretrizes-SBD-Applicacao-Insulina-pg219.pdf>.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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).
72. Szypowska, Agnieszka, et al. "Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry." *Pediatric diabetes* 17.S23 (2016): 38-45.
73. Biester, Torben, et al. "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients." *Diabetes technology & therapeutics* 19.3 (2017): 173-182.
74. Battelino, Tadej, et al. "Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: a randomized controlled trial." *Diabetes care* 40.6 (2017): 764-770.
75. Battelino T et al. e Abraham MB, et al.Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low-Glucose Management System: A Long-Term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017.
76. Bolli GB. Insulin treatment in type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2006;12 Suppl 1:105-9.
77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Costa E, Torlone E, et al. Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1490-6.

81. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Compagnucci P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care*. 1999;22(3):468-77.

82. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Self-monitoring in Type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2000;17(11):755-61.

83. *Diabetol Metab Syndr*. 2016 Jul 29;8:54. doi: 10.1186/s13098-016-0162-4.eCollection 2016. Comparison between adherence assessments and blood glucose monitoring measures to predict glycemic control in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional study. Telo GH et al).

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

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

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

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

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

93. 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.

**TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE**

INSULINA NPH, INSULINA REGULAR E ANÁLOGAS DE AÇÃO RÁPIDA.

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 análogos de ação rápida**, indicados para o tratamento da **diabete melito 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 a 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.
- 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, enjôo, 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 e as Secretarias de Saúde 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

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 melito tipo 1 (DM 1)

Foram consultados a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais 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 recentemente incorporados para o tratamento da DM 1, conforme relatório da CONITEC [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_Insulinas\\_DiabetesTipo1\\_final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Insulinas_DiabetesTipo1_final.pdf)

Já os **análogos de ação longa** foram também avaliados e foi decidido por sua não incorporação ao SUS, conforme relatório da CONITEC <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2014/Insulinas-tipol-FINAL.pdf>

#### 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* "Diabete melito, Type 1" e "Therapeutics". Esta busca foi restrita para estudos em humanos e do tipo meta-análise, 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 "Diabete melito" 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

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

As seguintes estratégias de busca foram utilizadas, conforme Quadro 2:

Quadro 2 - Buscas sobre intervenções terapêuticas

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)  Data da busca: 10/07/2017	"Diabete melito, Type 1"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	19	<b>8</b>  <b>Motivo das exclusões:</b> 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 diabete melito'/exp AND 'therapy'/exp AND [meta analysis]/lim AND [humans]/lim AND [2014- 2017]/py	121	<b>13</b>  <b>Motivos das exclusões:</b> 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: [Diabete melito, Type 1] explode all trees	29	<b>6</b>  <b>Motivos das exclusões:</b> 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 3:

**Quadro 3** - Busca por diagnóstico

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed)  Data da busca: 10/07/2017	"Diabete melito, Type 1"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	102	<b>13</b>  <b>Motivos das exclusões:</b> foram excluídos 86 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (15), que não apresentavam desenho de revisão sistemática ou meta-análise (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 diabete melito'/exp AND 'diagnosis'/exp AND [meta analysis]/lim AND [humans]/lim	71	<b>0</b>  <b>Motivos das exclusões:</b> foram excluídos 70 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (25), que não apresentavam desenho de revisão sistemática ou meta-análise (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: [Diabete melito, Type 1] explode all trees) AND (MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees)	5	<b>1</b>  <b>Motivos das exclusões:</b> 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) e Tabela 4 (medline para diagnóstico).

Foram também utilizados como referência, 2 livros texto (2 referências), 3 consensos de sociedades médicas (9 referências) e o relatório da CONITEC (1 referência). A versão anterior do PCDT, de 2014, contava com 39 referências. Destas, 30 referências foram mantidas e as demais excluídas e/ou atualizadas. Foram também incluídas 19 referências de conhecimento dos autores.

Tabela 1 - Busca Medline para tratamento

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 meta-análise 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 <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /ano (95% CI: -2.73, -0.26) na TFG	Apenas 4 ECRs em DM tipo 1 exclusivamente, sem relato de meta-análise 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.	Meta-análise 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 noturnas	Menores taxas de hipoglicemia noturna com degludeca vs. glargina (97 a 203 episódios/100 PYE, dependendo da definição)	Não realizada revisão sistemática previamente à meta-análise
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 meta-análise 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, aderência ao tratamento, mudanças na composição corporal, atividade física, ingestão nutricional.	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 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 meta-análise 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.

<p>5 - Wojciechowski 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.</p>	<p>Revisão sistemática com meta-análise de ECRs</p>	<p>16 estudos, 11 em DM tipo 1 (n=3447)</p>	<p>Insulina regular vs. insulina aspart</p>	<p>HbA1c Glicemias pós-prandiais Hipoglicemias, hipoglicemias graves, hipoglicemias noturnas</p>	<p>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) Sem diferença quanto ao risco de hipoglicemia grave entre as insulinas</p>	<p>4 ECRs recrutaram crianças</p>
<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>	<p>Revisão sistemática com meta-análise de ECRs e estudos de caso-controle</p>	<p>19 estudos, n=840, 5 em DM tipo 1 (n=191)</p>	<p>Dietas com baixo índice glicêmico vs. com alto índice glicêmico</p>	<p>HbA1c Frutosamina</p>	<p>Maior redução da HbA1c com dietas de baixo índice glicêmico (-0,42, 95%CI=-0,69 to -0,16, P&lt;0,01). Maior redução da frutosamina 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>	<p>Revisão sistemática com meta-análise de ECRs</p>	<p>6 ECRs em DM tipo 1 (n=323)</p>	<p>Exercício aeróbico ou de força vs. controle por no mínimo 2 meses, 2 vezes/semana</p>	<p>HbA1c Capacidade funcional Dose de insulina IMC Eventos adversos</p>	<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 &lt; 0,0001).</p>	<p>A meta-análise 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 apenas à maior frequência de contato com profissionais de saúde.</p>

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

**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 meta-análise 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 <sup>2</sup> (-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 Diabete melito and Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis	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% (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.	Sem descrição do tipo de insulina utilizada.
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	Revisão sistemática e meta-análise 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.

review and meta-analyses of randomized controlled clinical trials of psychological, telecare, and educational interventions						
5 - Chow et al. Journal of Obesity (2016) A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes for Type 1 Diabetes after Bariatric Surgery	Revisão sistemática e meta-análise	Pacientes obesos com DM tipo 1, IMC maior ou igual a 35kg/m <sup>2</sup> . n=86. Seguimento: 12 meses	Intervenção cirúrgica em todos os pacientes, sem grupo controle.	Desfechos: redução de IMC, HbA1c, dose total de insulina.	Ocorreu redução do IMC de 42,50±2,65 kg/m <sup>2</sup> 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.	Não há descrição do tipo de insulina usada. <i>Bypass</i> 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 (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	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	DM tipo 1.	Sete grupos de tratamento: Insulina NPH 1 ou 2 ou 4 vezes/dia, insulina Detemir 1 ou 2x/dia, Insulina Glargina e Insulina Degludeca.	HbA1c, frequência de hipoglicemias e análise de custo-efetividade.	Insulina detemir duas vezes/dia reduziu a HbA1c em -0,48% vs. insulina NPH até 4x/dia reduziu em - 0.01%. A insulina Detemir foi a insulina mais custo efetiva entre as insulinas avaliadas.	Publicação de resumo em anais de congresso. Sem descrição do 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	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	DM tipo 1. n=300.	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	8 ECRs. Não há descrição do tipo de insulina usada.

type 1 diabete melito: A meta-analysis					Metformina, bem como mínimas reduções no perfil lipídico em favor da Metformina.	
9 - Bell et al. The Lancet Diabetes and Endocrinology (2014) 2:2 (133-140). Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática e Meta-análise de ECRs	DM tipo 1 uso de múltiplas doses de insulina ou bomba de insulina.	Contagem de carboidratos vs. dieta convencional	HbA1c	No geral, não houve redução na HbA1c -0,35% (IC 95%: -0,75, 0,06). Porém, nos pacientes adultos ocorreu uma redução significativa em favor da contagem de carboidratos: 0,64% (IC95%: - 0,91, -0,37).	599 adultos e 104 crianças com DM tipo 1. Não há descrição do tipo de insulina usada.
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 meta-análise 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 heterogeneidade 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 diabete melito: A systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials	Revisão sistemática e Meta-análise 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 e cetoacidose diabética.	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 cardiovascular (RR 0,49, IC 95%: 0,19, 1,24). Ocorreu redução do desfecho macrovascular composto e nefropatia respectivamente: 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).	Sem avaliação sobre o tipo de insulina. A análise de TSA mostrou poder insuficiente para diferenças de 10%.
12 - Schmidt et al. Diabetic Medicine (2014) 31:8 (886-896). Effects of advanced carbohydrate counting in	Revisão sistemática e Meta-análise 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 avaliação sobre o tipo de insulina.

patients with Type 1 diabetes: A systematic review					sem diferença no peso corporal.	
---	--	--	--	--	---------------------------------	--

**Tabela 3** - Busca Cochrane para tratamento

Referência	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 melito	Revisão sistemática com meta-análise 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 melito	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs	22 ECRs em DM1 incluídos na RS; 8 ECRs em DM1 incluídos na meta-análise	Qualquer tipo de sistema de monitorização glicêmica (CGM) vs. monitorização glicêmica convencional.	HbA1c Hipoglicemias Episódios de cetoacidose 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 <sup>2</sup> 84%.  Redução de HbA1c com CGM vs. glicemia capilar: -0,2%, 95% CI -0,4% a -0,1%, 6 ECRs, n=963, I <sup>2</sup> =55%.	
3 - Vardi et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, 3. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes melito	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs	23 ECRs em DM1 (análogos de longa duração, n= 3872 e NPH, n= 2915, controle)	Insulina NPH vs. Análogos de insulina de longa duração	HbA1c Glicemia jejum Hipoglicemias Ganho de peso Mortalidade relacionada ao tratamento Mortalidade relacionada ao diabetes Mortalidade total Qualidade de vida Complicações crônicas do	Redução de HbA1c com análogos de insulina de longa duração: -0,08 (95% CI -0,12 to -0,04); I <sup>2</sup> =79%.	

				diabetes		
4 - Misso et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, 1. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabete melito.	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs (crossover ou em paralelo)	23 ECRs em DM1 (n=976)	BISI vs. múltiplas doses de insulina	HbA1c Glicemia jejum Glicemia pós-prandial Hipoglicemias Qualidade de vida  Peso Dose de insulina Eventos adversos Mortalidade total Complicações crônicas do diabetes Custos	Redução de HbA1c com BISI (-0,25% 95% CI -0,1 a -0,4) I <sup>2</sup> =50%.  Sem diferença para hipoglicemias	
5 - Fullerton et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, 6. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabete melito	Revisão sistemática com meta-análise 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 <sup>2</sup> =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 diabete melito in adolescents.	Revisão sistemática com meta-análise 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 meta-análise pela heterogeneidade dos dados

ECR = ensaio clínico randomizado; CI = Intervalo de confiança; HbA1c: Hemoglobina glicada; RS: Revisão sistemática; BISI: Bomba de infusão subcutânea de insulina; DM1 = diabete melito tipo 1; DM2 = diabete melito 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.	Revisão Sistemática e Meta-análise	- Número de ECRs: 14  - Número de	- Intervenção: monitoramento glicêmico contínuo (CGM)	Determinar (1) a eficácia e segurança do CGM e SMBG retrospectivos e em tempo real; (2)	- 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 [ $\Delta$ HbA1c -0,5% $\pm$ 0,5% (P=0,002) versus -0,2%	- Muitos estudos pequenos foram incluídos (n variava de 11 a 322 pacientes) - Avaliação de qualidade do

<p>Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus.</p>		<p>pacientes: 1.188 - 97,4% DM tipo 1</p>	<p>- Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)</p>	<p>diferenças no controle glicêmico entre o CGM em tempo real e retrospectivo</p>	<p>± 0,3% (<math>P=0,006</math>); <math>p=.006</math> entre os grupos] e uma redução incremental de Hb1Ac de 0,3% (-0,3, -0,2), <math>P&lt;0.0001</math>) - 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, <math>P&lt;0,0001</math> - Sem diferenças nos resultados de pacientes com menos e mais de 25 anos</p>	<p>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 meta-análise, somente os resultados dos estudos - Apesar de estatisticamente significativos, os resultados são clinicamente pouco importantes (redução de HbA1c e tempo de hipoglicemia)</p>
<p>2 - Szymowska 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.</p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-análise</p>	<p>- Número de ECRs: 7 - Número de Pacientes: 948 - Todos com DM tipo 1</p>	<p>- Intervenção: Monitoramento glicêmico contínuo em tempo real (RT-CGM) - Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)</p>	<p>- Desfecho primário: níveis de HbA1c - Desfechos secundários: hipoglicemias maiores e menores, área sob a curva do CGM média &lt; 3,89 mmol/l, área sobre a curva do CGM média &gt; 9,99 mmol/l, efeitos adversos e qualidade de vida (QoL).</p>	<p>- Houve uma redução significativa nos níveis de HbA1c (MD -0,25% IC95% -0,34 a -0,17; <math>P&lt;0,001</math>) 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; <math>P=0,15</math>) ou menores. - A área sob a curva do CGM média &lt; 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 meta-análise.</p>	<p>- 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 meta-análise - Apesar de estatisticamente significativo, o resultado de redução da HbA1c é clinicamente pouco relevante</p>
<p>3 - Wojciechowski et al. Pol Arch Med Wewn 2011, 121(10):333-43. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes:</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise</p>	<p>- Número de ECRs: 14 - Número de pacientes: 1.268 - Todos com DM tipo 1</p>	<p>- Intervenção: monitoramento glicêmico contínuo (CGM) - Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)</p>	<p>- Desfechos: mudança nos níveis de HbA1c em relação a baseline, HbA1c ao fim do estudo, porcentagem de pacientes atingindo HbA1c alvo, e número e duração de episódios de hipo e hiperglicemia</p>	<p>- Em relação aos níveis de HbA1c no início dos estudos, cinco estudos demonstraram uma melhora estatisticamente significativa no grupo CGM comparado ao SBGM, 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 SBGM (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</p>	<p>- Incluídos somente estudos com mais de 3 meses de duração - 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</p>

systematic review and meta-analysis.					- Resultados conjuntos de 4 estudos demonstraram uma redução no número de eventos hipoglicemiantes no grupo CGM (-0,32 IC9% -0,52 a -0,13)	- 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 diabete melito.	Revisão Sistemática	- Número de estudos: 13 estudos observacionais	Exposição em estudo: atividade física	- Desfechos: controle glicêmico em pacientes com T1DM.	- Não foi realizada meta-análise, 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 meta-análise 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 and meta-analysis.	Revisão sistemática e meta-análise	- 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
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:	Revisão sistemática e meta-análise	- 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

meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data.						
7 - González Blanco et al. Diabetes TechnolTher 2011, 13(9):907-11. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes melito using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática e meta-análise	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de Estudos: 4, todos observacionais</li> <li>- Número de pacientes: 786</li> <li>- Todas com DM tipo 1 e gestantes</li> </ul>	<p>Intervenção: análogo lispro</p> <p>Controle: insulina regular</p>	Desfechos fetais (abortos, nascimento pretermo, idade gestacional, peso, macrosomia, mortalidade, malformações, hipoglicemia) of life)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Não foi observada diferença em relação ao controle glicêmico, desfechos obstétricos e fetais</li> <li>- 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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram somente incluídos estudos observacionais (coortes retrospectivas)</li> <li>- Pequeno número de estudos (4)</li> </ul>
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 meta-análise	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de estudos incluídos: 21</li> <li>- Número de pacientes: 2.492</li> <li>- Todas com DM tipo 1 e menores de 19 anos</li> </ul>	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 meta-análise	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de ECRs incluídos: 20</li> <li>- Número de pacientes: 6.178</li> <li>- Todos com DM tipo 1</li> </ul>	<p>Intervenção: análogo de longa ação</p> <p>Controle: insulina NPH</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primários: nível de HbA1c</li> <li>- Secundários: IMC. Hipoglicemias sintomáticas, noturnas, severas ou totais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução significativa da HbA1c quando em uso de insulinas de longa ação (-0,07 IC 95% -0,13% a -0,01%, P=0,026)</li> <li>- 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)</li> <li>- 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)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incluídos somente estudos com mais de 12 semanas de duração</li> <li>- Maioria dos estudos foram patrocinados por fabricantes de análogos de longa-ação</li> <li>- Diferença nos critérios para hipoglicemia devem ser considerados quando em interpretação dos resultados desse desfecho</li> </ul>
10 - Golicki et al. Diabetologia. 2008, 51(2):233-40. Continuos	Revisão sistemática e meta-análise	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de ECRs incluídos: 5</li> <li>- Número de pacientes: 131</li> </ul>	<p>Intervenção: monitoramento glicêmico contínuo (CGM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Primário: controle glicêmico (HbA1c)</li> <li>- Secundários: nível sérico de frutossamina,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sem diferença nos níveis de HbA1c (-0,02% IC95% -0,29 a 0,25 P=0,87)</li> <li>- Um estudo somente avaliou o nível de frutossamina, sem diferença entre os grupos</li> <li>- Não foram relatados episódios de hipoglicemia severa em</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pequeno número de estudos e participantes</li> <li>- Sem cegamento</li> <li>- Qualidade geral dos estudos foi baixa, especialmente comparada</li> </ul>

<p>Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes melito: a systematic review and meta-analysis.</p>		<p>- Crianças com DM tipo 1</p>	<p>- Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)</p>	<p>episódios de hipoglicemia maiores e menores, área média da curva diária sobre controle contínuo &lt; 3,89mmol/l, área média diária da curva sobre controle contínuo &gt; 9,99mmol/l. Ajustes na dose de insulina, efeitos adversos locais e aderência.</p>	<p>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</p>	<p>com estudos em desenvolvimento de novas drogas  - Resultados muito limitados pelas diversas falhas metodológicas dos estudos incluídos</p>
<p>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.</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise  - Critérios de Elegibilidade:  - Objetivo: Determinar se intervenções psicológicas tem algum efeito sobre o controle glicêmico em pacientes com DM tipo 1.</p>	<p>- Número de ECRs incluídos: 29 na RS e 21 na metanálise  - Número de pacientes: 1.059  - Todos com DM tipo 1</p>	<p>- Intervenção: alguma terapia psicológica  - Controle: tratamento padrão do DM tipo 1</p>	<p>- Primário: Controle glicêmico (medido por HbA1c)  - Secundários: Medição contínua de angústia psicológica</p>	<p>- 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)</p>	<p>- 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</p>
<p>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.</p>	<p>Meta-análise sem revisão sistemática</p>	<p>- Número de estudos incluídos: 4 ECRs  - Número de pacientes: 1.336  - Todos com DM tipo 1</p>	<p>Intervenção: análogo detemir  Controle: insulina NPH</p>	<p>Custo-efetividade do tratamento com insulina Detemir em aplicação Basal/Bolus para aplicação no sistema de saúde britânico</p>	<p>- Baseados nos resultados da meta-análise, 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 QUALY, com custo de 19.285 libras esterlinas por QUALY</p>	<p>- Não foi realizada revisão sistemática  - Aplicados valores do sistema de saúde britânico  - Validade externa muito prejudicada</p>
<p>13 - Davey et al.</p>	<p>Revisão sistemática</p>	<p>- Número de ECRs</p>	<p>Intervenção: análogo</p>	<p>Glicemia pós-prandial,</p>	<p>- Em pacientes com DM tipo 1 observou-se diminuição dos níveis</p>	<p>- Descrição do estudo e da revisão</p>

<p>ClinTher 1997, 19(4):656-74. Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis.</p>	<p>e meta-análise</p>	<p>incluídos: 8</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de participantes: 2.361</li> <li>- Pacientes com DM tipo 1: 1.344</li> </ul>	<p>lispro</p> <p>Controle: insulina regular</p>	<p>excursão glicêmica pós-prandial de 2 horas, hipoglicemias</p>	<p>pós-prandiais de glicemia para &lt;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 base na excursão glicêmica pós-prandial de 2 horas (OR 0,95-1,37; 95% CI; P=0,15).</p>	<p>sistemática muito pobre (possivelmente em função da época em que foi feito/publicado)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incluídos somente estudos com mais de 6 meses de duração e mais de 30 pacientes</li> <li>- Incluídos pacientes com DM tipo 1 e tipo 2</li> <li>- A meta-análise foi realizada utilizando apenas 6 dos 8 ECR de fase III.</li> <li>- Desfechos de pouca importância clínica</li> <li>- Estudo com muitas limitações</li> </ul>
---	-----------------------	--	---	--	--	---