

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DIABETES TIPO 1

Setembro/2017



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 Ministério da Saúde.

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

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

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

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

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.



Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

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

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica Diabetes tipo 1 foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 59ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O PCDT segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 59ª Reunião do plenário, realizada nos dias 30 e 31 de Agosto de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DIABETES MELITO TIPO 1

1 INTRODUÇÃO

Diabetes melito (DM) é uma doença endocrino-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 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 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 tipo 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 tipo 1 pode ter desenvolvimento lento e progressivo de acordo com a deficiência de insulina (2).

Em 2010 o diabetes 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 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 destes dados não identifica se o indivíduo é portador de DM tipo 1 ou 2, mas sabe-se que aproximadamente 90% destes corresponde a pessoas com DM tipo 2 (1). A variação global na incidência de DM tipo 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 tipo 1) analisou dados demográficos, clínicos e socioeconômicos de pacientes com DM tipo 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).

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

- E10.0 Diabetes mellitus insulino-dependente - com coma
- E10.1 Diabetes mellitus insulino-dependente - com cetoacidose
- E10.2 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações renais
- E10.3 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações oftálmicas
- E10.4 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações neurológicas
- E10.5 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas
- E10.6 Diabetes mellitus insulino-dependente - com outras complicações especificadas
- E10.7 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações múltiplas



- E10.8 Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações não especificadas
- E10.9 Diabetes mellitus insulino-dependente - sem complicações

3 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DM tipo 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 DM tipo 1, 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 diabetes. 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. 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 observarmos se a hiperglicemia persiste.

Quando for utilizada a glicose plasmática em jejum de 8h, essa é indicativa de DM quando for ≥ 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 ≥ 200 mg/dL é indicativa de DM e entre 140 e 200 mg/dL, de “tolerância à glicose diminuída”. O uso da HbA1c para fins diagnósticos deve ser restrito a situações em que o método utilizado pelo laboratório seja certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (cabe ao médico investigar se o seu laboratório possui esta certificação). 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. Avaliação de auto-anticorpos circulantes pode auxiliar na confirmação diagnóstica de DM tipo 1, mas sua ausência não exclui o diagnóstico (2).

O diagnóstico de DM tipo 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 tipo 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 tipo 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. O esquema de aplicação da insulina visa mimetizar a secreção endógena de insulina com a utilização de uma preparação de insulina de ação intermediária ou longa e uma preparação de ação curta (esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina ou bomba de infusão subcutânea de insulina - BISI).

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 tipo 1. Para isso o paciente precisa apresentar as duas seguintes condições:



- Sinais de insulinopenia inequívoca, tais como 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 ou ter a presença de auto-anticorpos circulantes positivos E

- Demonstração de hiperglicemia, diagnóstico de DM:

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

Para monitoramento do tratamento com os análogos de insulina de curta duração, os pacientes também devem apresentar **todas** as seguintes condições:

- 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;
- Que façam automonitorização da glicemia capilar no mínimo três vezes ao dia.

5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com DM tipo 2 ou que não atendam aos critérios de inclusão especificados no item 4.
- Pacientes com hipersensibilidade à insulina.

6 CASOS ESPECIAIS

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). Baseado nos dados apresentados neste PCDT, os análogos de insulina não devem ser utilizados para o tratamento de pacientes com DM tipo 1 durante a gestação, especialmente nas gestações.

A literatura sobre o uso de análogos de insulina de longa duração na gestação é limitada. Ensaio clínico randomizado de não inferioridade, aberto, comparando o análogo detemir com a insulina NPH (associados ao análogo de curta duração aspart) 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). Os análogos de curta duração também não mostraram benefício em relação a controle glicêmico, ocorrência de hipoglicemias, desfechos do recém-nascido quando avaliados durante a gestação (11-13).

Metanálise incluindo ensaios clínicos e estudos observacionais em DM tipo 1, DM tipo 2 e DM gestacional mostrou segurança dos análogos aspart, 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 (14). No entanto, revisão sistemática da Cochrane identificou apenas cinco ensaios clínicos comparando



análogos a insulinas humanas na gestação, e não pôde concluir sobre segurança dos análogos por haver muita diversidade entre os estudos, que não puderam ser metanalisados (15).

7 CENTRO DE REFERÊNCIA (CR)

Pacientes com DM tipo 1 devem ser atendidos preferencialmente em CR por médico especialista (endocrinologista). Esses pacientes devem ser avaliados periodicamente em conjunto com a atenção primária em relação à eficácia do tratamento e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica a ele relacionadas e também para o ajuste de doses. Uma vez que é sabidamente conhecido que o esquema intensivo com múltiplas doses de insulina administrado 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 tipo 1; na ausência do especialista recomendamos que o paciente faça acompanhamento periódico com experiência no tratamento de DM.

8 TRATAMENTO

O tratamento do paciente com DM tipo 1 inclui necessariamente componentes medicamentosos e não-medicamentosos.

TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

As intervenções não medicamentosas são indispensáveis para um controle adequado e referem-se à orientação nutricional destes pacientes, estímulo ao autocuidado e cessação ao tabagismo (16). Contagem de carboidratos se associou à pequena redução de HbA1c em metanálise de ECRs (17, 18). Abordagens psicológicas para melhoria de adesão provaram-se eficazes em reduzir a HbA1c, embora o efeito tenha sido pequeno (19), o que pode ser particularmente importante em crianças e adolescentes (20). Já intervenções motivacionais não se associaram a melhor controle glicêmico em pacientes com DM (21).

A monitorização da glicemia capilar pelo paciente (MGC) é indicada para todos os pacientes com DM tipo 1, idealmente pelo menos quatro vezes ao dia (22-26), e será tratada no item monitorização deste PCDT.

Há estreita ligação entre adesão ao tratamento e controle glicêmico, o que foi mostrado em metanálise de 21 estudos em crianças: à medida que aderência ao tratamento aumenta, a HbA1c diminui (27).

Para maiores informações sobre o tratamento não-medicamentoso recomendado, consultar os Cadernos de Atenção Básica nº 35 (Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica) e nº 36 (Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica – Diabetes Mellitus). Neste protocolo, serão detalhadas as recomendações para o tratamento medicamentoso do paciente com DM tipo 1.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Este se refere à insulinoterapia, obrigatória devido à deficiência absoluta de insulina endógena. Medicamentos hipoglicemiantes orais não são recomendados no tratamento do DM tipo 1 (28-32). No Brasil, estudo de abrangência nacional com 1698 pacientes com DM tipo 1 mostrou recentemente 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 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 tipo 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 (23, 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 (23, 34-37).

Todos os pacientes com DM tipo 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 insulinização deve incluir uma insulina de ação intermediária ou lenta (insulina NPH humana ou análogos de longa duração) e uma insulina de liberação rápida ou ultra-rápida (regular humana ou análogos de curta duração), com doses fracionadas em três a quatro aplicações diárias (23), 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).

Os análogos de insulina 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 dos análogos. De acordo com o perfil farmacocinético, insulinas e análogos de insulina podem ser classificadas segundo sua duração de efeito (Tabela 1).

A recomendação para o uso dos análogos de insulina (de longa e de curta duração) no tratamento de pacientes com DM tipo 1 é alvo de debate na literatura científica, havendo discordâncias entre protocolos e diretrizes em todo o mundo. Para construção deste protocolo, foi realizada busca abrangente da literatura científica e análise crítica da melhor e mais recente evidência disponível.



Tabela 1: Farmacocinética das insulinas NPH, Regular e análogos de ação rápida

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

Todas as insulinas e análogos de insulina disponíveis no Brasil têm concentração de 100 U/ml. A via de administração usual é a subcutânea, mas a insulina regular também pode ser aplicada por vias intravenosa e intramuscular, em situações que requerem efeito clínico imediato. A aplicação subcutânea pode ser realizada nos braços, abdômen, coxas e nádegas. A velocidade de absorção varia conforme o local de aplicação, sendo mais rápida no abdome, intermediária nos braços e mais lenta nas coxas e nádegas. Há estudos que demonstram 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. Para correção da hiperglicemia de jejum ou da pré-prandial, escolhe-se uma insulina basal (intermediária) ou análogo de insulina (lenta), enquanto que para tratamento da hiperglicemia associada às refeições (pós-prandial) seleciona-se uma insulina de curta ação ou análogo de insulina de ação ultra-rápida.

Adaptado de Weinert LS e colaboradores (39).

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 os análogos de longa duração em no tratamento de pacientes com DM tipo 1 já foi alvo de cinco metanálises (40-44). Os estudos incluídos nessas metanálises 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 metanálises mostraram, em média, uma redução de 0,08% no nível de HbA1c a favor dos análogos de longa duração (40-44). Esta redução, apesar de estatisticamente significativa, não tem relevância clínica.

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 metanálises demonstraram redução no risco de episódios de hipoglicemia noturna e de hipoglicemia grave na ordem de 30%, em média a favor dos análogos 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.

Neste contexto, um ensaio clínico comparou insulinas humanas (NPH e regular) vs. insulinas análogas (determir e aspart) em pacientes com DM tipo 1 e mais de duas hipoglicemias graves por ano (46). Este estudo foi o primeiro a utilizar esta população específica e utilizar a hipoglicemia como desfecho primário no estudo. Durante o estudo foram reportados 441 eventos de hipoglicemia grave (270 [61%] – insulina humana; 171 [39%] – análogos de insulina). Após avaliação cegada dos desfechos, 42 destes eventos não foram considerados graves por não terem os pacientes necessitado auxílio de terceiros (total remanescente: 399 eventos). Destes, 242 (61%) ocorreram durante o uso de insulinas humanas e 157 (39%) durante o uso de análogos de insulina; dos pacientes expostos ao tratamento, menor número tiveram hipoglicemias graves durante uso de análogos de insulina (65 [55%] dos 119 em uso de insulinas humanas vs. 52 [39%] dos 135 em uso de análogos de insulina; $p=0,012$). O resultado da análise por intenção de tratar mostrou redução absoluta de 0,51 episódios (95% CI 0,19–0,84)/paciente/ano com análogos de insulina vs. insulinas humanas (redução de risco de 0,29; 95% CI 0,11–0,48; $p=0,010$).

As duas metanálises que compararam o análogo de longa duração degludeca e outros análogos em pacientes com DM tipo 1 mostraram que a degludeca se associou com menos (20%) hipoglicemias noturnas, sem diferença na HbA1c entre os tratamentos (47, 48). Cabe ressaltar que a heterogeneidade estatística destas metanálises foi muito alta, o que é princípio estatístico para não metanalisar os dados. Recentemente, ECR que avaliou degludeca vs. glargina 100 em pacientes com DM tipo 1 com relativo maior risco para hipoglicemia grave (pelo menos um episódio de hipoglicemia grave no último ano ou hipoglicemias assintomáticas ou perda de função renal ou maior tempo de duração da doença), mostrou que a degludeca resultou em menor frequência de hipoglicemias totais (redução de 11%) e menos hipoglicemias noturnas (redução de 36%) (49). Em relação ao análogo glargina 300, ensaio clínico randomizado mostrou redução no número de hipoglicemias em relação à glargina 100, mas sem qualquer benefício adicional em termos de controle glicêmico (50).

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, demonstrando escassez de informações quanto à segurança em longo prazo das primeiras.



Insulina humana de curta duração (regular)

Insulina de curta duração, sem modificações em sua molécula (Tabela 1).

Análogos de insulina de longa duração

Este PCDT não recomenda o uso de análogos de insulina de longa duração ao invés da insulina NPH para pacientes com DM tipo 1 com o objetivo de atingir melhor controle glicêmico ou prevenção de hipoglicemias, tendo em vista o exposto nos estudos citados na sessão anterior. Não há evidência qualificada de segurança e/ou efetividade que justifique sua recomendação mesmo em subgrupos específicos de pacientes com DM tipo 1. Esta decisão está de acordo com o relatório da CONITEC que tratou do assunto (44).

Os análogos de insulina possuem quatro representantes: glargina 100, glargina 300, detemir e degludeca. O análogo glargina é formado por sequência de aminoácidos semelhante à da insulina humana, diferindo apenas pela troca do aminoácido asparagina por glicina. O análogo detemir é formado por uma sequência de aminoácidos semelhante à da insulina humana, diferindo apenas pela retirada do aminoácido treonina e pelo acréscimo de uma cadeia de ácido graxo, ácido mirístico, ao aminoácido lisina. O análogo 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. O análogo de insulina glargina apresenta duração de ação de aproximadamente 24h, mais recentemente, surgiu a glargina 300, que é mais estável e tem efeito mais prolongado (até 36h) em relação à glargina 100 (51). O análogo detemir liga-se de forma reversível à albumina, resultando em absorção lenta, sem picos e duração de ação entre 12 e 24h (52). O análogo 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 (52).

Análogos de insulina de curta duração

Este grupo é formado por três representantes: aspart, lispro e glulisina. Todas possuem farmacocinética semelhante, com início de ação em 5-25 minutos, pico de ação em 1-2 horas e duração de 3-4 horas. Esta farmacocinética é consequência da redução da capacidade destes análogos de se agregarem ao tecido subcutâneo, resultando em comportamento de insulina monomérica.

O análogo aspart difere da insulina regular pela substituição do ácido aspártico pela prolina na posição 28 da cadeia beta de insulina. Já no caso do análogo lispro, a diferença ocorre pela troca entre os aminoácidos das posições 28 e 29 da cadeia beta de insulina. O análogo 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 desses análogos de curta duração, quatro metanálises os compararam à insulina regular no tratamento de pessoas com DM tipo 1 (11, 44, 54, 55). 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 aos análogos de longa duração, os análogos de curta duração foram associados à melhora no controle glicêmico que, apesar de estatisticamente significativo, é clinicamente insignificante (redução média 0,1 a 0,15% na HbA1c) (11, 44, 54, 55).

Em relação ao desfecho de hipoglicemias graves e noturnas, os achados novamente se assemelharam aos análogos de longa duração quando comparadas ao tratamento convencional. As medianas das frequências de hipoglicemia grave para análogos de insulina de curta duração e insulina regular foram, respectivamente, 21,8 e 46,1 episódios por 100 pessoas por ano (11), sem diferença entre os dois grupos na frequência de hipoglicemias totais (11, 44, 54). Avaliando todos os análogos de insulina de ação rápida comparados à insulina regular, observa-se 32% menor incidência de episódios de hipoglicemia grave a favor dos análogos (RR 0,68; IC 95% 0,60 – 0,77) sem heterogeneidade estatística (I^2 0%). Este benefício permanece mesmo quando se consideram apenas estudos que utilizaram insulina NPH como insulina basal (RR 0,70; IC 95% 0,61 – 0,79; I^2 0%). Para episódios de hipoglicemia noturna, os análogos de curta duração se associaram a menos episódios (RR 0,55, IC 95% 0,40 – 0,76), mas com elevada heterogeneidade (I^2 84%) (44).

As metanálises que avaliaram os desfechos HbA1c e hipoglicemias em crianças e adolescentes não mostraram benefício do uso de análogos de insulina de curta duração em relação à insulina regular, porém o número de indivíduos totalizado foi baixo e a heterogeneidade entre os estudos alta (44, 55). É importante ressaltar que embora a recuperação da função cerebral, em geral, seja completa após coma hipoglicêmico, pode haver sequela permanente, com déficit neurológico significativo nas crianças em idade pré-escolar (56). Dados de coortes em indivíduos com DM tipo 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 (57).

De maneira semelhante ao observado com os análogos de longa duração, não foram encontrados na literatura médica estudos de longo prazo ou que avaliassem desfechos ditos primordiais para análogos de curta duração comparativamente à insulina regular, demonstrando escassez de informações quanto à segurança em longo prazo das primeiras. No entanto os argumentos apresentados na consulta pública da CONITEC, especialmente em relação ao 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 foram importantes fatores para incorporação dos análogos de insulina de curta duração 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 destes dados também são em decorrência destas duas insulinas serem mais recentes que a insulina lispro no mercado. Estas argumentações foram suficientes para a recomendação de incorporação dos análogos de insulina de curta duração como uma categoria de medicação e não de um produto específico no SUS.

Considerando o exposto, este PCDT sugere que os análogos de insulina curta duração sejam usados em pacientes com DM tipo 1 que mais provavelmente se beneficiarão de seu uso e que apresentem:

- Acompanhamento médico regular (mínimo duas vezes ao ano) com médico endocrinologista; na ausência de endocrinologista, um médico clínico com experiência no tratamento de DM;

- Que façam auto-monitorização da glicemia capilar no mínimo três vezes ao dia.



Este PCDT não recomenda o uso de BISI em pacientes com DM tipo 1 com objetivo de melhorar o controle glicêmico ou reduzir a ocorrência de hipoglicemias. Além disso, os dados que sugerem um benefício em qualidade de vida com o uso de BISI ainda são insuficientes para recomendar esta tecnologia.

O uso de BISI foi comparado ao esquema basal-bolus com múltiplas doses de insulina em uma metanálise da Cochrane (58) entre pacientes com DM tipo 1 de idades variadas; dos quais sete destes estudos incluíram pacientes abaixo de 18 anos. Esta metanálise mostrou que o uso de BISI se associou com redução em torno de 0,3% na HbA1c. Outra revisão sistemática (59) 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 tipo 1. Entretanto, este resultado foi fortemente influenciado por um estudo (60) 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 metanálise da Cochrane (58) são variados (alguns estudos mostram redução da frequência de hipoglicemias graves, enquanto outros não mostram qualquer redução) e a metanálise não demonstrou benefício em termos de redução de hipoglicemias graves. Outra metanálise que também avaliou pacientes adultos com DM tipo 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 (61).

Em relação à qualidade de vida, uma metanálise 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 visto 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 (58). 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 (58, 62).

8.1 FÁRMACOS

- Insulina NPH: suspensão injetável 100 UI/ml
- Insulina Regular: solução injetável 100 UI/ml
- Análogos de ação rápida: solução injetável 100 UI/ml

8.2 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

A dose diária total de insulina preconizada em indivíduos com DM tipo 1 com diagnóstico recente ou logo após o diagnóstico de cetoacidose diabética varia de 0,5 a 1 U/kg/dia (63). 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) (64). Durante a fase de remissão parcial (lua de mel), a dose diária total de insulina administrada é geralmente < 0,5 U/kg/dia (65) 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 (66).

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 preparação de curta duração, insulina regular ou de análogos de ação ultra-rápida) com vistas a atingir metas de glicemias pré e pós-prandiais (65, 66).

Outra possibilidade de cálculo de dose de insulina de curta duração 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 (65).

- **Insulina NPH:** A via de administração é subcutânea. 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 (67, 68). 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 rápida ou ultra-rápida no horário de almoço para a cobertura pós-prandial.
- **Insulina Regular:** A insulina regular deve ser administrada, 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 subcutânea, intra-muscular, endovenosa. As duas últimas são preconizadas apenas para tratamento de cetoacidose diabética.
- **Análogos de ação rápida:** Os análogos de ação rápida, assim como a insulina regular, devem ser administrados, 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 individuais a serem alcançadas.

8.3 TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Os pacientes com DM tipo 1 não podem ter o tratamento medicamentoso suspenso em hipótese alguma, o que pode desencadear cetoacidose diabética, coma e morte. Entretanto, o tratamento pode ser revisto e ajustado de acordo com a indicação médica e seguindo as orientações deste PCDT. Em casos de redução da ingestão alimentar propositada ou não, ou jejum para cirurgias, 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.

8.4 BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Melhor controle glicêmico possível;
- Melhora dos sintomas relacionados à hiperglicemia;



- Diminuição das complicações agudas de DM tipo 1;
- Diminuição das complicações crônicas de DM tipo 1;
- Diminuição da incidência de episódios de hipoglicemia grave e de episódios de hipoglicemia noturna.

9 MONITORIZAÇÃO

A monitorização da glicemia capilar pelo paciente (MGC) é indicada para todos os pacientes com DM tipo 1 (16). Esta recomendação baseia-se no fato da MGC ter sido parte da intervenção para obter o controle glicêmico intensivo no DCCT (14). Uma metanálise comparando monitorização por glicose urinária vs. MGC mostrou que esta se associou a menor HbA1c (-0,6%) (22, 69). Além disso, estudos observacionais mostraram forte associação entre maior frequência de MGC e menores níveis de HbA1c (24-26).

Outro método é o sistema de monitorização contínua da glicemia de 24h por pelo menos três dias (MCG) onde 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 de insulina. Seu uso em pessoas com DM tipo 1 se associou a discreta redução de HbA1c em comparação à MGC (-0,2% a -0,3%) (70-74).

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 tipo 1 e menor número de hipoglicemias (16), esta é uma medida que deve ser buscada durante todo o acompanhamento do paciente.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS TRATAMENTO

Os pacientes com DM do tipo 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 (75); 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 (76). A periodicidade de cada uma dessas avaliações pode variar de acordo com a gravidade e indicação médica. Além disso, todos os pacientes com DM tipo 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 (77). 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 (78).



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.

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. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD003287.
12. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ. 2009;180(4):385-97.
13. Gonzalez Blanco C, Chico Ballesteros A, Gich Saladich I, Corcoy Pla R. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Technol Ther. 2011;13(9):907-11.



14. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(4):749-56.
15. 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.
16. Association AD. 4. Lifestyle Management. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S33-S43.
17. 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.
18. 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.
19. Viana LV, Gomes MB, Zajdenverg L, Pavin EJ, Azevedo MJ, Group BTDS. Interventions to improve patients' compliance with therapies aimed at lowering glycosylated 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.
20. 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.
21. 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.
22. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2000;4(12):i-iv, 1-93.
23. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
24. Strowig SM, Raskin P. Improved glycemic control in intensively treated type 1 diabetic patients using blood glucose meters with storage capability and computer-assisted analyses. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1694-8.
25. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Stevenson RJ, Morris AD. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. *BMJ*. 1999;319(7202):83-6.
26. Skeie S, Kristensen GB, Carlsen S, Sandberg S. Self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes patients with insufficient metabolic control: focused self-monitoring of blood glucose intervention can lower glycosylated hemoglobin A1C. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(1):83-8.
27. Hood KK, Peterson CM, Rohan JM, Drotar D. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1171-9.
28. Abdelghaffar S, Attia AM. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD006691.
29. Al Khalifah RA, Alnhdi A, Alghar H, Alanazi M, Florez ID. The effect of adding metformin to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes*. 2017.
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 mellitus: 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 mellitus: 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. Szybowska 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. (CONITEC) CNldTnS. *Insulinas Análogas Rápidas no Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1).* 2017.
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. Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, Diamant M, Del Prato S. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(10):898-905.
48. Dzygalo K, Golicki D, Kowalska A, Szybowska A. The beneficial effect of insulin degludec on nocturnal hypoglycaemia and insulin dose in type 1 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Acta Diabetol.* 2015;52(2):231-8.
49. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(1):33-44.



50. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):375-83.
51. 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.
52. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(9):787-800.
53. Holleman F, Gale EA. Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia.* 2007;50(9):1783-90.
54. 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.
55. 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.
56. McNeilly AD, McCrimmon RJ. The Scylla and Charybdis of glucose control in childhood type 1 diabetes? *Pediatr Diabetes.* 2015;16(4):235-41.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Fatourehchi 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.
62. 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.
63. Bolli GB. Insulin treatment in type 1 diabetes. *Endocr Pract.* 2006;12 Suppl 1:105-9.
64. 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.
65. 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.



66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. Szybowska 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.
72. Wojciechowski P, Ryś P, Lipowska A, Gawęska M, Małeck 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.
73. 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.
74. 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.
75. Nathan DM, Bebu I, Lachin JM. Frequency of Evidence-Based Screening for Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med.* 2017;377(2):195.
76. Association AD. 10. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S88-S98.
77. Association AD. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S75-S87.
78. 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 ANÁLOGOS 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 **diabetes melito tipo I (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 tipo 1
- Diminuição das complicações crônicas de DM tipo 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:

- medicamentos classificados na gestação como fator de risco B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);

- 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

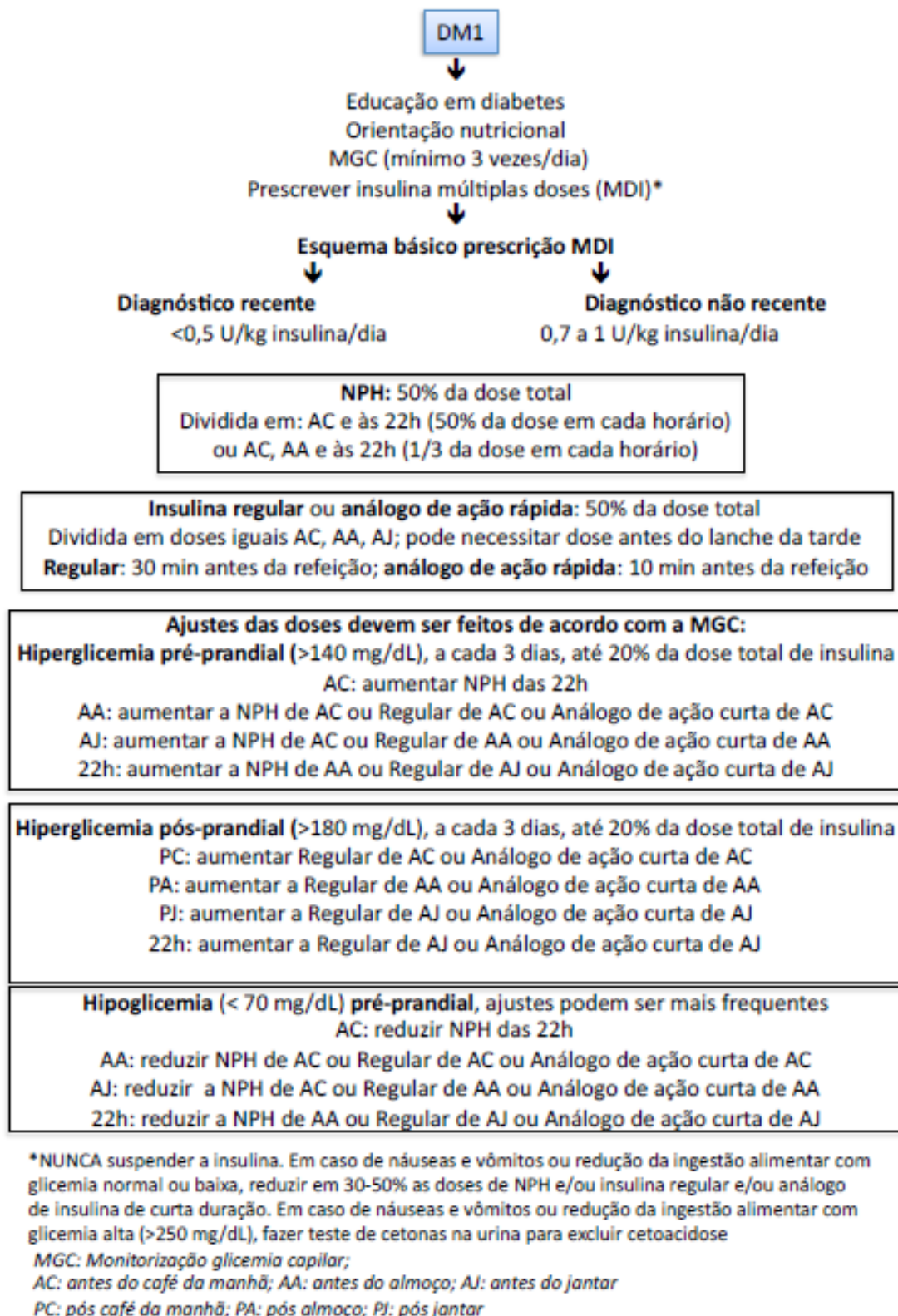
análogo de ação rápida



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:		



Figura 1- Esquema de Tratamento para o diabetes melito tipo 1





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

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

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

Foi possível identificar que os **análogos de ação rápida** foram recentemente incorporados para o tratamento da DM 1, conforme relatório da CONITEC 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-tipoI-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* "Diabetes Mellitus, Type 1" e "Therapeutics". Esta busca foi restrita para estudos em humanos e do tipo metanálise, sem restrições de linguagem, sendo localizados 63 estudos. Foram então excluídos estudos que não abordassem tratamentos para Diabetes mellitus tipo 1, com medicamentos ou intervenções não registradas no Brasil ou aqueles que não fossem de fato revisões sistemáticas com metanálise. Com estes critérios, foram selecionadas 14 metanálises.

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



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

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

Quadro 1: Pergunta PICO

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

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	"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND (Meta- Analysis[ptyp] AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])	19	8 Motivo das exclusões: foram excluídos 11 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (4), que não apresentavam desenho de revisão sistemática ou metanálise (2), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (associação de DM com outras doenças, terapias específicas para complicações crônicas do DM – 4) e que eram sobre medicamentos ou terapias não disponíveis no Brasil (1).



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

Foram também realizadas buscas sobre diagnóstico, conforme quadro 3:



Quadro 3: Busca por diagnóstico

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 10/07/2017	"Diabetes Mellitus, Type 1"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh] AND (Meta- Analysis[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	102	13 Motivos das exclusões: foram excluídos 86 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (15), que não apresentavam desenho de revisão sistemática ou metanálise (7), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (associação de DM com outras doenças, terapias específicas para complicações crônicas, avaliações de incidência de complicações do DM, desfechos não clinicamente relevantes – 56), que eram sobre medicamentos ou terapias não disponíveis no Brasil (7) e que não foram realizados em humanos (1). Três estudos foram excluídos por já terem sido incluídos em buscas anteriores.
Embase Data da busca: 10/07/2017	'insulin dependent diabetes mellitus'/exp AND 'diagnosis'/exp AND [meta analysis]/lim AND [humans]/lim	71	0 Motivos das exclusões: foram excluídos 70 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (25), que não apresentavam desenho de revisão sistemática ou metanálise (30), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (associação de DM com outras doenças, terapias específicas para complicações crônicas, desfechos não clinicamente relevantes – 14), e que foram publicados somente no formato de resumo em evento científico (1). Um estudo foi excluído por já ter sido incluído em buscas anteriores.



Cochrane Library Data da busca: 10/07/2017	(MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] explode all trees) AND (MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees)	5	1 Motivos das exclusões: foram excluídos 4 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (2), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (terapias específicas para complicações crônicas, avaliações de incidência de complicações do DM – 2).
---	--	---	---

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

Foram também utilizados como referência, 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 metanálise de ECRs de no mínimo 12 meses de duração	15 estudos, em DM tipo 1, em DM tipo 2, em não diabéticos e com população mista, n=1965	Restrição de proteínas na dieta	Taxa de filtração glomerular	Todos os estudos: Redução de -0.95 ml/min/1.73m ² /ano (95% CI: -1.79, -0.11) na TFG; Estudos em não diabéticos e DM tipo 1: Redução de -1.50 ml/min/1.73m ² /ano (95% CI: -2.73, -0.26) na TFG	Apenas 4 ECRs em DM tipo 1 exclusivamente, sem relato de metanálise deste subgrupo exclusivo
2 - Heller et al. Diabet Med 2016, 33(4):478-87. A meta-analysis of rate ratios	Metanálise de 6 ECRs multicêntricos, controlados, abertos, fase 3 ^a , objetivando tratar até o alvo, com 26-52 semanas de	Original, dois estudos em DM tipo 1: Glargina, n=316, Degludeca, n=637	Glargina vs. degludeca	Hipoglicemias noturnas	Menores taxas de hipoglicemia noturna com degludeca vs. glargina (97 a 203 episódios/100 PYE,	Não realizada revisão sistemática previamente à metanálise



for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia.	duração	Extensão, dois estudos em DM tipo 1: Glargina, n=316, Degludeca, n=801			dependendo da definição)	
3 - Pillay et al. Ann Intern Med 2015, 163(11):836-47. Behavioral Programs for Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis.	Revisão sistemática com metanálise de ECRs, ensaios clínicos não randomizados, coortes, estudos tipo antes e depois	36 estudos em DM tipo 1, 31 eram ECRs	Programas comportamentais vs. cuidado usual	HbA1c, qualidade de vida, complicações crônicas do diabetes, mortalidade, 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	Revisão sistemática com metanálise de ECRs	11 estudos (n = 373), 5 em DM tipo 2, 6 em DM tipo 1.	Insulina oral vs. insulina subcutânea	Glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, insulinemia. Desfechos secundários:	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.



and meta-analysis.				eventos adversos		
<p>5 - Wojciechowski et al. Pol Arch Med Wewn 2015, 125(3):141-51.</p> <p>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>	Revisão sistemática com metanálise de ECRs	16 estudos, 11 em DM tipo 1 (n=3447)	Insulina regular vs. insulina aspart	<p>HbA1c</p> <p>Glicemias pós-prandiais</p> <p>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).</p> <p>Menor risco de hipoglicemia noturna com aspart (RR 0.76; 95% CI, 0.64-0.91)</p> <p>Sem diferença quanto ao risco de hipoglicemia grave entre as insulinas</p>	4 ECRs recrutaram crianças
<p>6 - Wang et al. Prim Care Diabetes, 2015, 9(5):362-9.</p> <p>Effects comparison between low glycemic index diets and high glycemic</p>	Revisão sistemática com metanálise de ECRs e estudos de caso-controle	19 estudos, n=840, 5 em DM tipo 1 (n=191)	Dietas com baixo índice glicêmico vs. com alto índice glicêmico	<p>HbA1c</p> <p>Frutosamina</p>	<p>Maior redução da HbA1c com dietas de baixo índice glicêmico (-0,42, 95%CI=-0,69 to -0,16, P<0,01).</p> <p>Maior redução da frutosamina com dietas</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>index diets</p> <p>on HbA1c and fructosamine for patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis.</p>					<p>de baixo índice glicêmico (-0,44, 95%CI=-0,82 to -0,06, P=0,02).</p> <p>Apenas DM tipo 1, 11 estudos: Sem diferença entre as dietas (HbA1c -0,17, 95%CI=-0,77 a 0,44)</p>	
<p>7 - Yardley et al. Diabetes Res Clin Pract 2014, 106(3):393-400.</p> <p>A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes.</p>	<p>Revisão sistemática com metanálise 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</p> <p>Capacidade funcional</p> <p>Dose de insulina</p> <p>IMC</p> <p>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 < 0,0001).</p>	<p>A metanálise principal envolveu 4 estudos, e 280 participantes; dos 191 do grupo exercício, 148 eram de um único estudo. Neste estudo o treinamento era combinado (aeróbico + de força); nos demais, o treinamento era de força.</p> <p>Risco de vieses não claro.</p> <p>Não reportadas hipoglicemias.</p> <p>Grupos controle não tinham visitas frequentes – o efeito da intervenção poderia ter se devido</p>



						apenas à maior frequência de contato com profissionais de saúde.
--	--	--	--	--	--	--

ECR = ensaio clínico randomizado; CI = Intervalo de confiança; TFG: Taxa de filtração glomerular; HbA1c: Hemoglobina glicada; DM = diabetes mellitus; PYE = *patients-years of exposure*; IMC = índice de massa 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 metanálise de ECRs	Pacientes com DM tipo 1 com idade entre 6 a 19 anos de idade. n=325	Todos pacientes em uso de insulina, grupo ativo recebeu Metformina na dose que variou de 1000 a 2000mg vs. controle com placebo.	Desfecho primário: HbA1c, desfechos secundários: qualidade de vida, IMC, perfil lipídico, dose total de insulina e frequência de cetoacidose diabética.	A adição de Metformina reduziu a dose total de insulina em unit/kg/d= -0.15, IC 95%, -0,24, -0,06), e reduziu IMC kg/m ² (-1,46, IC 95%: -2,54, 0,38), e efeito semelhante na HbA1c = -0,05%, IC 95% - 0,19, 0,29).	Apenas 6 ECR, média de idade: 15 anos. Não há descrição do tipo de insulina utilizada. Variação de tempo de seguimento entre 3 e 9 meses.



<p>2 - Guo et al. Diabetes Research and Clinical Practice 2016, 121 (184-191).</p> <p>The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise de ECRs com estudos em paralelo ou crossover.</p>	<p>Pacientes com DM tipo 1, n=228.</p>	<p>Grupo ativo usando inibidores DPP4 e insulina vs. grupo controle apenas com insulina.</p>	<p>Desfechos primários: HbA1c e dose total de insulina e frequência de hipoglicemias como desfecho secundário.</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>3 - Ashrafian et al. Obesity Surgery (2016) 26:8 (1697-1704).</p> <p>Type 1 Diabetes Mellitus and Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise de estudos retrospectivos.</p>	<p>Pacientes obesos com DM tipo 1 n=142</p>	<p>Intervenção cirúrgica em todos os pacientes, sem grupo controle.</p>	<p>Desfechos: redução de peso, HbA1c, dose total de insulina.</p>	<p>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.</p>	<p>Sem descrição do tipo de insulina utilizada.</p>
<p>4 - Viana et al. Trials (2016) 17:1</p> <p>Interventions to improve patients' compliance with therapies aimed at lowering glycated</p>	<p>Revisão sistemática e metanálise de ECRs</p>	<p>Pacientes com DM tipo 1, n=1782.</p>	<p>Intervenções: psicológica ou telecuidados ou educação ou psicoeducação.</p>	<p>HbA1c</p>	<p>Apenas a intervenção psicológica mostrou redução na HbA1c -0.310%; (IC</p>	<p>Sem descrição do tipo de insulina utilizada.</p>



hemogloblin (HbA1c) in type 1 diabetes: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled clinical trials of psychological, telecare, and educational interventions					95%, -0.599 a -0.0210).	
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 metanálise	Pacientes obesos com DM tipo 1, IMC maior ou igual a 35kg/m2 . 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/m2 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	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	Desfecho primário: HbA1c, Desfechos secundários:, IMC,	Redução da HbA1c em favor do grupo metformina -0.37 %, (IC 95%: -0.64,-0.09), bem como redução no IMC e peso	5 ECRs, não descreve tipos de insulina em uso.



Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials			com placebo.	peso, dose total de insulina	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).	
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 metanálise 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	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.



patients with type 1 diabetes mellitus: 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 Metanálise 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 metanálise de ECRs	Pacientes com diabetes, sendo n=1223 com dm tipo 1 e n=1895 com dm tipo 2	Intervenção motivacional (sessões de aconselhamento que variaram entre 15 a 60 minutos) ao longo de 5 a 12 meses de seguimento.	HbA1c	Não ocorreu benefício no grupo ativo: 0,17% (-0,09, 0,43).	Elevada heterogeneidade entre os artigos, sem separação entre o tipo de DM.



<p>11 - Kähler et al. BMJ Open (2014) 4:8</p> <p>Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials</p>	<p>Revisão sistemática e Metanálise de ECRs</p>	<p>DM tipo 1, n=2254.</p>	<p>Tratamento intensivo de insulina vs. tratamento convencional</p>	<p>Avaliação de todas as causas de mortalidade, morte cardiovascular, doença microvascular, neoplasias, IMC, peso, hipoglicemias, custos, efeitos adversos, qualidade de vida e cetoacidose diabética.</p>	<p>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).</p>	<p>Sem avaliação sobre o tipo de insulina. A análise de TSA mostrou poder insuficiente para diferenças de 10%.</p>
<p>12 - Schmidt et al. Diabetic Medicine (2014) 31:8 (886-896). Effects of</p>	<p>Revisão sistemática e Metanálise de ECRs e estudos observacionais</p>	<p>DM tipo 1 uso de múltiplas doses de insulina ou bomba de insulina.</p>	<p>Contagem de carboidratos vs. dieta convencional nos ECR</p>	<p>HbA1c, peso, hipoglicemias,</p>	<p>Redução na HbA1c variou de 0.0–1.2% em favor da contagem de carboidratos e</p>	<p>Sem avaliação sobre o tipo de insulina.</p>



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



					capilar: -0,2%, 95% CI -0,4% a -0,1%, 6 ECRs, n=963, I ² =55%.	
3 - Vardi et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, 3. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus	Revisão sistemática com metanálise 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 diabetes	Redução de HbA1c com análogos de insulina de longa duração: -0,08 (95% CI -0,12 to -0,04); I ² =79%.	
4 - Misso et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, 1. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus	Revisão sistemática com metanálise de ECRs (<i>crossover</i> ou em paralelo)	23 ECRs em DM1 (n=976)	BISI vs. múltiplas doses de insulina	HbA1c Glicemia jejum Glicemia pós-prandial Hipoglicemias	Redução de HbA1c com BISI (-0,25% 95% CI -0,1 a -0,4) I ² =50%. Sem diferença para hipoglicemias	



multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus.				Qualidade de vida Peso Dose de insulina Eventos adversos Mortalidade total Complicações crônicas do diabetes Custos		
5 - Fullerton et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, 6. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus	Revisão sistemática com metanálise de ECRs	9 ECRs em DM1, mínimo 24 semanas seguimento (n=2693)	Insulina regular vs. Análogos de insulina de curta duração	Mortalidade Desfechos cardiovasculares Hipoglicemias graves HbA1c Eventos adversos Qualidade de vida Custos	Redução de HbA1c com análogo de curta duração (-0,15% 95% CI -0,2% a -0,1%; P < 0,00001) I ² =0%. Sem diferenças na chance de hipoglicemias graves	
6 - Abdelghaffar et al. Cochrane Database of Systematic Reviews	Revisão sistemática com metanálise de ECRs	2 ECRs em adolescentes com DM1, mínimo 3 meses seguimento	Metformina + Insulina vs. Insulina apenas	HbA1c Eventos adversos	Sugere que a metformina melhora o controle glicêmico	Não foi feita metanálise pela heterogeneidade dos dados



2009, 1. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents.		(n=60)		Qualidade de vida Dose de insulina IMC Lipídios séricos Sensibilidade insulínica (clamp) Custos Mortalidade		
--	--	--------	--	---	--	--

ECR = ensaio clínico randomizado; CI = Intervalo de confiança; HbA1c: Hemoglobina glicada; RS: Revisão sistemática; BISI: Bomba de infusão subcutânea de insulina; DM1 = diabetes mellitus tipo 1; DM2 = diabetes mellitus tipo 2; IMC = índice de massa corporal



Tabela 4 - Busca Medline para diagnóstico.

Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
1 - Floyd B et al. J Diabetes Sci Technol 2012, 6(5):1094-102. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus.	Revisão Sistemática e Metanálise	- Número de ECRs: 14 - Número de pacientes: 1.188 - 97,4% DM tipo 1	- Intervenção: monitoramento glicêmico contínuo (CGM) - Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)	Determinar (1) a eficácia e segurança do CGM e SMBG retrospectivos e em tempo real; (2) diferenças no controle glicêmico entre o CGM em tempo real e retrospectivo	- Oito estudos utilizaram CGM em tempo real e oito estudos utilizaram CGM retrospectivo - Comparado com SMBG, CGM foi associado com uma redução significativa de HbA1c [Δ HbA1c -0,5% \pm 0,5% ($P=0,002$) versus -0,2% \pm 0,3% ($P=0,006$); $p=0,006$ entre os grupos] e uma redução incremental de Hb1Ac de 0,3% -0,3, -0,2), $P<0,0001$) - Frequência de hipoglicemia não foi diferente entre os grupos, porém a duração dos episódios foi menor no grupo CGM, com uma redução na duração dos episódios de -15,2 min/dia, $P<0,0001$ - Sem diferenças nos resultados de pacientes com menos e mais de 25 anos	- Muitos estudos pequenos foram incluídos (n variava de 11 a 322 pacientes) - Avaliação de qualidade do estudos classificou a maioria deles como com boa qualidade (Escore de Jadad médio = 3) - Sem viés de publicação identificado - Não estavam disponíveis os dados individuais para metanálise, somente os resultados dos estudos - Apesar de estatisticamente significativos, os resultados são clinicamente pouco importantes (redução de HbA1c e tempo de hipoglicemia)
2 - Szybowska et al. Eur J Endocrinol 2012, 166(4):567-74. Beneficial	Revisão Sistemática e Metanálise	- Número de ECRs: 7 - Número de	- Intervenção: Monitoramento glicêmico contínuo em tempo real (RT-CGM)	- Desfecho primário: níveis de HbA1c - Desfechos	- Houve uma redução significativa nos níveis de HbA1c (MD -0,25% IC95% -0,34 a -0,17; $P<0,001$) nos pacientes com RT-CGM comparada com os pacientes com SBGM. - Essa redução foi observada também nos pacientes	- Estudos pequenos foram incluídos (n variava de 28 a 154 pacientes) - Apenas dois dos 7 estudos fizeram análise por intenção de tratar e a



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials.		Pacientes: 948 - Todos com DM tipo 1	- Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)	secundários: hipoglicemias maiores e menores, área sob a curva do CGM média < 3,89 mmol/l, área sobre a curva do CGM média > 9,99 mmol/l, efeitos adversos e qualidade de vida (QoL).	em uso de bomba de insulina, pacientes com controle metabólico considerado bom e ruim. - Não houve diferença em relação a frequência de episódios de hipoglicemia maiores (6 RCTs, n=864, RR 0,69 IC 95% 0,41–1,14; P=0,15) ou menores. - A área sob a curva do CGM média < 3,89 mmol/l foi significativamente reduzida nos grupos RT-CGM comparado a pacientes monitorados com SBGM em dois estudos. Outros autores não demonstraram diferença entre os grupos. - Devido as diferenças nos parâmetros utilizados para avaliar qualidade de vida, esses dados não foram incluídos na metanálise.	maioria apresentava ao menos uma limitação metodológica - Pela alta heterogeneidade dos resultados relacionados a hipoglicemia total, este desfecho não foi metanalisado - Devido as diferenças nos parâmetros utilizados para avaliar qualidade de vida, esses dados não foram incluídos na metanálise - Apesar de estatisticamente significativo, o resultado de redução da HbA1c é clinicamente pouco relevante
3 - Wojciechowski et al. Pol Arch Med Wewn 2011, 121(10):333-43. Efficacy and safety comparison of	Revisão sistemática e metanálise	- Número de ECRs: 14 - Número de pacientes: 1.268 - Todos com	- Intervenção: monitoramento glicêmico contínuo (CGM) - Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)	- 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	- Em relação aos níveis de HbA1c no início dos estudos, cinco estudos demonstraram uma melhora estatisticamente significativa no grupo CGM comparado ao SMBG, e os 9 estudos restantes não demonstraram diferença entre os grupos. - Pacientes usando CGM tiveram uma maior diminuição nos níveis de HbA1c em relação a baseline comparados com aqueles usando SMBG (0,26% IC95% -0,34 a -0,19) - A magnitude dos efeitos foi similar em crianças e	- 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



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis.		DM tipo 1		de episódios de hipo e hiperglicemia	adolescentes comparados a adultos - Quando avaliados os diferentes tipos de CGM, apenas dispositivos de CGM em tempo real demonstraram melhora no controle glicêmico - Resultados conjuntos de 4 estudos demonstraram uma redução no número de eventos hipoglicemiantes no grupo CGM (-0,32 IC9% -0,52 a -0,13)	avaliação. - Novamente estudos muito pequenos foram incluídos - Vários dos estudos incluídos apresentavam limitações metodológicas - Foram incluídos no grupo CGM dois métodos: retrospectivo e prospectivo, que apresentaram resultados diferentes - Apesar de estatisticamente significativos, o tamanho de efeito dos resultados é pequeno
4 - Lopes Souto et al. NutrHosp 2011, 26(3):425-9. Physical exercises on glycemic control in type	Revisão Sistemática	- Número de estudos: 13 estudos observacionais	Exposição em estudo: atividade física	- Desfechos: controle glicêmico em pacientes com T1DM.	- Não foi realizada metanálise, somente descrição sumária dos artigos encontrados (tabela 1 do artigo) - Dois estudos observaram associação da atividade física com níveis de HbA1c - Três estudos não observaram associação de atividade física com diversos desfechos relacionados ao controle glicêmico	- A revisão sistemática está pobremente descrita, assim como os resultados, limitando a sua interpretação e análise - Não foi realizada metanálise de nenhum desfecho, somente relatados os estudos



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
1 diabetes mellitus.						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 metanálise	- Número de ECRs: 10 - Número de pacientes: 3.825 - Todos com DM tipo 1	- Intervenção: análogo detemir - Controle: insulina NPH	- Primários: níveis de Hb1Ac - Secundários: glicemia de jejum, peso, episódios hipoglicêmicos severos, episódios hipoglicêmicos em um dia, episódios hipoglicêmicos noturnos severos	- Redução da HbA1c (-0,073 IC95% -0,135 a -0,011 P = 0,021) no grupo detemir comparado com o grupo NPH. Também houve redução significativa na glicose plasmática de jejum (-0,977 mmol/l IC95% -1,395 a -0,558 P<0,001) - Houve também redução nos desfechos relacionados a hipoglicemia: episódios hipoglicêmicos em um dia (RR 0,978 IC95% 0,961 a 0,996), episódios hipoglicêmicos severos (RR 0,665 IC95% 0,547 a 0,810), episódios hipoglicêmicos noturnos (RR 0,877 IC95% 0,816 a 0,942) - Menor ganho de peso (-0,779 kg IC95% -0,992 a -0,567) em pacientes usando detemir comparado com NPH	- Somente foram incluídos ECRs com mais de 12 semanas de duração - Os ECRs não eram cegados e vários deles apresentavam outras limitações metodológicas - Praticamente todos os estudos contaram com verba da indústria farmacêutica - A diferença observada no desfecho primário (HbA1c, -0,073) é muito pequena
6 - Pickup et	Revisão	- Número de	- Intervenção:	- Primários: Hb1Ac	- Melhora dos níveis de HbA1c naqueles pacientes	- Somente incluídos



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
al. BMJ 2011, 343:d3805. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data.	sistemática e metanálise	ECRs: 6 - Número de pacientes: 892 - Todos com DM tipo 1	monitoramento glicêmico contínuo (CGM) - Controle: Automonitoramen to glicêmico (SMGB)	e área abaixo da curva de hipoglicemia - Secundários: hipoglicemia severa	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%	estudos com mais de dois meses - Utilizados dados individuais dos pacientes - Estudos não cegados - Foram feitos diversos modelos matemáticos de redução de HbA1c e hipoglicemias que devem ser vistos com cuidado - Os resultados relacionados a hipoglicemia também devem ser vistos com cuidado
7 - González Blanco et al. Diabetes TechnolTher 2011, 13(9):907-11.	Revisão sistemática e metanálise	- Número de Estudos: 4, todos observacionais	Intervenção: análogo lispro Controle: insulina regular	Desfechos fetais (abortos, nascimento pretermo, idade gestacional, peso, macrossomia,	- Não foi observada diferença em relação ao controle glicêmico, desfechos obstétricos e fetais - O único desfecho diferente entre os grupos foi o risco de fetos grandes para idade gestacional, que foi maior no grupo que usou lispro (RR 1,38 IC95%	-Foram somente incluídos estudos observacionais (coortes retrospectivas) - Pequeno número de estudos (4)



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis.		- Número de pacientes: 786 - Todas com DM tipo 1 e gestantes		mortalidade, malformações, hipoglicemia) of life)	1,14-1,68)	
8 - Hood et al. Pediatrics 2009, 124(6):e1171-9. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: a meta-analysis.	Revisão sistemática e metanálise	- Número de estudos incluídos: 21 - Número de pacientes: 2.492 - Todas com DM tipo 1 e menores de 19 anos	Exposição estudada: aderência ao tratamento	- Primários: controle glicêmico	- Correlação média entre aderência e controle glicêmico foi de -0,28 (IC95% -0,32 a -0,24), ou seja, conforme aderência aumenta, Hb1Ac diminui.	- Incluídos somente estudos observacionais



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



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
				> 9,99mmol/l. Ajustes na dose de insulina, efeitos adversos locais e aderência.		
11 - Winkley et al. BMJ 2006, 333(7558):65. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.	Revisão sistemática e metanálise - Critérios de Elegibilidade: - Objetivo: Determinar se intervenções psicológicas tem algum efeito sobre o controle glicêmico em pacientes com DM tipo 1.	- Número de ECRs incluídos: 29 na RS e 21 na metanálise - Número de pacientes: 1.059 - Todos com DM tipo 1	- Intervenção: alguma terapia psicológica - Controle: tratamento padrão do DM tipo 1	- Primário: Controle glicêmico (medido por HbA1c) - Secundários: Medição contínua de angústia psicológica	- Incluídos 10 ECRs em crianças que mostraram redução da HbA1c no grupo submetido a alguma terapia psicológica (-0,35 IC95% -0,66 a -0,04), o que seria equivalente a -0,48% de redução absoluta na HbA1c - Em 11 estudos com adultos a diferença não foi estatisticamente significativa (-0,17 IC95% -0,45 a 0,10), o que seria equivalente a 0,22% -0,13 a 0,56% na redução absoluta da HbA1c - Angústia psicológica foi menor nos grupos intervenção de crianças e adolescentes (tamanho de efeito padronizado -0,46 IC95% -0,83 a -0,10) mas não em adultos (-0,25 IC95% -0,51 a 0,01)	- Diversas terapias psicológicas foram incluídas em um único grupo intervenção -Alta subjetividade para avaliação dos desfechos secundários - Sem possibilidade de cegamento, pela característica da intervenção - Alta heterogeneidade entre os estudos - Maioria dos estudos com qualidade ruim ou mediana - Evidência de baixa qualidade
12 - Palmer et al. Curr Med Res Opin 2004, 20(11):1729-46	Metanálise sem revisão sistemática	- Número de estudos incluídos: 4 ECRs	Intervenção: análogo detemir Controle: insulina	Custo-efetividade do tratamento com insulina Detemir em aplicação Basal/Bolus para	- Baseados nos resultados da metanálise, que observou melhora da HbA1c, diminuição de hipoglicemias e peso - Utilizado modelo de Markov, com custos diretos e	- Não foi realizada revisão sistemática - Aplicados valores do sistema de saúde britânico



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
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.		- Número de pacientes: 1.336 - Todos com DM tipo 1	NPH	aplicação no sistema de saúde britânico	indiretos baseados no sistema britânico de saúde - Diminuição das complicações do DM e aumento de 0,09 QALY, com custo de 19.285 libras esterlinas por QALY	- Validade externa muito prejudicada
13 - Davey et al. ClinTher 1997, 19(4):656-74. Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis.	Revisão sistemática e metanálise	- Número de ECRs incluídos: 8 - Número de participantes: 2.361 - Pacientes com DM tipo 1: 1.344	Intervenção: analógo lispro Controle: insulina regular	Glicemia pós-prandial, excursão glicêmica pós-prandial de 2 horas, hipoglicemias	- Em pacientes com DM tipo 1 observou-se diminuição dos níveis pós-prandiais de glicemia para <8 mmol/L, níveis de glicemia pós-prandial após 2 horas dentro de 20% do nível pré-refeição e diminuição de pelo menos 50% da linha de base na excursão glicêmica pós-prandial de 2 horas (OR 0,95-1,37; 95% CI; P=0,15).	- Descrição do estudo e da revisão sistemática muito pobre (possivelmente em função da época em que foi feito/publicado) - Incluídos somente estudos com mais de 6 meses de duração e mais de 30 pacientes - Incluídos pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 - A metanálise foi



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
						realizada utilizando apenas 6 dos 8 ECR de fase III. - Desfechos de pouca importância clínica - Estudo com muitas limitações