



Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos

OFÍCIO Nº 450/2025/ASPAR/MS

Brasília, 14 de abril de 2025.

A Sua Excelência o Senhor

Deputado Federal Carlos Veras

Primeiro-Secretário da Câmara dos Deputados

Referência: Requerimento de Informação nº 62/2025

Assunto: Informações sobre *pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no Brasil*.

Senhor Primeiro-Secretário,

1. Cumprimentando-o cordialmente, em atenção ao Ofício nº 18/2025, proveniente da Primeira Secretaria da Câmara dos Deputados, referente ao **Requerimento de Informação nº 62/2025**, de autoria do **Deputado Federal Messias Donato - REPUBLICANOS/ES**, por meio do qual são requisitadas informações *sobre pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no Brasil*, sirvo-me do presente para encaminhar as informações prestadas pelas áreas técnicas da Secretaria de Atenção Primária à Saúde, por meio de Nota Técnica nº 21/2025-CGCOC/DEPPROS/SAPS/MS (0046942920), validado pelo Secretário através de Despacho (0046986705), informações prestadas pelas áreas técnicas da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, por meio de Nota Técnica nº 100/2025-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS 0046224831) e Despacho (0046914335), validado pelo Secretário através de Despacho (0047132593) e informações prestadas pelas áreas técnicas da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, por meio de Nota Técnica nº 112/2025-CITEC/DGITS/SECTICS/MS (0046087966) e Nota Técnica nº 15/2025-DAF/SECTICS/MS (0046358610), validado pelo Secretário através de Despacho (0046369506).
2. Desse modo, no âmbito do Ministério da Saúde, essas foram as informações exaradas pelo corpo técnico sobre o assunto.
3. Sem mais para o momento, este Ministério permanece à disposição para

eventuais esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,

ALEXANDRE ROCHA SANTOS PADILHA

Ministro de Estado da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Rocha Santos Padilha, Ministro de Estado da Saúde**, em 22/04/2025, às 13:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0047231643** e o código CRC **51A05671**.

Referência: Processo nº 25000.016415/2025-92

SEI nº 0047231643

Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Primária à Saúde
Departamento de Prevenção e Promoção da Saúde
Coordenação-Geral de Prevenção às Condições Crônicas na Atenção Primária à Saúde

NOTA TÉCNICA Nº 21/2025-CGCOC/DEPPROS/SAPS/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. Requerimento de Informação nº 62/2025 (0045901742) de autoria do Sr. Deputado Federal Messias Donato - REPUBLICANOS/ES.

2. **ANÁLISE**

2.1. Em atenção ao Requerimento de Informação nº 62/2025, de autoria do Sr. Deputado Federal Messias Donato - REPUBLICANOS/ES, no qual solicita informações à Sra. Ministra de Estado da Saúde sobre pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no Brasil, a saber:

“ Requeiro a Vossa Excelência, com base no Art.50 da Constituição Federal e na forma dos Art. 115 e 116 do Regime Interno, sejam solicitadas as seguintes informações à Sra. Ministra de Estado de Saúde seguintes informações relativas ao diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no Brasil:

“1. Existe levantamento atualizado do número de pessoas acometidas pelo diabetes tipo 1 no Brasil? Em caso positivo, informar os dados por regiões e estados.

2. Quais são as principais necessidades identificadas pelo Ministério da Saúde para o atendimento das pessoas portadoras de diabetes tipo 1?

3. Quais programas ou políticas públicas o Ministério da Saúde possui em apoio aos portadores de diabetes tipo 1? Fornecer detalhes sobre o funcionamento e alcance dessas iniciativas.

4. Quais são os custos anuais envolvidos com os programas e a distribuição de insumos necessários para o manejo do diabetes tipo 1?

5. Existem medidas previstas para a ampliação do acesso a tecnologias, medicamentos e dispositivos para os portadores de DM1? Em caso positivo, detalhar”.

2.2. Em atenção aos questionamentos, a Coordenação-Geral de Prevenção às Condições Crônicas na Atenção Primária à Saúde informa o seguinte:

ITEM "1. Existe levantamento atualizado do número de pessoas acometidas pelo diabetes tipo 1 no Brasil? Em caso positivo, informar os dados por regiões e estados".

2.3. Segundo o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêutica - Diabetes Mellito Tipo 1, a variação global na incidência de DM1 é elevada e, **no Brasil, estima-se que ocorram 25,6 novos casos por 100.000 habitantes por ano** ¹.

2.4. Já segundo o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Diabetes Mellito Tipo 2, **no Brasil, a prevalência da DM2, em 2019 era de 5,8%**, similar à estimativa mundial, além de terem sido registrados 62.882 óbitos pela doença no país no mesmo ano, atingindo 75.438 óbitos em 2021 ².

2.5. Dados de 2019, estimam que 5,89% da população mundial apresentava diagnóstico de DM2, o que equivale a aproximadamente 437,9 milhões de indivíduos. Destes, 436 milhões tinham idade superior a 20 anos. No mesmo período, o número de casos novos foi de 21,7 milhões, o que representa 280 novos casos por 100.000 habitantes. Além disso, mais de 1 milhão de óbitos no ano foram atribuídos ao DM2 em todo o mundo ².

2.6. Contudo, tais dados têm baixa sensibilidade, uma vez que a **Classificação Internacional da Doença (CID-10) não faz distinção entre diabetes tipo 1 ou 2 e, sim, pela necessidade ou não de uso de insulina** para tratamento farmacológico, além das complicações advindas do curso do processo de saúde-doença. Dessa forma, no que tange aos atendimentos realizados no âmbito da Atenção Primária à Saúde (APS), de acordo com dados do **Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (Sisab), foram registrados 29.955.653 atendimentos relativos ao problema/condição avaliada “Diabetes” em 2024, enquanto que em 2022 e 2023 foram registrados, respectivamente, 21.648.354 e 29.914.202 atendimentos** ³.

2.7. De acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS 2019), a estimativa de brasileiros de 18 anos ou mais de idade que referiram diagnóstico de diabetes foi de 6,2%. A distribuição segundo Unidade da Federação está descrita na tabela abaixo ⁴:

Tabela 1 - Estimativas de brasileiros de 18 anos ou mais de idade que referiram diagnóstico de diabetes, segundo unidade da Federação e País.

Unidade da Federação	Número de pessoas
----------------------	-------------------

Acre	25.293
Alagoas	187.955
Amapá	23.977
Amazonas	144.302
Bahia	750.064
Ceará	580.249
Distrito Federal	151.726
Espírito Santo	207.490
Goiás	389.418
Maranhão	267.486
Mato Grosso	165.401
Mato Grosso do Sul	155.570
Minas Gerais	1.324.531
Pará	334.545
Paraíba	224.342
Paraná	677.419
Pernambuco	501.370
Piauí	165.493
Rio de Janeiro	1.274.967
Rio Grande do Norte	229.315
Rio Grande do Sul	781.698
Rondônia	66.108
Roraima	17.923
Santa Catarina	387.710
São Paulo	3.072.810
Sergipe	116.015
Tocantins	69.963
Brasil	12.293.140

Fonte: Pesquisa Nacional de Saúde - PNS, 2019⁴

2.8. Já no Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2023, que monitora a frequência e a distribuição de fatores de risco e proteção para DCNT em todas as capitais brasileiras, a média da frequência de diagnóstico médico autorreferido de diabetes de todas as 27 capitais foi de 10,2% (a pessoa entrevistada informa que teve diagnóstico de DM emitido por profissional médico). A distribuição do percentual de pessoas com diagnóstico autorreferido de diabetes em cada uma das capitais brasileiras está descrita na tabela abaixo⁵:

Tabela 2 - Percentual de adultos com idade igual ou superior a 18 anos que referiram diagnóstico médico de diabetes, segundo as capitais dos estados brasileiros e o Distrito Federal

Município	Percentual (%)
Aracaju	9,6
Belém	6,9
Belo Horizonte	8,7
Boa Vista	6,9
Campo Grande	9
Cuiabá	9
Curitiba	9,8
Florianópolis	72
Fortaleza	11,6

Goiânia	8,8
João Pessoa	7,2
Macapá	6,8
Maceió	9,6
Manaus	8,2
Natal	11,8
Palmas	8,2
Porto Alegre	12
Porto Velho	6,6
Recife	8,3
Rio Branco	5,6
Rio de Janeiro	11
Salvador	9
São Luís	6
São Paulo	12,1
Teresina	7,9
Vitória	9,6
Distrito Federal	12,1

Fonte: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - VIGITEL BRASIL, 2023 ⁵

2.9. Destaca-se que, os dados citados acima, contidos na PNS 2019 e no Vigitel não diferenciam os dados relativos à DM1 e DM2 ou quanto à DM Insulino-Dependente e Não Insulino-Dependente.

ITEM "2. Quais são as principais necessidades identificadas pelo Ministério da Saúde para o atendimento das pessoas portadoras de diabetes tipo 1?"

2.10. Considerando os objetivos específicos da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas e reconhecendo a relevância do cuidado ao usuário com DM1, é de suma importância a ampliação do acesso dos usuários com doenças crônicas aos serviços de saúde conforme a necessidade de cada indivíduo; a promoção do aprimoramento da qualidade da atenção, por meio do desenvolvimento de ações coordenadas pela APS, de forma contínua objetivando a integralidade e longitudinalidade do cuidado; proporcionar o acesso aos recursos diagnóstico e terapêutico em tempo oportuno, conforme a necessidade de saúde do usuário; promoção de hábitos de vida saudáveis relacionados aos fatores de proteção para prevenção de complicações, agravamento da condição clínica e visando a qualidade de vida, tais como alimentação saudável e adequada, prática regular de atividade física, cessação do tabagismo e do consumo de álcool. Além disso, é essencial o fortalecimento do conhecimento do usuário e família sobre a doença e ampliação da capacidade de autocuidado e autonomia ⁶.

2.11. Ademais, cabe salientar que compete à Atenção Primária à Saúde (APS), nos termos da Portaria de Consolidação Nº 3, de 28 de setembro de 2017, que redefine a Rede de atenção à saúde a essa população e estabelece diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado, Capítulo III - dos Componentes, art. 12 ⁶:

- "I. realizar o diagnóstico, o rastreamento e o tratamento da sua população adscrita de acordo com os protocolos e as diretrizes clínicas estabelecidas pelo Ministério da Saúde ou elaboradas pelo nível local;
- II. prevenir, diagnosticar e tratar precocemente as possíveis complicações decorrentes das doenças crônicas;
- III. encaminhar para a Atenção Especializada os casos diagnosticados para procedimentos clínicos ou cirúrgicos em função de complicações decorrentes das doenças crônicas, ou quando esgotadas as possibilidades terapêuticas na Atenção Primária à Saúde, com base no controle dos fatores de risco e no acometimento de órgãos alvo, ou de acordo com diretrizes clínicas, regulação e pactuação locais, considerando-se as necessidades individuais;
- IV. coordenar o cuidado das pessoas com doenças crônicas, mesmo quando referenciadas para outros pontos da Rede de Atenção à Saúde;
- V. acionar a Academia da Saúde e/ou outros equipamentos disponíveis no território como forma de contribuir para o cuidado das pessoas com doenças crônicas, de acordo com as necessidades identificadas;
- VI. acionar as ferramentas de teleassistência, de teleeducação e regulação vigentes ou outra estratégia local, sempre que necessário, para qualificar a atenção prestada e o eventual direcionamento da demanda dos usuários com doenças crônicas aos demais componentes da Rede de Atenção à Saúde; e
- VII. realizar ações de promoção da saúde e de prevenção das doenças crônicas de forma intersetorial e com participação popular, considerando os fatores de risco mais prevalentes na população".

2.12. Desse modo, a identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado

para o atendimento especializado dão à atenção primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico. Não obstante, tendo em vista a importância do cuidado integral e longitudinal em Rede, a Atenção Especializada desempenha papel fundamental frente àqueles casos que fogem à capacidade terapêutica da Atenção Primária à Saúde ^{1,2,6}.

ITEM "3. Quais programas ou políticas públicas o Ministério da Saúde possui em apoio aos portadores de diabetes tipo 1? Fornecer detalhes sobre o funcionamento e alcance dessas iniciativas."

2.13. O Ministério da Saúde, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) apoia o cuidado às pessoas com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) por meio de diversas políticas, estratégias e programas federais, com foco especial na Atenção Primária à Saúde (APS), principal porta de entrada no sistema. Dentre as principais políticas e programas estruturantes, destaca-se:

2.14. [Política Nacional de Promoção da Saúde \(PNPS\)](#): atua na promoção da saúde baseado no conceito ampliado de saúde, enfatizando a articulação e cooperação intra e intersetorial, tendo como temas prioritários a formação e educação permanente, alimentação adequada e saudável, práticas corporais e atividades físicas, enfrentamento do uso do tabaco e seus derivados, enfrentamento do uso abusivo de álcool e outras drogas, promoção da mobilidade segura, promoção da cultura de paz e de direitos humanos e promoção do desenvolvimento sustentável ⁷.

2.15. [Política Nacional de Alimentação e Nutrição \(PNAN\)](#): incentiva a melhoria das condições de alimentação, nutrição e saúde a população, mediante a promoção de práticas alimentares adequadas e saudáveis, a vigilância alimentar e nutricional, a prevenção e o cuidado integral dos agravos relacionados à alimentação e nutrição ⁸.

2.16. [Programa Academia da Saúde \(PAS\)](#): contribui para a promoção da saúde e produção do cuidado e de modos de vida saudáveis da população a partir da implementação de polos com infraestrutura e profissionais qualificados ⁹.

2.17. [Programa Saúde na Escola \(PSE\)](#): com a finalidade de contribuir para a formação integral dos estudantes da rede pública de educação básica por meio de ações de prevenção, promoção e atenção à saúde em ênfase em hábitos saudáveis ¹⁰.

2.18. [Programa Nacional de Controle do Tabagismo \(PNCT\)](#): tem por objetivo reduzir a prevalência de usuários de produtos de tabaco e dependentes de nicotina e a consequente morbimortalidade relacionada ao consumo de derivados do tabaco, à dependência a nicotina e à exposição ambiental à fumaça ¹¹.

2.19. [Equipes Multiprofissionais \(eMulti\) na Atenção Primária à Saúde \(APS\)](#): atuam de forma integrada no cuidado dos usuários do SUS pautando-se no princípio da integralidade, além de ampliar o escopo de práticas em saúde, integram práticas de prevenção, promoção da saúde, vigilância e formação em saúde, aprimorando a resolutividade da APS ¹².

2.20. [Estratégia de Saúde Cardiovascular na APS](#): qualifica a atenção integral às pessoas com condições consideradas fatores de risco para doenças cardiovasculares, tais como Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus. Objetiva apoiar na prevenção e o controle das doenças, reduzir complicações e internações por doenças cardiovasculares (DCV) ao promover o controle dos níveis pressóricos e glicêmicos, adesão ao tratamento e redução das internações e morbimortalidade por DCV e seus fatores de risco. Cabe destacar que a implementação é voluntária, a qualquer tempo e sem necessidade de adesão, mediante a implementação de eixos, com apoio do Ministério da Saúde e dos Estados ^{13,14}.

2.21. Dessa maneira a ECV possui os seguintes objetivos e eixos de ações ⁷:

"Art. 363-B. A ECV possui os seguintes objetivos:

1. qualificar a atenção integral às pessoas com doenças cardiovasculares na APS;
2. dar suporte ao desenvolvimento de ações para prevenção e controle das doenças cardiovasculares no âmbito da APS, com ênfase às condições de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM); e
3. promover o controle dos níveis pressóricos e glicêmicos, a adesão ao tratamento e a redução nas taxas de complicações, internações e morbimortalidade por doenças cardiovasculares.

Art. 363-C. São eixos de ações da ECV:

- I. promoção da saúde e prevenção das doenças cardiovasculares no âmbito da APS;
- II. educação em saúde e capacitação de profissionais e gestores, incluindo estratégias de autocuidado e outras ferramentas para promover a qualificação do cuidado e o aumento da adesão ao tratamento;
- III. rastreamento, estratificação do risco cardiovascular, diagnóstico precoce e aperfeiçoamento dos processos de cuidado;
- IV. fortalecimento dos processos de gestão, melhorias na estrutura física dos estabelecimentos de saúde da APS, organização dos processos de trabalho e disponibilidade de equipamentos para o cuidado; e
- V. fomento à produção de pesquisa em doenças cardiovasculares para inovações assistenciais e de gestão nas temáticas relacionadas à prevenção e controle no âmbito da APS".

2.22. Ressalta-se que, a respectiva estratégia poderá ser implementada pelos municípios e Distrito Federal, a qualquer tempo e sem necessidade de adesão, mediante a implementação de ações dos eixos, com apoio do Ministério da Saúde e dos Estados. O apoio à execução das ações nos eixos previstos no art. 363-C poderá ocorrer mediante conjunto integrado de incentivos financeiros, transferido na modalidade fundo a fundo,

pelo Fundo Nacional de Saúde aos respectivos fundos de saúde do Município ou do Distrito Federal e, medidas voltadas à qualificação dos profissionais de saúde e gestores para a prevenção e controle de doenças cardiovasculares na APS, tendo como ofertas de abrangência nacional e de ações direcionadas, de acordo com parâmetros técnicos definidos pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). Nesse sentido, o monitoramento do cuidado ao usuário se dá por meio do Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (SISAB) ¹⁴.

2.23. Ainda, no que se refere à Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Ministério da Saúde, por meio da Portaria de Consolidação Nº 3, de 28 de setembro de 2017, Anexo IV, redefiniu a Rede de atenção à saúde a essa população e estabelece diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado⁶.

2.24. Vale destacar que, os princípios da RAS perpassa pelo acesso e acolhimento aos usuários com doenças crônicas em todos os pontos de atenção; humanização na atenção, com modelo centrado no usuário e baseado nas suas necessidades de saúde; autonomia do usuário, com constituição de estratégias de apoio ao autocuidado; respeito às diversidades étnico-raciais, culturais, sociais, religiosas e aos hábitos e culturas locais; cuidado prestado por equipes multiprofissionais; articulação interfederativa e entre os diversos serviços e ações de saúde; atuação territorial, com definição e organização da RAS nas regiões de saúde, a partir das necessidades de saúde das respectivas populações, seus riscos e vulnerabilidades específicas; monitoramento e avaliação da qualidade dos serviços; equidade; formação profissional e educação permanente e; regulação articulada em todos os componentes da RAS ⁶.

2.25. Ainda nesse sentido, os Protocolos e Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), são de suma relevância para a qualificação do cuidado em toda a RAS, em especial o de Diabetes Mellito 1, que encontra-se em atualização, baseia-se em evidências científicas considerando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas, além de estabelecer critérios para o diagnóstico da doença, o tratamento preconizado, acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS ¹⁵.

2.26. Ademais, a Política Nacional de Prevenção do Diabetes e de Assistência Integral à Pessoa com Diabética, instituída pela Lei Nº 13.895, de 30 de outubro de 2019, tendo como diretrizes a universalidade, a integralidade, a equidade, a descentralização e a participação da sociedade na definição e no controle das ações e dos serviços de saúde; a ênfase nas ações coletivas e preventivas, a promoção da saúde e a qualidade de vida; o desenvolvimento de instrumentos de informação, análise, avaliação e controle por parte dos serviços de saúde; apoio ao desenvolvimento científico e tecnológico voltado para o enfrentamento ao controle do diabetes, dos problemas com ele relacionados e de seus determinantes e; a formação e educação continuada de profissionais, pacientes, familiares e cuidadores ¹⁶.

ITEM "4. Quais são os custos anuais envolvidos com os programas e a distribuição de insumos necessários para o manejo do diabetes tipo 1?"

2.27. A Atenção Primária à Saúde (APS) não possui recurso federal específico destinado exclusivamente ao manejo do diabetes tipo 1. As ações relacionadas a essa condição estão incluídas no Bloco de Custeio das Ações e Serviços Públicos de Saúde, que compõe o financiamento federal do SUS. Esse bloco contempla o custeio de ações e serviços de saúde em geral, incluindo os voltados para a APS, sem detalhamento por doença ¹⁷.

2.28. A nova metodologia de cofinanciamento da APS, instituída pela Portaria GM/MS nº 3.493/2024, organiza os recursos em componentes (como fixo, per capita, qualidade, entre outros), com possibilidade de apoio às ações voltadas ao cuidado de pessoas com doenças crônicas, como o diabetes. Contudo, os valores são repassados por equipe e não discriminam custos específicos por condição de saúde ¹⁷.

2.29. Ainda nesse sentido, a nova metodologia de cofinanciamento federal do Piso da APS no âmbito do SUS busca avançar em atributos fundamentais, priorizando as necessidades de saúde mais prevalentes, promovendo uma maior resolutividade neste nível de atenção e eficiência dos recursos federais alocados aos municípios ¹⁷.

2.30. Ademais, no que tange aos demais programas e distribuição de insumos necessários para o manejo do diabetes mellitus tipo 1, a resposta a este questionamento está contemplada, de forma complementar ao esclarecimento prestado por esta Coordenação-Geral, na Nota Técnica nº 15/2025-DAF/SECTICS/MS (0046358610), respondida pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS).

ITEM "5. Existem medidas previstas para a ampliação do acesso a tecnologias, medicamentos e dispositivos para os portadores de DM1? Em caso positivo, detalhar:"

2.31. A resposta a este questionamento está contemplada na Nota Técnica 112/2025--CITEC/DGITS/SECTICS/MS (0046087966), respondida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS/SECTICS/MS tendo em vista sua competência para atuar como Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

3. CONCLUSÃO

- 3.1. Diante das informações apresentadas, esta Coordenação reafirma seu compromisso com a promoção da saúde e o manejo adequado do Diabetes Mellitus (DM) no âmbito da Atenção Primária à Saúde (APS). As ações desenvolvidas visam fortalecer a coordenação do cuidado integral e qualificado para toda a população, garantindo estratégias que ampliem o acesso, qualifiquem a assistência e promovam melhores desfechos em saúde.
- 3.2. Encaminha-se à COGAD/SAPS para prosseguimento da demanda.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 17, de 12 de novembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/d/diabetes-melito-tipo-1/view>>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 7, de 28 de fevereiro de 2024. Torna pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Mellito Tipo 2. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/d/diabetes-melito-tipo-2/view>>
3. Sistema de Informação em Saúde para a Atenção Básica (SISAB). Disponível em: <<https://sisab.saude.gov.br/paginas/acesoRestrito/relatorio/federal/saude/RelSauProducao.xhtml>>
4. Pesquisa nacional de saúde : 2019 : percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal : Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro : IBGE, 2020. 113p. Convênio: Ministério da Saúde. Inclui bibliografia e glossário. ISBN 978-65-87201-33-7
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. - Brasília : Ministério da Saúde, 2023. 131 p. : il. Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2023.pdf ISBN 978-65-5993-476-8
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 3, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as redes do Sistema Único de Saúde. Disponível: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0003_03_10_2017ARQUIVO.html>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 2 de 28 de setembro de 2017, Anexo I, Política Nacional de Promoção da Saúde, Origem: PRT MS/GM 2446/2014. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html#ANEXOI>
8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017, Anexo III, Política Nacional de Alimentação e Nutrição, Origem: PRT MS/GM 2715/2011, Anexo 1. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html#ANEXOIII>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017, Capítulo 1, seção do Programa Academia da Saúde , Origem: PRT MS/GM 2681/2013. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0005_03_10_2017.html#CAPITULOI>
10. Brasil. Presidência da República. Decreto nº 6.286, de 5 de dezembro de 2007. Institui o Programa Saúde na Escola - PSE, e dá outras providências. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2007-2010/2007/decreto/d6286.htm>
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 502, de 1º de junho de 2023. Institui o Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) no âmbito do Sistema Único de Saúde. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2023/prt0502_13_06_2023.html>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 635, de 22 de maio de 2023. Institui, define e cria incentivo financeiro federal de implementação, custeio e desempenho para as modalidade de equipes Multiprofissionais na Atenção Primária à Saúde. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2023/prt0635_22_05_2023.html>
13. Brasil. Ministério da Saúde. Estratégia de Saúde Cardiovascular na APS. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/ecv>>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.008, de 4 de novembro de 2021. Institui a Estratégia de Saúde Cardiovascular na Atenção Primária à Saúde por meio da alteração da Portaria de Consolidação GM/MS nº 5, de 28 de setembro de 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/ecv/legislacao/copy_of_portaria-gm-ms-no-3-008-de-4-de-novembro-de-2021/view#:~:text=Institui%20a%20Estrat%C3%A9gia%20de%20Sa%C3%BAde,28%20de%20setembro%20de%202017.>>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - PCDT. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt>>
16. Brasil. Presidência da República. Lei nº 13.895, de 30 de outubro de 2019. Institui a Política Nacional de Prevenção do Diabetes e de Assistência Integral à Pessoa Diabética. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/lei/l13895.htm>
17. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.493, DE 10 ED ABRIL DE 2024. Altera a Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017, para instituir nova metodologia de cofinanciamento federal do Piso da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2024/prt3493_11_04_2024.html>



Documento assinado eletronicamente por **Aline Lima Xavier, Coordenador(a)-Geral de Prevenção às Condições Crônicas na Atenção Primária à Saúde**, em 01/04/2025, às 18:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gilmara Lúcia dos Santos, Diretor(a) do Departamento de Prevenção e Promoção da Saúde**, em 01/04/2025, às 18:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0046942920** e o código CRC **DE517907**.

Referência: Processo nº 25000.016415/2025-92

SEI nº 0046942920

Coordenação-Geral de Prevenção às Condições Crônicas na Atenção Primária à Saúde - CGCOC
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Primária à Saúde
Gabinete

DESPACHO

SAPS/GAB/SAPS/MS

Brasília, 02 de abril de 2025.

Assunto: Requerimento de Informação nº 62/2025.

1. Trata-se do Despacho ASPAR/MS (0046849612), que encaminha o **Requerimento de Informação nº 62/2025** (0046849612), de autoria do Deputado Federal Messias Donato (REPUBLICANOS/ES), por meio do qual requisita ao Senhor Ministro de Estado da Saúde, Alexandre Rocha Santos Padilha, informações *sobre pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no Brasil*.
2. Restitua-se à **Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR/GM/MS**, para apreciação e providências necessárias acerca das Informações prestadas, **com minha anuência**, o Despacho (0046942920) da Coordenação-Geral de Prevenção às Condições Crônicas na Atenção Primária à Saúde do Departamento de Prevenção e Promoção da Saúde, desta Secretaria.

ANA LUIZA F. R. CALDAS

Secretária de Atenção Primária à Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Ana Luiza Ferreira Rodrigues Caldas, Secretário(a) de Atenção Primária à Saúde**, em 03/04/2025, às 11:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0046986705** e o código CRC **7B3BCA6D**.

Referência: Processo nº 25000.016415/2025-92

SEI nº 0046986705



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Coordenação-Geral de Atenção Especializada

NOTA TÉCNICA Nº 100/2025-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS

1. ASSUNTO

- 1.1. Requerimento de informação nº **62/2025** de autoria do Sr. Deputado Federal Messiais Donato - REPUBLICANOS/ES
- 1.2. Solicita informações à Sra. Ministra de Estado da Saúde sobre pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no Brasil.

2. ANÁLISE

2.1. Requeiro a Vossa Excelência, com base no art. 50 da Constituição Federal e na forma dos Arts. 115 e 116 do Regimento Interno, sejam solicitadas as seguintes informações à Sra. Ministra de Estado da Saúde seguintes informações relativas ao diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no Brasil:

1. Existe levantamento atualizado do número de pessoas acometidas pelo diabetes tipo 1 no Brasil? Em caso positivo, informar os dados por regiões e estados.
2. Quais são as principais necessidades identificadas pelo Ministério da Saúde para o atendimento das pessoas portadoras de diabetes tipo 1?
3. Quais programas ou políticas públicas o Ministério da Saúde possui em apoio aos portadores de diabetes tipo 1? Fornecer detalhes sobre o funcionamento e alcance dessas iniciativas.
4. Quais são os custos anuais envolvidos com os programas e a distribuição de insumos necessários para o manejo do diabetes tipo 1?
5. Existem medidas previstas para a ampliação do acesso a tecnologias, medicamentos e dispositivos para os portadores de DM1? Em caso positivo, detalhar.

2.2. **1. Existe levantamento atualizado do número de pessoas acometidas pelo diabetes tipo 1 no Brasil? Em caso positivo, informar os dados por regiões e estados.**

2.3. As informações que obtemos estão relacionados a Atenção Especializada em Saúde. Destaca-se que os dados anexo (0046276886) não se referem ao número de pacientes atendidos, e sim de procedimentos realizados no SUS. Foram considerados as relações dos procedimentos vinculados aos CID-10, contidos nos Sistemas de Informação Ambulatorial (SIA) e Sistema de Informação Hospitalar (SIH), extraídos em 20 de fevereiro de 2025. Os sistemas de informação atuais utilizados pelo ministério da saúde, têm a capacidade de registrar e monitorar a produção de procedimentos realizados em diferentes unidades de saúde. Isso inclui consultas médicas, exames diagnósticos, procedimentos cirúrgicos e outros serviços prestados aos pacientes. Com esses dados não é possível mensurar ou precisar a incidência de uma determinada patologia.

2.4. Para complementação de resposta, sugere-se encaminhamento também para a Secretaria de Atenção Primária à Saúde – SAPS e a Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente.

2.5. **2. Quais são as principais necessidades identificadas pelo Ministério da Saúde para o atendimento das pessoas portadoras de diabetes tipo 1?**

2.6. Sugere-se encaminhamento para a Secretaria de Atenção Primária à Saúde – SAPS.

2.7. **3. Quais programas ou políticas públicas o Ministério da Saúde possui em apoio aos portadores de diabetes tipo 1? Fornecer detalhes sobre o funcionamento e alcance dessas iniciativas.**

2.8. A Lei nº 13.895, de 30 de outubro de 2019 institui a Política Nacional de Prevenção do Diabetes e de Assistência Integral à Pessoa Diabética, na qual consiste em realização de campanhas de divulgação e conscientização sobre a importância e a necessidade de medir regularmente os níveis glicêmicos e de controlá-los.

2.9. Além da Política, o Ministério da Saúde publicou por meio da Portaria Conjunta/MS nº 7, de 28 de fevereiro de 2024, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1 (PCDT). <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-17-diabete-melito-tipo-1.pdf> e Portaria conjunta nº 17, de 12 de novembro de 2019, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Mellito Tipo 2 (PCDT) <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2024/pcdt-diabete-melito-tipo-2> Acesso em 20/02/2024.

2.10. Este tem como objetivo melhorar a qualidade da atenção prestada a esses pacientes, dado que orientam um diagnóstico e uma prescrição seguros, democratizam o conhecimento médico, contribuem para a atualização médica e aperfeiçoam os processos gerenciais dos programas assistenciais.

2.11. O Protocolo contém o conceito geral do diabetes, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes. Expressa que os gestores Estaduais, Distrital e Municipais do SUS, conforme a sua competência e atuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos em todas as etapas.

2.12. Para complementação de resposta, sugere-se encaminhamento para a Secretaria de Atenção Primária à Saúde – SAPS.

2.13. **4. Quais são os custos anuais envolvidos com os programas e a distribuição de insumos necessários para o manejo do diabetes tipo 1?**

2.14. No que compete aos programas, sugere-se o encaminhamento para a Secretaria de Atenção Primária à Saúde – SAPS. Com relação aos insumos, à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS.

2.15. **5. Existem medidas previstas para a ampliação do acesso a tecnologias, medicamentos e dispositivos para os portadores de DM1? Em caso positivo, detalhar.**

2.16. Sugere-se que esse questionamento seja encaminhado à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS.

CARMEN C. MOURA DOS SANTOS

Coordenadora-Geral

Coordenação-Geral de Atenção Especializada - CGAE/DAET/SAES/MS

ARISTIDES VITORINO DE OLIVEIRA NETO

Diretor

Departamento de Atenção Especializada e Temática - DAET/SAES/MS

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES/MS



Documento assinado eletronicamente por **Carmen Cristina Moura dos Santos, Coordenador(a)-Geral de Atenção Especializada**, em 23/02/2025, às 16:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aristides Vitorino de Oliveira Neto, Diretor(a) do Departamento de Atenção Especializada e Temática**, em 07/03/2025, às 18:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0046224831** e o código CRC **0EC91AA7**.

Referência: Processo nº 25000.016415/2025-92

SEI nº 0046224831

Coordenação-Geral de Atenção Especializada - CGAE/DAET
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Departamento de Atenção Especializada e Temática
Coordenação-Geral de Atenção Especializada

DESPACHO

DAET/CGAE/DAET/SAES/MS

Brasília, 28 de março de 2025.

Assunto: Em relação à Nota Técnica nº 100/2025-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS (0046224831).

1. Trata-se do Requerimento de Informação - RIC n. 62/2025 (0045901742), do Gabinete do Deputado Messias Donato, que solicita informações sobre pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no Brasil. Tendo em vista que os links apresentados no item 2.9 estão inoperantes.

2. Conforme citada em Nota Técnica nº 100/2025-DAET/CGAE/DAET/SAES/MS (0046224831).

Além da Política, o Ministério da Saúde publicou por meio da Portaria Conjunta/MS nº 7, de 28 de fevereiro de 2024, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Melito Tipo 1 (PCDT). <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2023/portaria-conjunta-no-17-diabete-melito-tipo-1.pdf> e Portaria conjunta nº 17, de 12 de novembro de 2019, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Melito Tipo 2 (PCDT) <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2024/pcdt-diabete-melito-tipo-2> Acesso em 20/02/2024.

3. Os anexos 0046914570 0046914570 e 0046914574 refere-se a Portaria Conjunta/MS nº 7, de 28 de fevereiro de 2024, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Melito Tipo 1 (PCDT) e Portaria conjunta nº 17, de 12 de novembro de 2019, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Diabetes Melito Tipo 2 (PCDT).

4. Restitua-se à CORISC/SAES para avaliação e providências.

CARMEN C. MOURA DOS SANTOS

Coordenadora-Geral

Coordenação-Geral de Atenção Especializada - CGAE/DAET/SAES/MS

ARISTIDES VITORINO DE OLIVEIRA NETO

Diretor

Departamento de Atenção Especializada e Temática - DAET/SAES/MS
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES/MS



Documento assinado eletronicamente por **Carmen Cristina Moura dos Santos, Coordenador(a)-Geral de Atenção Especializada**, em 28/03/2025, às 15:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aristides Vitorino de Oliveira Neto, Diretor(a) do Departamento de Atenção Especializada e Temática**, em 04/04/2025, às 16:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0046914335** e o código CRC **F933171B**.

Referência: Processo nº 25000.016415/2025-92

SEI nº 0046914335



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Gabinete
Coordenação Setorial de Gestão de Riscos e Integridade

DESPACHO

SAES/CORISC/SAES/GAB/SAES/MS

Brasília, 08 de abril de 2025.

ENCAMINHE-SE à Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR/MS, para conhecimento e providências, informando que estou de acordo com o conteúdo da Nota Técnica 100 (0046224831) e Despacho 0046914335, e os anexos (0046276886), (0046914574), (0046914964) e (0046914570), elaborados pela Coordenação-Geral de Atenção Especializada - CGAE/DAET/SAES/MS, em ratificação das informações apresentadas pelas áreas técnicas desta Secretaria.

MOZART JULIO TABOSA SALES
Secretário de Atenção Especializada à Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Mozart Julio Tabosa Sales**, **Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde**, em 11/04/2025, às 17:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0047132593** e o código CRC **48476273**.

Referência: Processo nº 25000.016415/2025-92

SEI nº 0047132593



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da
Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Incorporação de Tecnologias

NOTA TÉCNICA Nº 112/2025-CITEC/DGITS/SECTICS/MS

ASSUNTO: Requerimento de Informação nº 62/2025. Solicitação de informações sobre pacientes com Diabetes Melito Tipo 1 no Brasil.

NUP: 25000.016415/2025-92.

INTERESSADO: Câmara dos Deputados – Deputado Messias Donato.

I. OBJETIVO

Esta Nota Técnica tem por objetivo apresentar informações sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Melito Tipo 1.

II. DOS FATOS

Trata-se do Requerimento de Informação – RIC nº 62/2025 (0045901742), que solicitou os seguintes esclarecimentos:

- “1. Existe levantamento atualizado do número de pessoas acometidas pelo diabetes tipo 1 no Brasil? Em caso positivo, informar os dados por regiões e estados.*
- 2. Quais são as principais necessidades identificadas pelo Ministério da Saúde para o atendimento das pessoas portadoras de diabetes tipo 1?*
- 3. Quais programas ou políticas públicas o Ministério da Saúde possui em apoio aos portadores de diabetes tipo 1? Fornecer detalhes sobre o funcionamento e alcance dessas iniciativas.*
- 4. Quais são os custos anuais envolvidos com os programas e a distribuição de insumos necessários para o manejo do diabetes tipo 1?*
- 5. Existem medidas previstas para a ampliação do acesso a tecnologias, medicamentos e dispositivos para os portadores de DM1? Em caso positivo, detalhar.”.*

Os autos foram encaminhados ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SECTICS/MS tendo em vista sua competência para atuar como Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de

A Conitec, órgão colegiado de caráter permanente, integrante da estrutura regimental do Ministério da Saúde, tem por objetivo assessorar a Pasta nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

III. DA ANÁLISE

Dentro das atribuições insculpidas no art. 36 do Decreto nº 11.798^[2], de 28 de novembro de 2023, informa-se que os questionamentos 1 a 4 fogem da competência desta área. Sugere-se verificar as manifestações da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS, área responsável por elaborar, coordenar e avaliar as políticas e as ações de atenção especializada em saúde do Ministério da Saúde, e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos desta Secretaria - DAF/SECTICS/MS.

Assim, serão prestadas informações acerca do questionamento abaixo.

"5. Existem medidas previstas para a ampliação do acesso a tecnologias, medicamentos e dispositivos para os portadores de DM1? Em caso positivo, detalhar."

O Ministério da Saúde dispõe do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1 - PCDT do DM1^[3], publicado pela Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 17/2019^[4]. O documento contém o conceito geral da condição, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Conforme o PCDT, o tratamento do paciente com DM1 inclui cinco componentes principais: educação sobre diabetes, insulinoterapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática monitorada de exercício físico. É um tratamento complexo em sua prescrição e execução e exige a participação intensiva do paciente, que precisa ser capacitado para tal. O fluxograma terapêutico deverá ocorrer da seguinte forma: Insulina NPH associada à insulina regular; insulina NPH associada à insulina análoga de ação rápida e insulina análoga de ação rápida associada à insulina análoga de ação prolongada. As insulinas são administradas por meio de seringas graduadas em unidades internacionais (UI) ou canetas de aplicação.

O PCDT está em atualização em atendimento ao disposto no art. 26, parágrafo único, III, do Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que estabelece que o Ministério da Saúde consolidará e publicará as atualizações de *“protocolos clínicos ou de diretrizes terapêuticas, quando da incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS e da existência de novos estudos e evidências científicas identificados a partir de revisões periódicas da literatura relacionada aos*

seus objetos.”.

A elaboração de um PCDT é um processo complexo que envolve diversas etapas e a participação de múltiplos atores. Traz-se abaixo, em justíssima síntese, as etapas necessárias para a publicação de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas pelo Ministério da Saúde:

1. delimitação de escopo, que consiste na construção participativa de um documento com o escopo completo da diretriz;
2. definição de perguntas PICO^[5];
3. definição de fontes e estratégias de busca adequadas a atender as incertezas definidas no escopo da diretriz;
4. seleção das evidências obtidas pelas estratégias de busca de acordo com critérios que atendam ao escopo da diretriz;
5. construção de tabelas que contenham as características e resultados principais das evidências de forma resumida (extração);
6. avaliação da qualidade das evidências disponíveis para cada pergunta contida no escopo da diretriz (análise crítica);
7. elaboração de recomendações a partir da interpretação das evidências disponíveis e demais fatores de decisão; e
8. estruturação de um documento que contenha as recomendações e sua fundamentação de forma clara e objetiva (redação).

Posteriormente, e estando pronta a redação do documento, esse é submetido aos seguintes trâmites:

- avaliação de versão preliminar pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT;
- avaliação inicial pela Conitec;
- Consulta Pública – CP;
- análise das contribuições;
- avaliação, pelo Comitê de PCDT, das contribuições recebidas durante a CP e deliberação final; e
- aprovação final pelo Ministério da Saúde e publicação no Diário Oficial da União.

O PCDT de DM1 está na fase de elaboração de escopo, momento em que poderá haver priorização de avaliação de novas tecnologias em saúde. Se isso ocorrer, haverá etapas adicionais referentes à elaboração de pareceres tecnico-científicos para subsidiar o processo de avaliação de incorporação.

Para que uma tecnologia em saúde seja fornecida pela rede pública, é necessário, via de regra:

- i) registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa;
- ii) preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, no caso de medicamentos;
- iii) que seja solicitado perante a Conitec pedido de avaliação do medicamento por algum proponente (qualquer pessoa física ou jurídica pode solicitar a análise para incorporação da tecnologia);
- iv) que ela seja analisada e recomendada pela Conitec; e
- v) que o Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde – SECTICS/MS^[6] decida pela incorporação, conforme disposto na Lei nº 8.080/1990, no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017.

Até o momento, não há nenhuma nova tecnologia com indicação para DM1 em análise pela Conitec.

Cabe ressaltar que o SUS é tripartite, sendo constituído pelo conjunto de ações e serviços de saúde, prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais, da Administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público, conforme inteligência do art. 4º da Lei nº 8.080/1990. Assim, os Estados, o Distrito Federal e os Municípios podem dispensar tecnologias em saúde que não estejam nas listas federais.

IV. CONCLUSÕES

Com base no apresentado nos itens anteriores, conclui-se que:

- 1) o PCDT de DM1 está em atualização, na fase de elaboração de escopo, momento em que poderá haver priorização de avaliação de novas tecnologias em saúde;
- 2) até o momento, não há nenhuma nova tecnologia com indicação para DM1 em análise pela Conitec;
- 3) o SUS é tripartite, sendo constituído pelo conjunto de ações e serviços de saúde, prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais, da Administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público, conforme inteligência do art. 4º da Lei nº 8.080/1990. Assim, os Estados, o Distrito Federal e os Municípios podem dispensar tecnologias em saúde que não estejam nas listas federais; e
- 4) os questionamentos 1 a 4 fogem da competência desta área. Sugere-se verificar as manifestações da SAES/MS, área responsável por elaborar, coordenar e avaliar as políticas e as ações de atenção especializada em saúde do Ministério da Saúde, e do DAF/SECTICS/MS.

ANDREA BRÍGIDA DE SOUZA

Coordenadora

CITEC/DGITS/SECTICS/MS

MARTA DA CUNHA LOBO SOUTO MAIOR
Coordenadora-Geral
CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN
Diretora
DGITS/SECTICS/MS

[1] De acordo com o art. 13 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, a SE/Conitec é exercida pelo DGITS/SECTICS/MS.

[2] https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2023/decreto/D11798.htm#art6

[3] <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria-conjunta-pcdt-diabete-melito-1.pdf>

[4] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2019/portaria_conjunta_saes-sctie_17_2019.pdf

[5] PICO representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e “Outcomes” (desfecho).

[6] Com a entrada em vigor do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE/MS passou a se chamar Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS/MS.



Documento assinado eletronicamente por **Luciene Fontes Schluckebier Bonan, Diretor(a) do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde**, em 21/02/2025, às 16:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andrea Brigida de Souza, Coordenador(a) de Incorporação de Tecnologias**, em 21/02/2025, às 17:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marta da Cunha Lobo Souto Maior, Coordenador(a)-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**, em 21/02/2025, às 17:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0046087966** e o código CRC **BCF839**.



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da
Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

NOTA TÉCNICA Nº 15/2025-DAF/SECTICS/MS

1. ASSUNTO

1.1. Trata-se do Requerimento de Informação - RIC n. 62/2025 (0045901742), do Gabinete do Deputado Messias Donato, que solicita informações sobre pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no Brasil.

2. RELATÓRIO

2.1. Por meio do RIC n. 62/2025 (0045901742), é solicitado que sejam respondidos os seguintes questionamentos:

1. Existe levantamento atualizado do número de pessoas acometidas pelo diabetes tipo 1 no Brasil? Em caso positivo, informar os dados por regiões e estados.
2. Quais são as principais necessidades identificadas pelo Ministério da Saúde para o atendimento das pessoas portadoras de diabetes tipo 1?
3. Quais programas ou políticas públicas o Ministério da Saúde possui em apoio aos portadores de diabetes tipo 1? Fornecer detalhes sobre o funcionamento e alcance dessas iniciativas.
4. Quais são os custos anuais envolvidos com os programas e a distribuição de insumos necessários para o manejo do diabetes tipo 1?
5. Existem medidas previstas para a ampliação do acesso a tecnologias, medicamentos e dispositivos para os portadores de DM1? Em caso positivo, detalhar.

2.2. É o relatório. Passa-se à manifestação.

3. DA DELIMITAÇÃO DE COMPETÊNCIA

3.1. Em se tratando da assistência farmacêutica, o acesso ambulatorial aos medicamentos e insumos dá-se com base nas relações instituídas pelo gestor federal do Sistema Único de Saúde - SUS, observadas as competências dos entes, cuja responsabilidade pelo financiamento e aquisição é pactuada na Comissão Intergestores Tripartite - CIT. A CIT é constituída, no âmbito federal, paritariamente, por representantes do Ministério da Saúde - MS, do Conselho Nacional de Secretários de Saúde - Conass e do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - Conasems, os dois últimos, reconhecidos como entidades representativas dos entes estaduais e municipais, respectivamente, para tratar de matérias referentes à saúde^[1]. Na esfera estadual, as deliberações dão-se na Comissão Intergestores Bipartite - CIB, sendo os entes municipais representados pelos Conselhos de Secretarias Municipais de Saúde - Cosems, desde que estes sejam vinculados institucionalmente ao Conasems^[2].

3.2. No âmbito do SUS, a assistência farmacêutica está organizada em três componentes. Cada um deles possui características, forma de organização,

financiamento e elenco de medicamentos diferenciados entre si, bem como critérios distintos para o acesso e disponibilização dos medicamentos e insumos.

3.3. São os componentes da assistência farmacêutica:

- a) Componente Básico da Assistência Farmacêutica - Cbaf;
- b) Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - Ceaf; e
- c) Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica - Cesaf.

3.4. O Cbaf é constituído por medicamentos voltados aos principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde, cuja oferta ao SUS ocorre de forma centralizada (financiamento e aquisição pelo MS) e descentralizada (financiamento pelo MS, e aquisição pelos estados, Distrito Federal e municípios, conforme pactuação em CIB). Do rol de medicamentos do Cbaf, apenas as insulinas humanas NPH e regular e os medicamentos contraceptivos e insumos do Programa Saúde da Mulher compreendem os medicamentos adquiridos de forma centralizada, o quantitativo desses medicamentos são estabelecidos conforme os parâmetros técnicos definidos pelo MS e a programação anual e as atualizações de demandas encaminhadas ao MS pelas Secretarias Estaduais de Saúde - SES, tendo como base de cálculo as necessidades dos municípios.

3.5. Ao Ministério cabe a distribuição das insulinas humanas NPH e regular até os almoxarifados e centrais de abastecimento farmacêutico dos estados e do Distrito Federal, e a estes a distribuição até os municípios. No que tange à distribuição dos medicamentos contraceptivos e insumos do Programa Saúde da Mulher, o Ministério a realiza da seguinte forma: a) entrega direta ao Distrito Federal, aos municípios das capitais dos estados e aos municípios com população superior a 500.000 (quinhentos mil) habitantes; e, b) nas demais hipóteses, entrega às Secretarias Estaduais de Saúde para elas distribuírem aos demais municípios.

3.6. Confira-se o disposto no Anexo XXVIII da Portaria de Consolidação - PRC GM/MS nº 2/2017:

Art. 35. Cabe ao Ministério da Saúde o financiamento e a aquisição da insulina humana NPH 100 UI/ml e da insulina humana regular 100 UI/ml, além da sua distribuição até os almoxarifados e Centrais de Abastecimento Farmacêutico Estaduais e do Distrito Federal. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 5º)

§ 1º Compete às Secretarias Estaduais de Saúde a distribuição da insulina humana NPH 100 UI/ml e da insulina humana regular 100 UI/ml aos Municípios. ([Redação dada pela PRT GM/MS nº 532 de 27.01.2023](#))

§ 2º As Secretarias Municipais de Saúde de capitais dos Estados podem optar pelo recebimento desses medicamentos pelo Ministério da Saúde nos seus almoxarifados. ([Redação dada pela PRT GM/MS nº 532 de 27.01.2023](#))

§ 3º Para fins do disposto no § 2º, a Secretaria Municipal de Saúde interessada deverá comunicar a opção à Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS/MS, mediante ofício, acompanhado da deliberação e aprovação no âmbito da respectiva Comissão Intergestores Bipartite (CIB). ([Redação dada pela PRT GM/MS nº 532 de 27.01.2023](#))

Art. 36. Cabe ao Ministério da Saúde o financiamento e a aquisição dos medicamentos contraceptivos e insumos do Programa Saúde da Mulher, constantes do Anexo I e IV da RENAME vigente, sendo a sua distribuição realizada nos seguintes termos: (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 6º)

I - entrega direta ao Distrito Federal, aos Municípios das capitais dos Estados e aos Municípios com população superior a 500.000 (quinhentos mil) habitantes; e (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 6º, I)

II - nas hipóteses que não se enquadrarem nos termos do inciso I do "caput",

entrega às Secretarias Estaduais de Saúde para posterior distribuição aos demais Municípios. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 6º, II)

Art. 37. Os quantitativos dos medicamentos e insumos do Programa Saúde da Mulher, da insulina humana NPH 100 UI/ml e da insulina humana regular 100 UI/ml de que tratam os arts. 35 e 36 do Anexo XXVIII serão estabelecidos conforme os parâmetros técnicos definidos pelo Ministério da Saúde e a programação anual e as atualizações de demandas encaminhadas ao Ministério da Saúde pelas Secretarias Estaduais de Saúde com base de cálculo nas necessidades dos Municípios. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 7º)

3.6.1. Os demais medicamentos e insumos que compõem o elenco são adquiridos de forma descentralizada, a despeito da responsabilidade pelo financiamento ser da União, dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, conforme dispõe o art. 537 da PRC GM/MS nº 6/2017:

Art. 537. O financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica é de responsabilidade da União, dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, com aplicação, no mínimo, dos seguintes valores de seus orçamentos próprios: (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 3º)

I - União: os valores a serem repassados para financiar a aquisição dos medicamentos e insumos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente no SUS serão definidos com base no Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM), conforme classificação dos municípios nos seguintes grupos: [\(Redação dada pela PRT GM/MS nº 3.193 de 09.12.2019\)](#)

a) IDHM muito baixo: R\$ 8,05 (oito reais e cinco centavos) por habitante/ano; [\(Redação dada pela PRT GM/MS nº 5.632 de 25.10.2024\)](#)

b) IDHM baixo: R\$ 7,80 (sete reais e oitenta centavos) por habitante/ano; [\(Redação dada pela PRT GM/MS nº 5.632 de 25.10.2024\)](#)

c) IDHM médio: R\$ 7,55 (sete reais e cinquenta e cinco centavos) por habitante/ano; [\(Redação dada pela PRT GM/MS nº 5.632 de 25.10.2024\)](#)

d) IDHM alto: R\$ 7,30 (sete reais e trinta centavos) por habitante/ano; e [\(Redação dada pela PRT GM/MS nº 5.632 de 25.10.2024\)](#)

e) IDHM muito alto: R\$ 7,20 (sete reais e vinte centavos) por habitante/ano. [\(Redação dada pela PRT GM/MS nº 5.632 de 25.10.2024\)](#)

II - estados: R\$ 2,36 (dois reais e trinta e seis centavos) por habitante/ano, para financiar a aquisição dos medicamentos e insumos constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente no SUS, incluindo os insumos para os usuários insulino dependentes estabelecidos na Seção I do Capítulo X do Título V da Portaria de Consolidação nº 5, constantes no Anexo IV da RENAME vigente no SUS; e (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 3º, II)

III - municípios: R\$ 2,36 (dois reais e trinta e seis centavos) por habitante/ano, para financiar a aquisição dos medicamentos e insumos constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente no SUS, incluindo os insumos para os usuários insulino dependentes estabelecidos na Seção I do Capítulo X do Título V da Portaria de Consolidação nº 5, constantes no Anexo IV da RENAME vigente no SUS. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 3º, III)

§ 1º O Distrito Federal aplicará, no mínimo, o somatório dos valores definidos nos incisos II e III do "caput" para financiar a aquisição dos medicamentos e insumos constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente no SUS incluindo os insumos para os usuários insulino dependentes estabelecidos na Seção I do Capítulo X do Título V da Portaria de Consolidação nº 5, constantes no Anexo IV da RENAME vigente no SUS. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 3º, § 1º)

§ 2º Para fins de alocação dos recursos federais, estaduais e municipais utilizar-se-á a população estimada nos referidos entes federativos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para 1º de julho de 2019, enviada ao Tribunal de Contas da União. [\(Redação dada pela PRT GM/MS nº 3.193 de 09.12.2019\)](#)

(...)

§ 4º Para evitar a redução no custeio deste Componente, os Municípios que teriam diminuição na alocação dos recursos nos termos do IBGE 2019 terão os recursos federais, estaduais e municipais alocados de acordo com a população estimada de maior quantitativo populacional, nos termos do IBGE 2016, 2011 ou 2009. ([Redação dada pela PRT GM/MS nº 3.193 de 09.12.2019](#))

§ 5º Os recursos financeiros oriundos do orçamento do Ministério da Saúde para financiar a aquisição de medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica serão transferidos a cada um dos entes federativos beneficiários em parcelas mensais correspondentes a 1/12 (um doze avos) do valor total anual a eles devido. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 3º, § 5º)

§ 6º Os valores definidos nos termos dos incisos II e III do "caput" podem ser majorados conforme pactuações nas respectivas CIB, devendo ser pactuada, também, a periodicidade do repasse dos estados aos municípios. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 3º, § 6º)

§ 7º Os valores definidos nos termos do § 1º podem ser majorados pelo Distrito Federal para aplicação em seus limites territoriais. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 3º, § 7º)

3.6.2. Nos valores que cabem aos entes subnacionais, estão incluídos os insumos para os usuários insulino-dependentes. Os arts. 712 ao 714 da PRC GM/MS nº 5/2017 estabelecem o elenco de medicamentos e insumos para monitoramento da glicemia capilar dos portadores de diabetes mellitus, bem como os critérios de distribuição e prescrição desses itens. Vejamos:

Art. 712. Fica definido o elenco de medicamentos e insumos que devem ser disponibilizados na rede do Sistema Único de Saúde, destinados ao monitoramento da glicemia capilar dos portadores de diabetes mellitus, nos termos da Lei Federal nº 11.347, de 2006. (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 1º)

I - MEDICAMENTOS: (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 1º, I)

a) glibenclamida 5 mg comprimido; (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 1º, I, a)

b) cloridrato de metformina 500 mg e 850 mg comprimido; (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 1º, I, b)

c) glicazida 80 mg comprimido; (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 1º, I, c)

d) insulina humana NPH - suspensão injetável 100 UI/mL; e (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 1º, I, d)

e) insulina humana regular - suspensão injetável 100 UI/mL. (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 1º, I, e)

II - INSUMOS: (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 1º, II)

a) seringas com agulha acoplada para aplicação de insulina; (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 1º, II, a)

b) tiras reagentes de medida de glicemia capilar; e (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 1º, II, b)

c) lancetas para punção digital. (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 1º, II, c)

Art. 713. Os insumos do art. 712, II devem ser disponibilizados aos usuários do SUS, portadores de diabetes mellitus insulino-dependentes e que estejam cadastrados no cartão SUS e/ou no Programa de Hipertensão e Diabetes (Hiperdia). (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 2º)

§ 1º As tiras reagentes de medida de glicemia capilar serão fornecidas mediante a disponibilidade de aparelhos medidores (glicosímetros). (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 2º, § 1º)

§ 2º A prescrição para o automonitoramento será feita a critério da Equipe de Saúde responsável pelo acompanhamento do usuário portador de diabetes mellitus, observadas as normas estabelecidas no Anexo LXXXVII. (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 2º, § 2º)

§ 3º O fornecimento de seringas e agulhas para administração de insulina

deve seguir o protocolo estabelecido para o manejo e tratamento do diabetes mellitus contido no nº 16 da série "Cadernos da Atenção Básica - Ministério da Saúde, disponível em versões impressa e eletrônica no endereço <http://dab.saude.gov.br/portaldab/biblioteca.php>. (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 2º, § 3º)

Art. 714. Os usuários portadores de diabetes mellitus insulino-dependentes devem estar inscritos nos Programas de Educação para Diabéticos, promovidos pelas unidades de saúde do SUS, executados conforme descrito: (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 3º)

I - a participação de portadores de diabetes mellitus pressupõe vínculo com a unidade de saúde do SUS responsável pela oferta do Programa de Educação, que deve estar inserido no processo terapêutico individual e coletivo, incluindo acompanhamento clínico e seguimento terapêutico, formalizados por meio dos devidos registros em prontuário; (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 3º, I)

II - as ações programáticas abordarão componentes do cuidado clínico, incluindo a promoção da saúde, o gerenciamento do cuidado e as atualizações técnicas relativas a diabetes mellitus; (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 3º, II)

III - as ações devem ter como objetivos o desenvolvimento da autonomia para o autocuidado, a construção de habilidades e o desenvolvimento de atitudes que conduzam à contínua melhoria do controle sobre a doença, objetivando o progressivo aumento da qualidade de vida e a redução das complicações do diabetes mellitus. (Origem: PRT MS/GM 2583/2007, Art. 3º, III)

3.7. Ademais, as Secretarias de Saúde do Distrito Federal e dos municípios podem utilizar até 15% dos recursos para adequação de espaços físicos das farmácias do SUS, aquisição de equipamentos e mobiliário, e atividades de educação continuada. No entanto, é vedada a utilização de recursos federais para essa finalidade. Outras aplicações desses recursos requerem aprovação e pactuação nas CIBs ou no Colegiado de Gestão da Secretaria Estadual de Saúde do Distrito Federal. *In verbis*:

Art. 538. As Secretarias de Saúde do Distrito Federal e dos municípios poderão, anualmente, utilizar um percentual de até 15% (quinze por cento) da soma dos valores dos recursos financeiros, definidos nos termos dos incisos II, III e § 1º do art. 537, para atividades destinadas à adequação de espaço físico das farmácias do SUS no Distrito Federal e nos municípios, à aquisição de equipamentos e mobiliário destinados ao suporte das ações de Assistência Farmacêutica e à realização de atividades vinculadas à educação continuada voltada à qualificação dos recursos humanos da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica à Saúde, obedecida a Lei nº 4.320, de 17 de março de 1964, e as leis orçamentárias vigentes, sendo vedada a utilização dos recursos federais para esta finalidade. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 4º)

§ 1º A aplicação dos recursos financeiros de que trata o "caput" em outras atividades da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica à Saúde, diversas das previstas nas normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, fica condicionada à aprovação e pactuação nas respectivas CIB ou no Colegiado de Gestão da Secretaria Estadual de Saúde do Distrito Federal (CGSES/DF). (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 4º, § 1º)

§ 2º As secretarias estaduais de saúde poderão participar dos processos de aquisição de equipamentos e mobiliário destinados ao suporte das ações de Assistência Farmacêutica e à realização de atividades vinculadas à educação continuada voltada à qualificação dos recursos humanos na Atenção Básica à Saúde de que trata o § 1º, conforme pactuação nas respectivas CIB, nos termos da legislação vigente. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 4º, § 2º)

3.7.1. A execução das ações e serviços de saúde no âmbito do Cbaf é descentralizada, sendo responsabilidade executiva dos estados, do Distrito Federal e dos municípios a programação, aquisição e dispensação, nos seguintes termos dos

arts. 38 ao 41 da PRC GM/MS n. 2/2017:

Art. 38. A execução das ações e serviços de saúde no âmbito do Componente Básico da Assistência Farmacêutica é descentralizada, sendo de responsabilidade dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 8º)

Art. 39. Os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB, incluindo-se: (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 9º)

I - plantas medicinais, drogas vegetais e derivados vegetais para manipulação das preparações dos fitoterápicos da RENAME em Farmácias Vivas e farmácias de manipulação do SUS; (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 9º, I)

II - matrizes homeopáticas e tinturas-mães conforme Farmacopeia Homeopática Brasileira, 3ª edição, para as preparações homeopáticas em farmácias de manipulação do SUS; e (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 9º, II)

III - a aquisição dos medicamentos sulfato ferroso e ácido fólico do Programa Nacional de Suplementação de Ferro. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 9º, III)

Art. 40. Os Estados, o Distrito Federal e os Municípios disponibilizarão, de forma contínua, os medicamentos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica indicados nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para garantir as linhas de cuidado das doenças contempladas no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 10)

Art. 41. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, as Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios podem pactuar nas respectivas CIB a aquisição, de forma centralizada, dos medicamentos e insumos pelo gestor estadual de saúde, na forma de Atas Estaduais de Registro de Preços ou por consórcios de saúde. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 11)

§ 1º Na hipótese de utilização de Atas Estaduais de Registro de Preços, o edital elaborado para o processo licitatório disporá sobre a possibilidade de sua utilização pelos Municípios. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 11, § 1º)

§ 2º Nos procedimentos de aquisição, as Secretarias de Saúde seguirão a legislação pertinente às licitações públicas no sentido de obter a proposta mais vantajosa para a Administração Pública. (Origem: PRT MS/GM 1555/2013, Art. 11, § 2º)

3.7.2. No âmbito do Cbaf, também são adotados procedimentos para a execução do processo de aquisição de kits de medicamentos e insumos estratégicos para a assistência farmacêutica às unidades da Federação atingidas por desastres^[3]. O kit é composto por 32 medicamentos e 16 insumos estratégicos^[4] para o atendimento de até 500 pessoas desabrigadas e desalojadas por um período de três meses, cujo envio ocorre após solicitação de apoio encaminhada pela Secretaria Municipal de Saúde - SMS interessada à respectiva Secretaria Estadual de Saúde - SES, devidamente instruída com relatório de avaliação dos danos e das necessidades identificadas em razão do desastre natural. Havendo a impossibilidade de apoio integral por parte da SES, ela encaminha solicitação de apoio adicional à Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente - SVSA, com as devidas justificativas.

3.7.3. Outrossim, o Programa Farmácia Popular do Brasil - PFPB, por meio de parceria com farmácias da rede privada, complementa a disponibilização de medicamentos utilizados na Atenção Primária à Saúde. Dessa forma, além das

Unidades Básicas de Saúde - UBSs ou farmácias municipais, o cidadão pode obter medicamentos nas farmácias credenciadas ao Programa^[5].

3.7.4. Contemplando 12 indicações, o PFPB disponibiliza gratuitamente contraceptivos, absorventes higiênicos e medicamentos para tratamento de hipertensão arterial, diabetes mellitus, asma, osteoporose, dislipidemia, rinite, doença de Parkinson, glaucoma, diabetes mellitus associada a doença cardiovascular e fralda geriátrica.

3.7.5. Os medicamentos adquiridos pelos estabelecimentos são comercializados livremente, independentemente de vinculação ao Programa. O MS não intervém na gestão de disponibilidade dos itens nas farmácias credenciadas, tampouco realiza a compra desses itens. Conforme disposto no artigo 6º, § 2º, do Anexo LXXVII da Portaria GM/MS nº 5/2017, "os estabelecimentos credenciados têm autonomia no controle de estoque e critérios na comercialização dos medicamentos dentro do seu estabelecimento". Dessa forma, as farmácias credenciadas ao PFPB possuem autonomia para definir quais produtos manter em estoque, considerando a demanda local, as negociações com seus fornecedores e a disponibilidade dos itens no mercado privado.

3.8. O Ceaf é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) publicados pelo MS.

3.8.1. Os PCDTs "são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Devem baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas" (fonte: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt>).

3.8.2. A oferta ao SUS de medicamentos que fazem parte das linhas de cuidado para as doenças contempladas no Ceaf está organizada em três grupos, com características, responsabilidades e formas de organização distintas:

I - Grupo 1: medicamentos sob responsabilidade de financiamento pelo MS, sendo dividido em:

a) Grupo 1A: medicamentos com aquisição centralizada pelo MS e fornecidos às Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal, sendo delas a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do Ceaf; e

b) Grupo 1B: medicamentos financiados pelo MS mediante transferência de recursos financeiros para aquisição pelas Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal sendo delas a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do Ceaf;

II - Grupo 2: medicamentos sob responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal pelo financiamento, aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação para tratamento das doenças contempladas no âmbito do Ceaf; e

III - Grupo 3: medicamentos sob responsabilidade das Secretarias de Saúde do Distrito Federal e dos Municípios para aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação e que está estabelecida em ato normativo específico que regulamenta o Cbaf.

3.8.3. O financiamento para aquisição dos medicamentos do Ceaf está diretamente relacionado ao grupo em que se encontram alocados. Os medicamentos do Grupo 3 são financiados conforme regras do Cbaf, já mencionadas. Os medicamentos pertencentes ao Grupo 2 são financiados integralmente pelas Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal. Os medicamentos pertencentes ao Grupo 1 são financiados pelo MS, sendo que, para o Grupo 1A, na forma de aquisição centralizada, e para o Grupo 1B, na forma de transferência de recursos financeiros.

3.8.4. Os valores dos medicamentos pertencentes ao Grupo 1B são calculados conforme dispositivos a seguir:

Art. 541. Os valores dos medicamentos pertencentes ao Grupo 1B são calculados considerando o PMVG, conforme o disposto no art. 99 do Anexo XXVIII da Portaria de Consolidação n. 2, e terão validade a partir da vigência da Portaria n. 1554/GM/MS, de 30 de julho de 2013. (Origem: PRT MS/GM 1554/2013, Art. 67)

§ 1º Para os medicamentos que não estão sujeitos ao Coeficiente de Adequação de Preço (CAP), o PMVG será considerado como o Preço de Fábrica definido pela CMED. (Origem: PRT MS/GM 1554/2013, Art. 67, § 1º)

§ 2º Caso o valor praticado no mercado seja inferior ao estabelecido pelo PMVG, o financiamento será calculado com base na média ponderada dos valores praticados, definidos pelos valores atualizados do Banco de Preços em Saúde ou por meio da solicitação de preço aos Estados e ao Distrito Federal. (Origem: PRT MS/GM 1554/2013, Art. 67, § 2º)

Art. 542. Os valores dos medicamentos constantes da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS serão atualizados anualmente conforme definições de preço da CMED e preços praticados pelos Estados e Distrito Federal. (Origem: PRT MS/GM 1554/2013, Art. 68)

Parágrafo Único. A periodicidade da revisão dos valores poderá ser alterada conforme interesse da Administração Pública, observando-se a pactuação na CIT. (Origem: PRT MS/GM 1554/2013, Art. 68, Parágrafo Único)

3.8.5. Em se tratando de transferência de recursos para financiamento do Grupo 1B, o MS publica, trimestralmente, portaria com os valores a serem transferidos mensalmente às Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal. Os recursos financeiros do MS aplicados no financiamento do Grupo 1B têm como base a emissão e a aprovação das Autorizações de Procedimento Ambulatorial - APACs emitidas pelas Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal, vinculadas à efetiva dispensação do medicamento e de acordo com os critérios técnicos definidos nas regras aplicáveis ao Ceaf, dispostas na PRC n. 2/2017, Anexo XXVIII.

3.9. O Cesaf destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. A oferta ao SUS ocorre apenas de forma centralizada (financiamento e aquisição pelo MS), com distribuição aos estados e ao Distrito Federal, cabendo a estes a distribuição aos seus municípios.

3.10. O elenco de medicamentos e insumos disponíveis de acordo com os componentes da assistência farmacêutica consta da Relação Nacional de

Medicamentos Essenciais - Rename^[6], a qual compreende a seleção e a padronização de medicamentos indicados para atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS.

3.11. Os estados, o Distrito Federal e os municípios podem adotar relações específicas e complementares de medicamentos^[7], em consonância com a Rename, de acordo com o perfil epidemiológico do estado^[8] e as necessidades decorrentes do perfil nosológico da população^[9], respeitadas as responsabilidades dos entes pelo financiamento de medicamentos, de acordo com o pactuado nas Comissões Intergestores.

3.12. Feita essa delimitação, apresentam-se as seguintes informações.

4. ITEM "1. EXISTE LEVANTAMENTO ATUALIZADO DO NÚMERO DE PESSOAS ACOMETIDAS PELO DIABETES TIPO 1 NO BRASIL? EM CASO POSITIVO, INFORMAR OS DADOS POR REGIÕES E ESTADOS."

4.1. As ações relacionadas à promoção da saúde e à prevenção das doenças crônicas são afetas às competências do Departamento de Prevenção e Promoção da Saúde - DEPROS, o qual deve ser instado a se manifestar.

5. ITEM "2. QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS NECESSIDADES IDENTIFICADAS PELO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA O ATENDIMENTO DAS PESSOAS PORTADORAS DE DIABETES TIPO 1?"

5.1. As ações relacionadas à promoção da saúde e à prevenção das doenças crônicas são afetas às competências do Departamento de Prevenção e Promoção da Saúde - DEPROS, o qual deve ser instado a se manifestar.

6. ITEM "3. QUAIS PROGRAMAS OU POLÍTICAS PÚBLICAS O MINISTÉRIO DA SAÚDE POSSUI EM APOIO AOS PORTADORES DE DIABETES TIPO 1? FORNECER DETALHES SOBRE O FUNCIONAMENTO E ALCANCE DESSAS INICIATIVAS."

6.1. Conforme detalhado na delimitação de competência, o Ceaf disponibiliza insulina análoga de ação rápida 100 UI/mL e insulina análoga de ação prolongada 100 UI/mL, conforme o PCDT de diabetes mellitus tipo 1. Além disso, por meio do Cbaf, são fornecidas as insulinas humanas NPH 100 UI/mL e regular 100 UI/mL, bem como seringas, tiras reagentes e lancetas. O PFPB complementa a disponibilização de medicamentos utilizados na Atenção Primária à Saúde e, por meio da rede privada de drogarias, viabiliza o acesso às insulinas humanas NPH 100 UI/mL e regular 100 UI/mL.

7. ITEM "4. QUAIS SÃO OS CUSTOS ANUAIS ENVOLVIDOS COM OS PROGRAMAS E A DISTRIBUIÇÃO DE INSUMOS NECESSÁRIOS PARA O MANEJO DO DIABETES TIPO 1?"

7.1. No ano de 2024, o montante aproximado de R\$ 800 milhões foi destinado à aquisição de insulina humana NPH e regular, na concentração de 100 UI/mL, por meio do Cbaf. O Programa Farmácia Popular do Brasil (PFPB) investiu R\$ 100.002.395,06 na aquisição dos mesmos tipos de insulina. O Ceaf aplicou R\$ 74.384.488,25 na aquisição de insulina análoga de ação rápida e insulina análoga de ação prolongada, ambas na concentração 100 UI/mL. Registra-se que as insulinas humanas NPH e regular, na concentração de 100 UI/mL, são utilizadas tanto por portadores de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) quanto por portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o que impede a discriminação do custo específico para cada tipo de diabetes.

8. "5. EXISTEM MEDIDAS PREVISTAS PARA A AMPLIAÇÃO DO ACESSO A TECNOLOGIAS, MEDICAMENTOS E DISPOSITIVOS PARA OS

PORTADORES DE DM1? EM CASO POSITIVO, DETALHAR."

8.1. O questionamento acerca da ampliação do acesso a tecnologias, medicamentos e dispositivos para os portadores de DM1 está relacionado às competências do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias - DGITS, o qual já se manifestou por meio da Nota Técnica nº 112/2025-CITEC/DGITS/SECTICS/MS (0046087966).

9. CONCLUSÃO

9.1. Ante o exposto, no que compete ao DAF/SECTICS, entende-se como prestadas as informações sobre pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no Brasil, solicitadas por meio do RIC n. 62/2025 (0045901742), do Gabinete do Deputado Messias Donato.

Sem mais, colocamo-nos à disposição para os esclarecimentos que se fizerem necessários.

MARCO AURÉLIO PEREIRA
Diretor

[1] Art. 14-B da Lei n. 8.080/1990.

[2] Art. 14-B, § 2º, da Lei n. 8.080/1990.

[3] Seção II do Capítulo IV do Título II da PRC GM/MS n. 1/2017.

[4] Anexos XXI e XXII da PRC GM/MS n. 1/2017.

[5] Regulamentado no Anexo LXXVII da PRC GM/MS nº 5/2017.

[6] A Rename está disponível para consulta em <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>.

[7] Art. 27 do Decreto n. 7.508/2011.

[8] Item 5.3, letra I, do Anexo 1 do Anexo XXVII da Portaria de Consolidação GM/MS n. 02/2017.

[9] Item 5.4, letra h, do Anexo 1 do Anexo XXVII da Portaria de Consolidação GM/MS n. 02/2017.

[10] https://www.novonordisk.com.br/content/dam/nncorp/br/pt/pdfs/pdfs-comunicados/Novolin_Dezembro_2024_v2.pdf

[11] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2024/ata-da-135a-reuniao-da-conitec-comite-de-medicamentos

[12] Relatório de recomendação 948 (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-948-insulinas-acao-prolongada>)

[13] Relatório de recomendação 949 (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/relatorio-de-recomendacao-949-insulinas-acao-rapida/view>).



Documento assinado eletronicamente por **Marco Aurelio Pereira, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 26/02/2025, às 18:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0046358610** e o código CRC **EB4E2DD5**.



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da
Saúde
Gabinete
Coordenação de Gestão Técnica e Administrativa

DESPACHO

SECTICS/COGAD/SECTICS/GAB/SECTICS/MS

Brasília, 27 de fevereiro de 2025.

URGENTE

Referência Sei: 0046087966 e 0046358610.

Proveniência: Deputado Federal Messias Donato.

Assunto: Requerimento de Informação nº 62/2025, o qual requisita informações sobre pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no Brasil.

1. Ciente e de acordo com o teor das Notas Técnicas nº 112/2025-CITEC/DGITS/SECTICS/MS (0046087966) e nº 15/2025-DAF/SECTICS/MS (0046358610), elaboradas no âmbito de áreas técnicas desta Secretaria, que tratam de manifestação acerca do Requerimento de Informação nº 62/2025, o qual requisita informações sobre pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1) no Brasil.
2. Sugere-se o encaminhamento da demanda à Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), com vistas ao Departamento de Prevenção e Promoção da Saúde (DEPROS), para manifestação no âmbito de sua competência.
3. Restitua-se à Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares (ASPAR), para conhecimento e providências pertinentes.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da
Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Augusto Graboys Gadelha, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde**, em 28/02/2025, às 14:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0046369506** e o código CRC **E995354D**.

Autuado: ROCK WORLD S.A
CNPJ: 13.212.200/0001-50
Processo nº: 25069.012039/2019-24 - AIS: 001/2019
Expediente: 0017891/19-8
Penalidade de multa no valor de R\$ 100.000,00 (cem mil reais).

Autuado: VALDECY RAMALHO DOS SANTOS
CPF: 006.939.146-70
Processo nº: 25069.056252/2019-48 - AIS: 035/2019
Expediente: 0086499/19-4
Penalidade de multa no valor de R\$ 2.000,00 (dois mil reais).

STEFANIA SCHIMANESKI PIRAS

SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 17, DE 12 DE NOVEMBRO DE 2019

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições,

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

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

Considerando os registros de deliberação nº 429/2019 e nº 479/2019 e os relatórios de recomendação nº 440 - Março de 2019 e nº 489 - Outubro de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e

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

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Diabetes Mellito Tipo 1.

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

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

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas na Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

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

Art. 5º Fica revogada a Portaria Conjunta nº 8/SAS/SCTIE/MS, de 15 de março de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 52, de 16 de março de 2018, seção 1, página 99.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA

Controladoria-Geral da União

GABINETE DO MINISTRO

PORTARIA Nº 3.553, DE 12 DE NOVEMBRO DE 2019

Aprova o Regimento Interno e o Quadro Demonstrativo de Cargos em Comissão e das Funções de Confiança da Controladoria-Geral da União - CGU e dá outras providências.

O MINISTRO DE ESTADO DA CONTROLADORIA-GERAL DA UNIÃO, no uso das atribuições que lhe conferem o inciso II do parágrafo único do art. 87 da Constituição e o art. 52 da Lei nº 13.844, de 18 de junho de 2019, e em cumprimento ao disposto no art. 7º do Decreto nº 9.681, de 3 de janeiro de 2019, resolve:

Art. 1º Ficam aprovados o Regimento Interno da Controladoria-Geral da União - CGU e o Quadro Demonstrativo de Cargos em Comissão e das Funções de Confiança da CGU, nos termos dos Anexos I e II desta Portaria.

Art. 2º Nos termos do disposto no art. 17 do Decreto nº 9.739, de 28 de março de 2019, fica alocada uma Função Comissionada do Poder Executivo - FCPE 101.2 da Coordenação-Geral de Auditoria de Estatais dos Setores Financeiro e de Desenvolvimento - CGFIN para a Coordenação-Geral de Auditoria de Estatais dos Setores de Energia e Petróleo - CGEP, ambas unidades administrativas integrantes da Diretoria de Auditoria de Estatais - DAE da Secretaria Federal de Controle Interno - SFC.

Art. 3º Fica revogada a Portaria CGU nº 677, de 11 de março de 2017.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor sete dias após a data de sua publicação.

WAGNER DE CAMPOS ROSÁRIO

ANEXO I

REGIMENTO INTERNO
DA CONTROLADORIA-GERAL DA UNIÃO - CGU
CAPÍTULO I
DA NATUREZA E COMPETÊNCIA

Art. 1º A Controladoria-Geral da União - CGU, órgão central do Sistema de Controle Interno, do Sistema de Correição e do Sistema de Ouvidoria do Poder Executivo Federal, tem como área de competência os seguintes assuntos:

I - adoção das providências necessárias à defesa do patrimônio público, ao controle interno, à auditoria pública, à prevenção e ao combate à corrupção, às atividades de ouvidoria e ao incremento da transparência e da integridade da gestão no âmbito do Poder Executivo federal;

II - decisão preliminar acerca de representações ou denúncias fundamentadas que receber, com indicação das providências cabíveis;

III - instauração de procedimentos e processos administrativos a seu cargo, constituindo comissões, e requisição de instauração daqueles injustificadamente retardados pela autoridade responsável;

IV - acompanhamento de procedimentos e processos administrativos em curso em órgãos ou entidades do Poder Executivo federal;

V - realização de inspeções e avocação de procedimentos e processos em curso no Poder Executivo federal, para o exame de sua regularidade e a proposição de providências ou a correção de falhas;

VI - efetivação ou promoção da declaração de nulidade de procedimento ou processo administrativo, em curso ou já julgado por qualquer autoridade do Poder Executivo federal, e, se for o caso, da apuração imediata e regular dos fatos envolvidos nos autos e na nulidade declarada;

VII - requisição de procedimentos e de processos administrativos julgados há menos de cinco anos ou já arquivados, contados da data do julgamento ou do arquivamento, no âmbito do Poder Executivo federal, para reexaminá-los e, se necessário, proferir nova decisão;

VIII - requisição de dados, de informações e de documentos relativos a procedimentos e processos administrativos já arquivados por autoridade do Poder Executivo federal;

IX - requisição a órgãos ou entidades do Poder Executivo federal de informações e de documentos necessários a seus trabalhos ou atividades;

X - requisição a órgãos ou entidades do Poder Executivo federal de servidores ou de empregados públicos necessários à constituição de comissões, incluídas as que são objeto do disposto no inciso III, e de qualquer servidor ou empregado público indispensável à instrução do processo ou do procedimento;

XI - proposição de medidas legislativas ou administrativas e sugestão de ações necessárias a evitar a repetição de irregularidades constatadas;

XII - recebimento de manifestações de usuários de serviços públicos em geral e apuração do exercício negligente de cargo, emprego ou função no Poder Executivo federal, quando não houver disposição legal que atribua competências específicas a outros órgãos ou entidades;

XIII - supervisão técnica e orientação normativa, na condição de órgão central dos sistemas de controle interno, correição e ouvidoria dos órgãos da administração pública federal direta, das autarquias, das fundações públicas, das empresas públicas, das sociedades de economia mista e das demais entidades controladas direta ou indiretamente pela União; e

XIV - execução das atividades de controladoria no âmbito do Poder Executivo federal.

§ 1º À CGU, no exercício de suas competências, compete dar andamento às representações ou às denúncias fundamentadas que receber, relativas a lesão ou ameaça de lesão ao patrimônio público e velar por seu integral deslinde.

§ 2º A CGU, sempre que constatar omissão da autoridade competente, cumpre requisitar a instauração de sindicância, procedimentos e processos administrativos e avocar aqueles já em curso perante órgão ou entidade do Poder Executivo federal, com vistas à correção do andamento, inclusive por meio da aplicação da penalidade administrativa cabível.

§ 3º A CGU, na hipótese a que se refere o § 2º, compete instaurar sindicância ou processo administrativo ou, conforme o caso, representar à autoridade competente para apurar a omissão das autoridades responsáveis.

§ 4º A CGU encaminhará à Advocacia-Geral da União - AGU os casos que configurarem improbidade administrativa e aqueles que recomendarem a indisponibilidade de bens, o ressarcimento ao erário e outras providências a cargo da AGU e provocará, sempre que necessário, a atuação do Tribunal de Contas da União - TCU, da Secretaria Especial da Receita Federal do Brasil do Ministério da Economia, dos órgãos do Sistema de Controle Interno do Poder Executivo Federal e, quando houver indícios de responsabilidade penal, do Departamento de Polícia Federal do Ministério da Justiça e Segurança Pública e do Ministério Público, inclusive quanto a representações ou denúncias manifestamente caluniosas.

§ 5º Os procedimentos e os processos administrativos de instauração e avocação facultados à CGU incluem aqueles de que tratam o Título V da Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990, o Capítulo V da Lei nº 8.429, de 2 de junho de 1992, e o Capítulo IV da Lei nº 12.846, de 1º de agosto de 2013, e outros a serem desenvolvidos ou já em curso em órgão ou entidade do Poder Executivo federal, desde que relacionados à lesão ou à ameaça de lesão ao patrimônio público.

§ 6º Os titulares dos órgãos do Sistema de Controle Interno do Poder Executivo Federal identificarão o Ministro de Estado da CGU acerca de irregularidades que, registradas em seus relatórios, tratem de atos ou fatos atribuíveis a agentes do Poder Executivo federal e das quais haja resultado ou possa resultar prejuízo ao erário de valor superior ao limite fixado pelo TCU para efeito da tomada de contas especial elaborada de forma simplificada.

§ 7º Para fins do disposto no § 6º, os órgãos e as entidades do Poder Executivo federal ficam obrigados a atender, no prazo indicado, às requisições e solicitações do Ministro de Estado da CGU e a comunicar-lhe a instauração de sindicância ou processo administrativo e o seu resultado.

CAPÍTULO II

DA ESTRUTURA ORGANIZACIONAL

Art. 2º A CGU tem a seguinte estrutura organizacional:

I - órgãos de assistência direta e imediata ao Ministro de Estado da CGU:

- a) Gabinete - GM:
 - 1. Assessoria de Comunicação Social - ASCOM;
 - 2. Assessoria para Assuntos Parlamentares - ASPAR; e
 - 3. Comissão de Ética - CE;
- b) Assessoria Especial para Assuntos Internacionais - AINT;
- c) Secretaria-Executiva - SE:
 - 1. Gabinete da Secretaria-Executiva - Gab/SE;
 - 1.1. Coordenação-Geral de Elaboração de Atos Normativos - CENOR;
 - 2. Diretoria de Planejamento e Desenvolvimento Institucional - DIPLAD:
 - 2.1. Coordenação-Geral de Planejamento e Avaliação Institucional - COPAV;
 - 2.2. Coordenação-Geral de Integração e Desenvolvimento Institucional - CODIN;
- 3. Diretoria de Gestão Interna - DGI:
 - 3.1. Coordenação-Geral de Pessoas - COGEP;
 - 3.2. Coordenação-Geral de Licitações, Contratos e Documentação - CGLCD;
 - 3.3. Coordenação-Geral de Orçamento, Finanças e Contabilidade - CGCOF;
 - 3.4. Coordenação-Geral de Logística e Patrimônio - CGLPE; e
- 4. Diretoria de Tecnologia da Informação - DTI:
 - 4.1. Coordenação-Geral de Sistemas de Informação - CGSIS;
 - 4.2. Coordenação-Geral de Infraestrutura Tecnológica - CGTEC;
- d) Consultoria Jurídica - CONJUR:
 - 1. Coordenação-Geral de Matéria de Controle e Sanção - CGCS; e
 - 2. Coordenação-Geral de Matéria de Transparência e Administrativa - CGTA;

- II - órgãos específicos singulares:
 - a) Secretaria Federal de Controle Interno - SFC:
 - 1. Gabinete da Secretaria Federal de Controle Interno - Gab/SFC;
 - 1.1. Coordenação-Geral de Planejamento, Avaliação e Monitoramento - CGPLAM;
 - 1.2. Coordenação-Geral de Prospeção e Inovação - CGPRI;
 - 1.3. Coordenação-Geral de Métodos, Capacitação e Qualidade - CGMEQ;
 - 2. Diretoria de Auditoria de Políticas Econômicas e de Desenvolvimento - DE:
 - 2.1. Coordenação-Geral de Auditoria de Políticas Econômicas - CGPEC;
 - 2.2. Coordenação-Geral de Auditoria de Arrecadação e Comércio Exterior - CGACE;
 - 2.3. Coordenação-Geral de Auditoria das Áreas de Agricultura, Pecuária e Abastecimento - CGAGR;
 - 3. Diretoria de Auditoria de Políticas Sociais e de Segurança Pública - DS:
 - 3.1. Coordenação-Geral de Auditoria das Áreas de Educação Superior e Profissionalizante - CGESUP;
 - 3.2. Coordenação-Geral de Auditoria das Áreas de Educação Básica, Direitos Humanos e Desenvolvimento Social - CGEBC;
 - 3.3. Coordenação-Geral de Auditoria da Área de Saúde - CGSAU;
 - 3.4. Coordenação-Geral de Auditoria das Áreas de Justiça e Segurança Pública - CGSEG;
 - 4. Diretoria de Auditoria de Previdência e Benefícios - DPB;
 - 5. Diretoria de Auditoria de Políticas de Infraestrutura - DI;



DESCRIÇÃO – CID E10	PROCEDIMENTO	2024
E10 - Diabetes mellitus insulino-dependente	Hospitalar	55.898
E10 - Diabetes mellitus insulino-dependente	Ambulatorial	2.953.524

DESCRIÇÃO – CID E11	PROCEDIMENTO	2024
E11 - Diabetes mellitus não-insulino- dependente	Hospitalar	15.487
E11 - Diabetes mellitus não-insulino- dependente	Ambulatorial	39.493.098

DESCRIÇÃO – CID -E12	PROCEDIMENTO	2024
E12 - Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição	Hospitalar	1.029
E12 - Diabetes mellitus relacionado com a desnutrição	Ambulatorial	1.561

DESCRIÇÃO – CID-E13	PROCEDIMENTO	2024
E13 - Outros tipos especificados de diabetes mellitus	Hospitalar	7.591
E13 - Outros tipos especificados de diabetes mellitus	Ambulatorial	6.530

DESCRIÇÃO – CID- E14	PROCEDIMENTO	2024
E14 - Diabetes Mellitus não especificado	Hospitalar	57.084
E14 - Diabetes Mellitus não especificado	Ambulatorial	116.015



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS

PORTARIA SCTIE/MS Nº 54, DE 11 DE NOVEMBRO DE 2020

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
do Diabetes Mellito Tipo 2.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS
EM SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, resolve:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no
Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível
no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DIABETE MELITO TIPO 2

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Melito (DM) pode ser definido como um conjunto de alterações metabólicas caracterizada por níveis sustentadamente elevados de glicemia, decorrentes de deficiência na produção de insulina ou de sua ação, levando a complicações de longo prazo¹. Pessoas com diabetes apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), oculares, renais e neurológicas, resultando em altos custos médicos associados, redução na qualidade de vida e mortalidade².

O DM tipo 2 (DM2) representa de 90 a 95% dos casos e caracteriza-se como uma doença de etiologia multifatorial, associada à predisposição genética, idade avançada, excesso de peso, sedentarismo e hábitos alimentares não saudáveis. Pelo fato de o DM2 estar associado a maiores taxas de hospitalizações e de utilização dos serviços de saúde, elevada incidência de doenças cardiovasculares e doenças cerebrovasculares, além de outras complicações específicas da doença, pode-se prever a carga que isso representará nos próximos anos para os sistemas de saúde de todos os países, independentemente do seu desenvolvimento econômico; contudo, o impacto será maior nos países em desenvolvimento¹.

De acordo com a *International Diabete Federation* (IDF) a prevalência mundial de DM é de 8,8%, o que significa que há 415 milhões de pessoas vivendo com DM, e dessas, a metade, não sabe que tem a doença. A mesma organização coloca o Brasil no quinto lugar no *ranking* mundial de DM com mais de 16,8 milhões de pessoas vivendo com a doença, uma a cada 9 pessoas com DM e quase metade desconhecendo o diagnóstico³. Segundo a pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), a prevalência de DM passou de 5,5% para 8,9% em 10 anos^{4,5}. Na VIGITEL, o diagnóstico médico prévio de DM é reportado pelo paciente e, assim, acredita-se que a prevalência esteja subestimada. No Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), que usou diferentes métodos para diagnóstico de DM, a prevalência observada em adultos com idade acima de 35 anos foi de 19,7%, sendo que desses 50,4% não possuíam diagnóstico prévio da doença⁵. No Brasil, o DM, juntamente com câncer, DCV e doenças respiratórias, é responsável por 80% da mortalidade por doenças crônicas⁶. A alta prevalência da doença, o envelhecimento populacional, a urbanização rápida e o elevado número de indivíduos obesos no país fazem com que a doença se torne muito onerosa ao sistema público de saúde.

O tratamento do paciente com DM2 inclui educação e conscientização a respeito da doença, estímulo para uma alimentação saudável, prática de atividade física regular, orientação para metas de um controle adequado de pressão arterial, peso, lipídeos e glicêmico, por meio de modificações de estilo de vida associada à monoterapia ou combinação de agentes antidiabéticos orais ou injetáveis, respeitando o perfil individual de cada pessoa.

Atualmente, há várias opções terapêuticas disponíveis para promover a melhora do controle glicêmico, podendo ser combinadas em dezenas de diferentes associações. Sendo assim, a necessidade de se compreender quais são as melhores alternativas terapêuticas levou ao desenvolvimento dessa diretriz para o manejo da glicemia em pacientes com DM2 no sistema de saúde do Brasil.

2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde⁷, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (muito baixo, baixo, moderado e alto)^{8,9}.

A evidência disponível na literatura sobre o uso de agentes antidiabéticos em pacientes com DM2 foi sumarizada pela realização de metanálises em rede (PROSPERO: CRD42018085874), que possibilita a comparação simultânea de diversas intervenções. Foram realizadas metanálises em redes distintas para avaliar o uso de hipoglicemiantes como monoterapia e também como terapia de intensificação. Além disso, foi realizada revisão sistemática com metanálise para avaliar a segurança da reutilização de agulhas para a aplicação de insulina.

Os estudos selecionados foram sumarizados em tabelas de evidências na plataforma GRADEpro¹⁰. A partir disso, o grupo desenvolvedor do PCDT, composto por metodologistas e especialistas no tema, elaborou recomendações a favor ou contra cada intervenção. Uma descrição detalhada do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontram-se no APÊNDICE 4 deste documento (seção “Metodologia de Busca e Avaliação da Literatura”).

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

E11 - Diabetes melito não insulino-dependente

E11.2 - Diabetes melito não insulino-dependente com complicações renais

E11.3 - Diabetes melito não insulino-dependente-com complicações oftálmicas

E11.4 - Diabetes melito não insulino-dependente com complicações neurológicas

E11.5 - Diabetes melito não insulino-dependente com complicações circulatórias periféricas

E11.6 - Diabetes melito não insulino-dependente com outras complicações especificadas

E11.7 - Diabetes melito não insulino-dependente com complicações múltiplas

E11.8 - Diabetes melito não insulino-dependente com complicações não especificadas

E11.9 - Diabetes melito não insulino-dependente sem complicações

4. DIAGNÓSTICO E RASTREAMENTO DE DIABETE MELITO TIPO 2

O termo “tipo 2” é usado para designar um tipo de diabetes que tem como denominador comum uma relativa e progressiva deficiência de secreção de insulina associada a uma resistência à ação de insulina. Após o diagnóstico, o DM2 pode evoluir por muitos anos antes de requerer o uso de insulina para seu controle. Manifesta-se, em geral, em adultos com longa história de excesso de peso e com história familiar de DM2. No entanto, com a epidemia de obesidade atingindo crianças e adolescentes, observa-se um aumento na incidência de DM2 em jovens¹¹.

Os sintomas clássicos são poliúria, polidipsia, polifagia e perda ponderal (os quatro “Ps”) podem estar presentes em ambos os tipos de diabetes, porém são mais agudos e mais intensos no diabetes melito tipo 1 (DM1). O DM2 costuma ter evolução insidiosa, podendo permanecer assintomático por vários anos. Ao diagnóstico o paciente pode apresentar complicações como: retinopatia, neuropatia, doença renal, e doenças macrovasculares (doença ateromatosa cardiovascular (DACV), doença ateromatosa cardiovascular coronariana, cerebral e periférica (DAP)). Outras manifestações graves podem ocorrer como úlceras nos pés, amputações, insuficiência renal, Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e Acidente Vascular Cerebral (AVC). A **TABELA 1** resume os sinais e sintomas clínicos que levantam a suspeita do diabetes melito.

Tabela 1. Sinais e sintomas clínicos que levantam a suspeita de DM

Sinais e sintomas clássicos (mais comum em DM1 ou DM descompensada):
• poliúria; • polidipsia; • perda ponderal; • polifagia.
Sintomas menos específicos:
• fadiga, fraqueza e letargia; • visão turva (ou melhora temporária da visão para perto); • prurido vulvar ou cutâneo, balanopostite.
Complicações crônicas/doenças intercorrentes:
• doença renal crônica (albuminúria, perda de função renal e evolução para insuficiência renal terminal); • neuropatia (parestesias e/ou dor nos membros inferiores, formigamento, câimbras); • retinopatia; • catarata; • doença aterosclerótica (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, doença vascular periférica); • infecções de repetição.

Fonte: Adaptado de Duncan, B.B. et al., 2013¹².

Os indivíduos com maior risco de desenvolvimento de DM2 são os que apresentam obesidade (sobretudo abdominal), histórico familiar em parentes de primeiro grau, dislipidemia, mulheres com diabetes gestacional prévio, hipertensão arterial, idade acima de 45 anos e outras condições clínicas associadas à resistência à insulina (por exemplo: acantose nigricans, síndrome de ovários policísticos, hepatite C, periodontite, uso de diuréticos tiazídicos, corticoides e antipsicóticos)¹³. Ainda nesse grupo estão os indivíduos com pré-diabete, definidos como: Glicemia de Jejum Alterada (GJA), Tolerância Diminuída à Glicose (TDG) e/ou níveis de hemoglobina glicada entre 5,7 e 6,4% e especialmente aqueles com as diferentes condições combinadas. A GJA é diagnosticada pela glicemia após 8 horas de jejum. A TDG somente pode ser identificada por meio da realização do Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG).

O diagnóstico de pré-diabete e de DM baseia-se na detecção da hiperglicemia. Existem quatro critérios que podem ser utilizados no diagnóstico do DM: glicemia de jejum, glicemia casual, teste oral de tolerância à glicose com sobrecarga de 75g em duas horas (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c) (**TABELA 2**). Diante de glicemia de jejum maior ou igual ($\geq$) a 126 mg/dL em duas ocasiões, com curto intervalo de tempo (por exemplo, uma a duas semanas), estabelece-se o diagnóstico de DM. Se houver sintomas característicos de DM (4 “P”) e uma glicose casual $\geq$ 200 mg/dL já se caracteriza DM. Em pessoas com valores entre 100 e 125 mg/dL, caracteriza-se “glicemia de jejum alterada” (GJA ou IFG, *impaired fasting glucose*), requerendo avaliação por

TOTG, principalmente se houver dois ou mais fatores de risco presentes. A glicemia de duas horas pós-sobrecarga ≥ 200 mg/dL é indicativa de DM, e entre 140 e 200 mg/dL, de “tolerância à glicose diminuída” (TGD ou IGT, *impaired glucose tolerance*).

Tabela 2. Critérios para diagnósticos de normoglicemia, pré-diabete e DM

Exame			Normal	Pré-diabete	Diabete melito*
Glicemia plasmática em jejum*		em	<100	≥ 100 e < 126	≥ 126 mg/dL
Glicemia em qualquer horário		em qualquer	<200	-	≥ 200 mg/dL com sintomas de hiperglicemia*
Glicemia após 2 h de sobrecarga oral de 75 g de glicose		após 2 h de sobrecarga oral de 75 g de glicose	< 140	≥ 140 e < 200	≥ 200 mg/dL
Hemoglobina glicada			< 5,7%	$\geq 5,7$ e < 6,5	$\geq 6,5\%$

*Positividade de qualquer dos parâmetros confirma diagnóstico de DM. Na ausência de hiperglicemia inequívoca, é necessário confirmar o diagnóstico pela repetição de testes. Fonte: adaptado de American Diabetes Association, 2019-2020^{13,14}

Fonte: Elaboração própria.

O rastreamento em indivíduos assintomáticos está indicado em todos os adultos a partir dos 45 anos ou naqueles com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25$ kg/m²) e mais um fator de risco para DM2, conforme apresentado na **TABELA 3**. Se os exames estiverem normais, deve-se repetir o rastreamento a cada 3 anos. A **Figura 1** sugere um fluxograma de rastreamento e diagnóstico para o DM2.

Tabela 3. Critérios para o rastreamento de DM2 em indivíduos assintomáticos

1. O rastreamento deve ser realizado em todos os indivíduos com sobrepeso ($\text{IMC} \geq 25$ kg/m ² *) e com fatores de risco adicionais:
• Sedentarismo;
• Familiar em primeiro grau com DM;
• Mulheres com gestação prévia com feto com ≥ 4 kg ou com diagnóstico de DM gestacional;
• Hipertensão arterial sistêmica ($\geq 140/90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo);
• Colesterol HDL ≤ 35 mg/dL e/ou triglicerídeos ≥ 250 mg/dL
• Mulheres com síndrome dos ovários policísticos;
• Outras condições clínicas associadas a resistência insulínica (ex.: obesidade III, acantose nigricante);
• História de doença cardiovascular.
2. Na ausência dos critérios acima, o rastreamento do DM2 deve ser iniciado a partir dos 45 anos.

3. Se os resultados forem normais, o rastreamento deve ser repetido a cada 3 anos, considerando maior frequência dependendo dos fatores de risco iniciais.

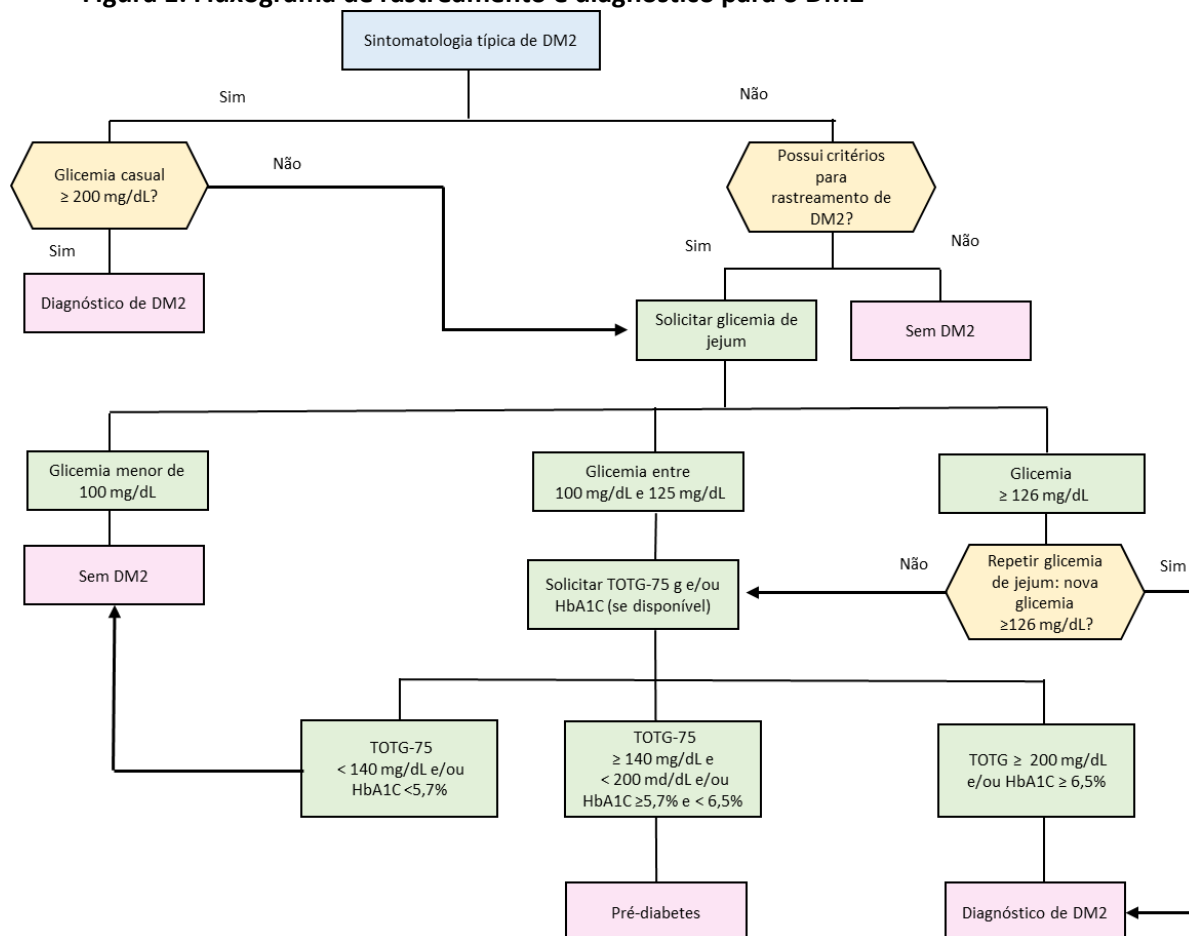
4. Em pacientes com pré-diabete (HbA1c entre 5,7% e 6,5%, TDG ou GJA em exame prévio) os exames devem ser repetidos anualmente.

DM: diabetes melito; GJA: glicemia de jejum alterada; HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; TDG: tolerância diminuída à glicose.

* O IMC de risco pode ser menor em alguns grupos étnicos. Fonte: adaptado de Souza et al., 2012¹⁵.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 1. Fluxograma de rastreamento e diagnóstico para o DM2



Fonte: adaptado do Caderno de Atenção Básica, 2013¹⁶.

5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

5.1. Critérios de inclusão

Serão incluídos, neste PCDT, pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de DM2, com ou sem complicações microvasculares ou macrovasculares.

5.2. Critérios de exclusão

Serão excluídos desse protocolo:

- pacientes com DM2 em cetoacidose diabética ou coma hiperosmolar;
- diagnóstico de DM1;
- pré-diabete ;
- DM gestacional; e
- contraindicações absolutas a algum dos tratamentos farmacológicos propostos (conforme “Item 8. Fármacos e esquema de administração”, seção contraindicações para cada medicamento usado para tratamento da DM2).

6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

6.1. Tratamento não farmacológico

Pessoas com alterações no metabolismo da glicose (glicemia de jejum entre 100 mg/dL e 125 mg/dL, e duas horas pós-sobrecarga de 140 mg/dL a 199 mg/dL e HbA1c entre 5,7% e 6,4%) e definidas como apresentando pré-diabete , deverão ser orientadas para prevenção do DM, o que inclui orientações sobre alimentação saudável e hábitos ativos de vida, bem como reavaliação anual com glicemia de jejum. Todos os pacientes com DM2 deverão receber orientações para melhorar hábitos de vida como reorganização dos hábitos alimentares, cessação do tabagismo, redução da ingestão de bebidas alcoólicas, redução de peso, incentivo à atividade física e redução de estresse.

O paciente deve ser instruído em relação à alimentação saudável e deve receber orientações dietéticas específicas para o DM de um nutricionista, quando possível. Entre as orientações nutricionais específicas, destacamos incentivar o consumo de alimentos ricos em fibras a partir de vegetais, frutas, grãos e cereais integrais, legumes e adequar a quantidade do consumo de alimentos fonte de carboidratos como pães, bolos, biscoitos, arroz, macarrão, angu, mandioca, cará, batata e farináceos. Alimentos ricos em gorduras saturadas (por exemplo: carnes gordurosas, manteiga, óleo de dendê, leites e derivados integrais, bacon, torresmo e embutidos) e gorduras trans (por exemplo: gordura vegetal hidrogenada, frituras, doces industrializados, fast-foods, biscoitos salgados e recheados) devem ser evitados ¹⁶.

Outras orientações importantes relacionadas à alimentação são contempladas na **TABELA 4**:

Tabela 4. Orientações gerais sobre alimentação para paciente com DM2

Fracionamento e preparo	Fracionamento: seis refeições, sendo três principais (ou maiores) e três lanches. O fracionamento deve ser prescrito de forma individualizada. Preparo: preferir alimentos grelhados, assados ou cozidos. Legumes podem ser feitos no vapor ou crus.
Açúcar e adoçante	<u>Alimentos diet, light ou zero</u> : não precisam ser utilizados de forma exclusiva, deve-se sempre respeitar as preferências e a condição econômica da família. <u>Adoçantes</u> : acessulfame K, aspartame, sacarina sódica, sucralose, xilitol e esteviosídeo são considerados adoçantes seguros para a população em geral, se utilizados de acordo com as quantidades de ingestão diária aceitável (IDA).
Fibras alimentares	As fibras melhoram a função intestinal, reduzem o risco de doenças cardiovasculares e auxiliam na manutenção de níveis adequados de glicemia. As principais fontes alimentares de fibras são frutas, verduras, legumes, feijão, lentilha, farinhas integrais, farelo de aveia, e cereais integrais como arroz integral e aveia.
Vitaminas e minerais	A alimentação deve ser variada. Diversificar as cores de frutas e vegetais, pois cada cor corresponde a um perfil nutricional específico. Consumir 2 a 4 porções de frutas (ao menos 1 cítrica) e 3 a 5 porções de hortaliças cruas e cozidas por dia. Não há evidência que suporte o uso de suplementação de vitaminas e minerais caso não exista uma deficiência estabelecida.

Fonte: adaptado de Linha de Cuidado à Pessoa com diabetes melito SES/SC, 2018¹⁷.

Dietas radicais, quando adotadas, devem ser aplicadas com cautela. Elas devem ser prescritas em casos específicos e por profissionais experientes, pois perdas súbitas e intensas de peso podem causar grande perda de massa magra e desequilíbrio nutricional. Elas não fornecem os

nutrientes de forma balanceada, requerendo suplementação específica e são mais facilmente abandonadas.

Adultos com diagnóstico de DM devem ser aconselhados a realizarem pelo menos 150 minutos de exercício aeróbico distribuídos em 3 a 5 dias por semana, preferencialmente orientado por um profissional capacitado¹⁸. Exercícios resistidos também são aconselhados e devem envolver a maior parte de grupos musculares possíveis, visando à melhora da circulação geral e periférica, e ações da insulina, assim como alongamento e exercícios de equilíbrio para aqueles mais idosos¹⁶. A prática de yoga, assim como algumas Práticas Integrativas Complementares (PICs), também tem demonstrado melhora nos resultados em fatores como perda de peso. Dessa forma, sempre que disponíveis nos serviços de saúde, as PICs devem compor o rol de ações e intervenções voltadas ao cuidado de indivíduos, complementando o tratamento da equipe multiprofissional. Independentemente da modalidade, o exercício deve ser gradual, logo, o tempo e a intensidade do esforço devem ser aumentados progressivamente¹⁹. Quando disponível, é indicada a participação em programas oferecidos pelo Ministério da Saúde que incentivam a prática de atividades físicas, como o Programa Academia da Saúde e o Núcleo Ampliado de Saúde da Família (NASF).

Alguns cuidados devem ser tomados durante a prática de exercícios físicos em pacientes com DM. Pacientes com retinopatia devem utilizar cargas mais baixas, evitar movimentos rápidos de cabeça, assim como aqueles que aumentam a pressão intra-abdominal, pelo risco de hemorragia vítrea ou descolamento de retina²⁰. Além disso, o exame sistemático dos pés deve ser realizado e o autoexame deve ser incentivado; calçados adequados devem ser utilizados para evitar lesões e úlceras em membros inferiores^{13,20}. Cuidados extras devem ser tomados com pacientes com DM2 que realizam exercício físico de rotina, pois podem ocorrer episódios de hipoglicemia devido à melhora dos níveis glicêmicos, sendo necessário o ajuste da dosagem da medicação e das refeições. Assim, os indivíduos devem ser orientados em relação aos sinais e sintomas de hipoglicemia durante e após o exercício (tontura, fraqueza, sudorese, tremor) e a carregar consigo uma fonte de glicose rápida para ser utilizada caso necessário (por exemplo: suco adoçado ou balas)²¹. Pacientes com comorbidades associadas como insuficiência cardíaca e cardiopatia isquêmica podem se beneficiar de avaliação com cardiologista e teste de esforço.

O tratamento não farmacológico do paciente com DM é por essência multiprofissional e pode ser provido por vários profissionais da área da saúde de forma complementar, incluindo enfermeiro, farmacêutico, nutricionista, médico, psicólogo, cirurgião dentista, assistente social, fisioterapeuta, profissional de educação física, entre outros^{1,21}.

6.2. Tratamento farmacológico

A modificação de hábitos de vida é fundamental nessa população, mas para um controle glicêmico adequado, geralmente faz-se necessário o uso de farmacoterapia. O tratamento farmacológico do DM2 iniciado precocemente está associado a melhores resultados no controle glicêmico e à diminuição das complicações em longo prazo²². Para a maioria dos pacientes, é indicado o início terapêutico com metformina e mudanças de hábitos de vida após diagnóstico de DM2. Entretanto, para alguns pacientes selecionados – com diagnóstico recente (inferior a 3 meses), pré-diabete e baixo risco de eventos cardiovasculares –, pode-se iniciar o tratamento somente com mudanças de hábitos de vida e reavaliação da resposta em 3 meses. Nesses casos, se não houver resposta adequada, deve-se iniciar metformina em monoterapia. O objetivo é evitar o atraso na introdução e na intensificação da terapia farmacológica (inércia terapêutica), pois é um fator determinante da evolução para complicações crônicas.

A escolha do medicamento geralmente segue a sequência apresentada no fluxograma (**Figura 1**), como o uso inicial de metformina em monoterapia, podendo associar outros hipoglicemiantes no caso de falha ao atingir os objetivos terapêuticos. O principal componente do acompanhamento do tratamento da hiperglicemia no DM2 é a dosagem de HbA1c, com o objetivo geral de atingir valores $\leq 7\%$. As metas terapêuticas podem ser menos rígidas (HbA1c 7,5% a 8,0%) de acordo com a idade/expectativa de vida e a presença de complicações e/ou comorbidades¹³. A adoção de metas mais agressivas é desencorajada na maioria dos pacientes, uma vez que se observou maior risco de mortalidade com alvos de HbA1C $< 6,5\%$ ²³.

Ao combinar mais de um fármaco, deve-se levar em conta que a efetividade comparativa da adição de um novo hipoglicemiante oral mostra uma redução de 0,5% a 1,5% de HbA1c para cada novo fármaco acrescentado. O tratamento farmacológico pode ser realizado utilizando as opções a seguir.

Metformina

Usualmente indicada como primeira opção terapêutica no tratamento de pacientes com DM2. Pertence à classe das biguanidas e, embora o seu exato mecanismo de ação para controle da hiperglicemia permaneça desconhecido, é capaz de reduzir a liberação hepática de glicose e aumentar sua captação nos tecidos periféricos, diminuindo, assim, a glicemia. Sugere-se iniciar o tratamento com doses baixas (500 mg ou 850 mg), em dose única, durante ou após as refeições

(café da manhã e/ou jantar), para prevenir sintomas gastrointestinais. Após 5 a 7 dias, caso não surjam efeitos adversos, a dose poderá ser aumentada para 500 mg ou 850 mg duas vezes ao dia, durante ou após as refeições (café da manhã e/ou jantar). Na presença de efeitos gastrointestinais, a dose poderá ser diminuída e, em outro momento, uma nova tentativa de aumentá-la poderá ser feita. A dose máxima terapêutica é de 850 mg no café, almoço e janta, totalizando 2,55 gramas por dia (dose máxima efetiva). O medicamento é bastante seguro e bem tolerado, contudo, é contraindicado em pacientes com insuficiência renal (filtração glomerular $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$)¹² ou qualquer situação de maior risco de hiperlactatemia (como insuficiência hepática descompensada, sepse, hipotensão). Na maioria das vezes, deve ser suspenso em caso de internação hospitalar.

Sulfonilureia

Geralmente indicadas como associação a outros agentes antidiabéticos, em especial a metformina, quando for necessária a intensificação terapêutica para controle glicêmico. Esta classe de medicamentos promovem a liberação de insulina a partir das células beta do pâncreas, vencendo a resistência e permitindo a captação de glicose pelas células. A glibenclamida, a gliclazida (liberação imediata e liberação prolongada) são as sulfonilureias disponíveis no SUS. Esses medicamentos possuem eficácia similares, contudo, a gliclazida de liberação prolongada está associada a uma menor taxa de hipoglicemia, sendo preferível em pacientes com episódios de hipoglicemia recorrente ou risco para tal²⁴. O tratamento com a glibenclamida deve ser iniciado com a dose de 5 mg, não ultrapassando a dose máxima diária de 20 mg. O tratamento com a gliclazida de liberação prolongada deve iniciar com a dose de 30 mg, sendo a dose máxima diária sugerida de 120 mg. Os comprimidos devem ser administrados em jejum ou antes da refeição. Seus maiores efeitos adversos são hipoglicemia²⁵ e ganho de peso²⁶. Sendo assim, ao iniciar tratamento com essa classe, a pessoa deve ser instruída sobre os sintomas e o manejo da hipoglicemia. Embora associadas a esses efeitos adversos, são medicações bem toleradas, possuem baixo custo e larga experiência de uso. São contraindicadas em pacientes com disfunção renal ou hepática graves, porém, a gliclazida de liberação prolongada pode ser utilizada em pacientes com insuficiência renal leve à moderada, sob monitoramento cauteloso. Assim como a metformina, na maioria das vezes, não devem ser usadas em pacientes internados.

Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2)

Essa classe de medicamentos está indicada em associação à metformina e/ou a outros antidiabéticos. Os SGLT2s agem principalmente diminuindo a reabsorção renal de glicose, consequentemente aumentando a excreção urinária, favorecendo a redução da glicemia independentemente da secreção endógena ou da ação da insulina. O medicamento da classe dos inibidores de SGLT2 disponibilizado pelo SUS para a intensificação do tratamento é a dapagliflozina.

O uso da dapagliflozina é recomendado para pacientes com DM2, com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida que não conseguiram controle adequado em tratamento otimizado com metformina e sulfonilureia. Como doença cardiovascular estabelecida, entende-se: infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%.

Recomenda-se iniciar o tratamento com a dapagliflozina na dose de 10 mg uma vez ao dia não sendo indicada para pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) < 45 mL/min/1,73m^{2,27}.

Insulina NPH e regular

A insulina é indicada para o tratamento da hiperglicemia quando houver falha no controle glicêmico com o tratamento farmacológico por meio de agentes antidiabéticos orais, caso haja hiperglicemia marcada (HbA1c > 10% ou glicemia jejum ≥ 300), sintomas de hiperglicemia aguda (poliúria, polidipsia, perda ponderal) ou na presença de intercorrências médicas e internações hospitalares¹⁴. Neste momento terapêutico, é necessário reforço na educação em diabetes, com foco na automonitorização glicêmica, alimentação adequada, prática de exercícios, e identificação e tratamento de hipoglicemias, que são mais frequentes quando inicia-se e intensifica-se a insulino terapia²⁸. Em pacientes ambulatoriais, sugere-se iniciar o uso de insulina NPH à noite, com uma dose inicial de 10U de insulina NPH, ou 0,2U/kg, ajustando-se em 2U a 4U até atingir a meta estabelecida para a glicemia de jejum²⁹. Orienta-se realizar glicemia capilar antes do café da manhã para ajuste da dose. Se a glicemia em jejum estiver acima de 130mg/dL,

aumenta-se 2U até atingir a meta glicêmica; se a glicemia estiver menor que 70mg/dL, diminui-se 4U ou 10% (o que implicar em maior redução da dose).

No tratamento do DM2, a dose total de insulina geralmente varia em torno de 0,5 a 1,5 unidades/kg/dia, dependendo do grau de resistência à insulina e, particularmente, do grau de obesidade³⁰. A associação de insulina regular à insulina basal é indicada para pacientes sem controle glicêmico adequado com uma ou duas aplicações de insulina NPH (idealmente após controle da glicemia de jejum). Seu uso é especialmente recomendado para pacientes que necessitam de uma ou mais doses de insulina prandial (junto às refeições) por dia.

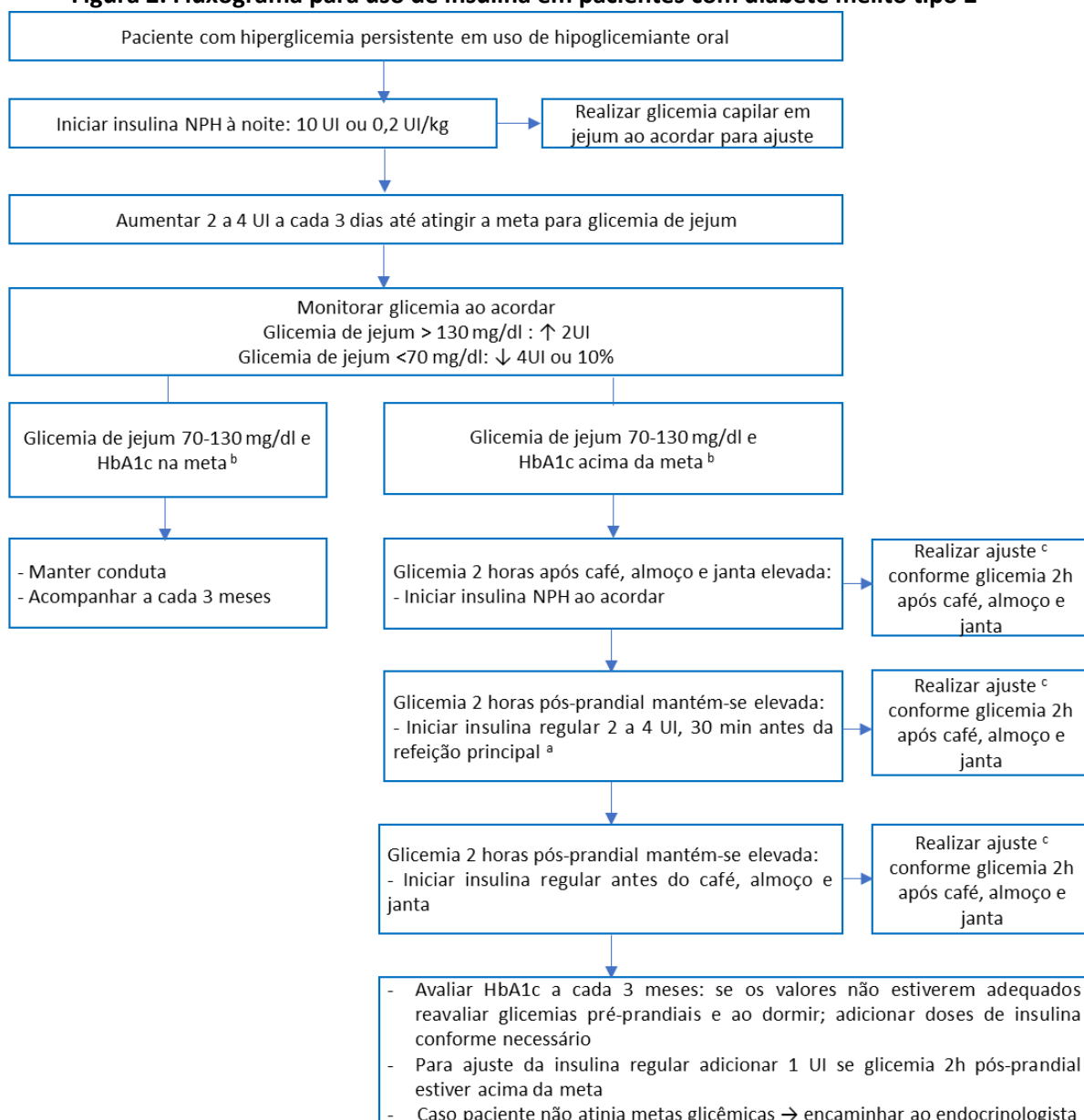
Quanto às doses de insulina prandial, pode-se iniciar com duas a quatro unidades de insulina regular antes da principal refeição (geralmente almoço), ajustando posteriormente conforme valores de glicemias pós-prandiais. As doses prandiais devem ser feitas cerca de 30 minutos antes do início da refeição, para que o início da ação coincida com o início da absorção intestinal e aumento da glicemia.

Em gestantes, uma vez que os antidiabéticos orais são contraindicados, o tratamento hipoglicemiante farmacológico deve ser realizado somente com insulinas. Aconselha-se o automonitoramento de glicose no sangue em jejum e após as refeições³¹, assim como acompanhamento pré-natal adequado devido ao maior risco de parto prematuro desenvolvimento de complicações como pré-eclâmpsia, macrosomia e distopia de ombro. Gestantes com DM2 devem ser acompanhadas em serviço especializado (**Figura 2**).

O principal efeito adverso ao uso da insulina é a hipoglicemia, por vezes noturna e grave. Portanto, a orientação do paciente sobre os sintomas e manejo da hipoglicemia é imprescindível e uma obrigação de todos os profissionais da saúde. A avaliação da excursão glicêmica noturna (antes de dormir, madrugada e ao acordar) permitirá a identificação de hipoglicemia noturna ou de grande decaimento da glicemia neste período (> 60 mg/dL).

Há diferentes formas de proceder com tratamento adequado com insulina, sendo apresentada na Figura 2 a estratégia recomendada pelo presente PCDT. Outras alternativas, que consideram o cálculo de insulina bolus, são igualmente válidas. No APÊNDICE 2 apresentamos esquema de uso de insulina.

Figura 2. Fluxograma para uso de insulina em pacientes com diabetes melito tipo 2



a) Refeição principal geralmente se refere ao almoço no nosso contexto, devendo ser conferido com o paciente o padrão alimentar.

b) Meta glicêmica para HbA1c: $\leq 7\%$.

c) O ajuste de dose deve ser feito pelo médico. O médico deverá instruir o paciente a registrar a glicemia capilar no domicílio, de forma adequada.

Fonte: Elaboração própria.

6.3. Orientações e considerações adicionais

Apesar de algumas populações como pacientes com pré-diabetes e adolescentes não fazerem parte do escopo desse PCDT, cabem aqui algumas considerações.

Pacientes com pré-diabete:

Esses pacientes possuem valores de glicemia e HbA1c acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de diabetes, condição que não caracteriza uma patologia *per se*, mas uma condição de alto risco para o desenvolvimento de DM2 e de risco significativo para o desenvolvimento de doença micro e macrovascular. A mudança de estilo de vida inclui dieta saudável e, para aqueles com excesso de peso, dieta hipocalórica, com o objetivo de perdas de ao menos 5 a 10% do peso.

Além disso, é preconizada a atividade física com ao menos 150 minutos de caminhada ou atividade aeróbica com uma intensidade em que se consegue conversar, mas não cantar. Deve ser realizada por 50 minutos por dia, três vezes por semana (intervalos não maiores do que 48 horas entre atividades) ou por 30 minutos, cinco vezes por semana. Exercícios com peso, de equilíbrio (para prevenção de quedas) e de alongamento devem também ser incentivados e particularizados em combinação com as atividades aeróbicas.

Dados do *Diabetes Prevention Program* e do *Diabetes Prevention Program Outcomes Study* (DPP)³² demonstraram que a mudança do estilo de vida, orientada dessa maneira, é capaz de causar redução de 5% do peso que resultou na redução da incidência de DM2 em 58% em 3 anos, 25% após 22 anos e redução de 39% na incidência de desfechos cardiovasculares para aqueles que não desenvolveram DM2 nesse longo período de tempo. O estudo ainda demonstrou que se beneficiam com metformina e com a mudança de estilo de vida os pacientes com obesidade grau 2 ou mais (IMC > 35 kg/m²), com história de diabetes gestacional, podendo ser uma alternativa nesses pacientes, não havendo uniformidade na recomendação do seu uso. Diferentemente da mudança de estilo de vida ou naqueles já com o diagnóstico de DM2, a metformina não é eficaz naqueles com pré-diabete e idade ≥ 60 anos para prevenção de DM.

Adolescentes:

Primeiramente, é importante que o profissional de saúde atente ao diagnóstico correto de pacientes jovens com DM. O diagnóstico de DM2 deve ser suspeito, sobretudo em crianças e adolescentes obesos, muitas vezes sem queixas clínicas, com história familiar positiva para a doença e apresentando hiperglicemia em exame de rotina. Pode ajudar também na diferenciação daqueles com DM1 o fato de que esses últimos se apresentam mais comumente com sintomas clássicos, como poliúria, polidipsia, polifagia, desidratação e perda de peso, especialmente aqueles pacientes sem excesso de peso. O diabetes tipo MODY (*Maturity-Onset*

Diabete of the Young) possui como manifestação mais comum a hiperglicemia leve e assintomática, e já está se manifestando em crianças ou adolescentes não obesos com história familiar de diabetes em 50% da linhagem em cada geração (padrão de herança autossômica dominante), especialmente quando se identificam duas ou três gerações com o problema. Mais detalhes sobre diagnóstico de pacientes com DM1 e outras formas de DM podem ser encontrados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes melito tipo 1³³. Adolescentes com dúvida diagnóstica devem ser encaminhados ao especialista.

Em pacientes com DM2, o tratamento deve priorizar a mudança do estilo de vida, com o objetivo de promover redução e controle de peso. Em relação ao tratamento medicamentoso, a metformina é segura e efetiva como primeira opção de tratamento desses pacientes. Caso não seja suficiente como monoterapia em longo prazo, sugere-se a adição de sulfonilureias e/ou insulino terapia ao tratamento.

Orientações em relação à aplicação de insulina

A via de administração usual das insulinas é a subcutânea (SC). Atualmente, a administração de insulina no SUS pode ser feita através do uso de seringas e canetas. A equipe de saúde responsável pelo cuidado da pessoa com diabetes deve fornecer informações quanto ao armazenamento, transporte e preparo da insulina e também deve conhecer as técnicas de aplicação e ensiná-las aos pacientes e cuidadores, fazendo, periodicamente, a revisão desses assuntos para garantir uma boa técnica na administração e, por conseguinte, a efetividade do tratamento.

A aplicação SC pode ser realizada nos braços, no abdômen, nas coxas e nádegas (**APÊNDICE 1**). A velocidade de absorção varia conforme o local de aplicação, sendo mais rápida no abdômen, intermediária nos braços e mais lenta nas coxas e nádegas. Há variações da cinética da insulina se injetada em segmentos envolvidos na prática de atividades e/ou de exercícios, como nos membros superiores e inferiores^{30,34}.

É necessário lavar as mãos com água e sabão antes da preparação da insulina, mas não é necessário limpar o local de aplicação com álcool. Para garantir a dosagem correta de insulina, devem-se homogeneizar as suspensões de insulina (NPH ou associações) antes do uso, rolando gentilmente o frasco de insulina entre as mãos antes de aspirar seu conteúdo. Em caso de combinação de dois tipos de insulina, deve-se aspirar antes a insulina de ação curta (regular)

para que o frasco não receba protamina (presente na insulina NPH) e altere sua velocidade de absorção (**APÊNDICE 2**).

Antes da aplicação, o local da injeção deve ser inspecionado para garantir que se encontre livre de lipodistrofia, edema, inflamação e infecções. É importante realizar rotação do local de aplicação sistematicamente, de modo a manter uma distância mínima de 1,5 cm entre cada injeção, para evitar desenvolvimento de lipodistrofia e o descontrole glicêmico. O esquema de administração deve ser planejado de modo que previna reaplicação no mesmo local em menos de 15 a 20 dias, para prevenção da ocorrência de lipodistrofia¹⁶. Para a aplicação da insulina, é necessário pinçar levemente o local de aplicação entre dois dedos e introduzir a agulha completamente, em ângulo de 90 graus. Entretanto, em crianças ou indivíduos muito magros, essa técnica pode resultar em aplicação intramuscular, com absorção mais rápida da insulina; nesses casos podem-se utilizar agulhas mais curtas ou ângulo de 45 graus. Após a aplicação, deve-se esperar cinco segundos antes de retirar a agulha do subcutâneo para garantir injeção de toda a dose de insulina e não é necessário puxar o êmbolo para verificar a presença de sangue (**APÊNDICE 3**).

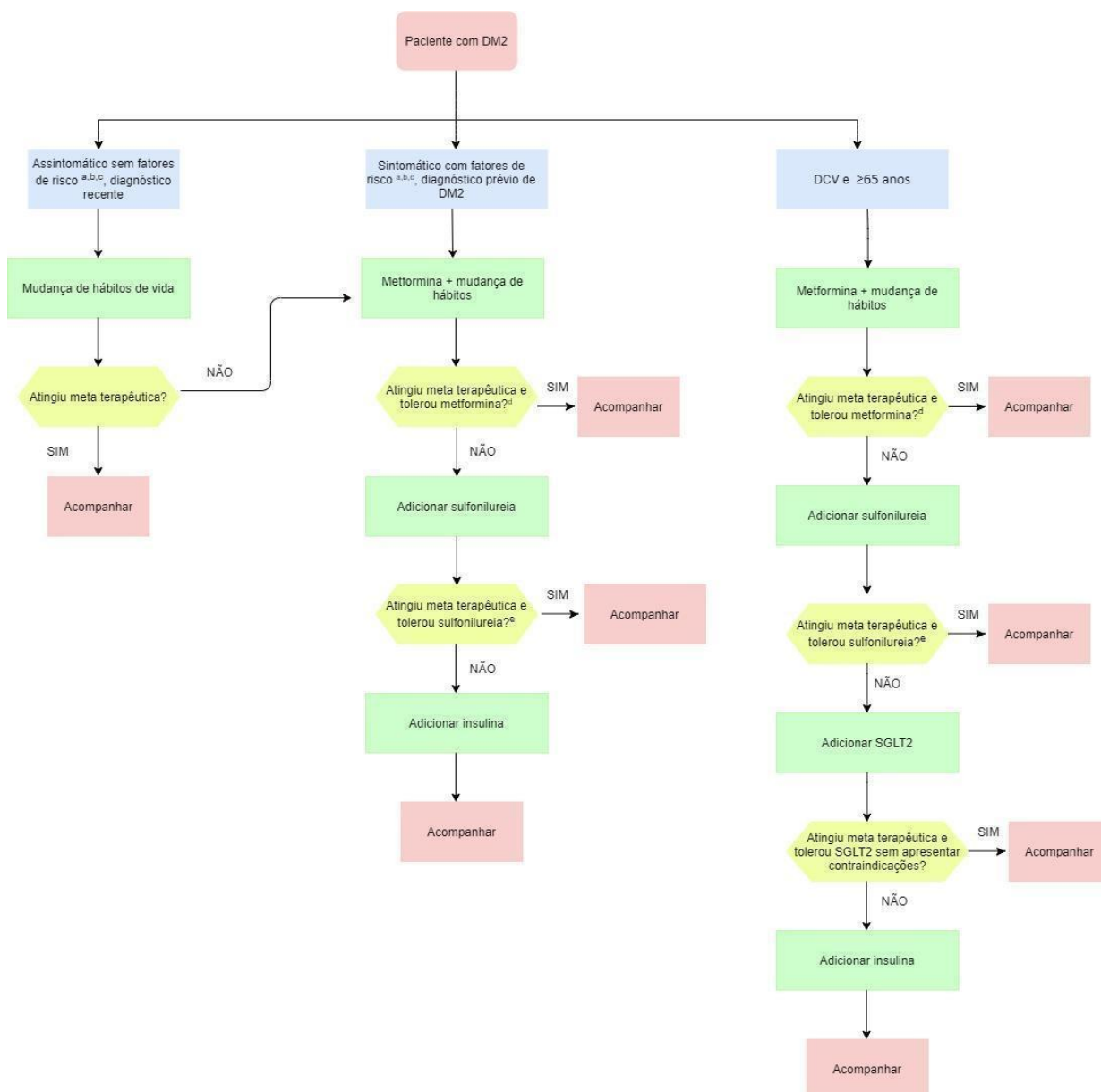
O reuso de seringas e agulhas de insulina por um número limitado de vezes pode ser considerado, devendo ser substituída quando o paciente notar aumento na sensação de dor, o que se estima que aconteça em até oito utilizações, podendo existir variabilidade entre os pacientes devido à espessura da pele e à obesidade. A substituição também deve ser realizada quando for observado perda da escala de graduação da seringa.

Outra alternativa para administração de insulina é a caneta para injeção. Essa tecnologia, quando disponível, fornece melhor comodidade na aplicação, facilidade de transporte e manuseio quando comparada às seringas, tendendo a reduzir o uso de frascos e seringas e, consequentemente, alterando os valores do custo do tratamento³⁴. Assim, seu uso pode ter benefício maior em idosos, analfabetos e semianalfabetos, com dificuldade visual e com tremores essenciais. Considerando a diversidade de canetas disponíveis no mercado, que podem se diferenciar pela marca, graduação e dose máxima por aplicação, o paciente deve utilizar a técnica de aplicação disponibilizada pelo fabricante. Mais orientações sobre a aplicação, o armazenamento e o transporte de insulina podem ser obtidas no Caderno de Atenção Básica nº 36 do Ministério da Saúde¹⁶.

Há outras classes de antidiabéticos como inibidores de alfa-glicosidase (acarbose), inibidores de DPP4, agonistas do GLP-1, meglitinidas, tiazolidinedionas e análogos de insulinas de longa e curta duração. Esses medicamentos não estão incorporados no SUS por não serem custo-

efetivos frente aos medicamentos disponíveis. Os objetivos terapêuticos podem ser atingidos com os fármacos disponíveis atualmente, associados a medidas terapêuticas não farmacológicas efetivas.

Figura 3 - Fluxograma de tratamento para pacientes com DM2



^a Fatores de risco: sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²*), sedentarismo, familiar em primeiro grau com DM, mulheres com gestação prévia com feto com ≥ 4 kg ou com diagnóstico de DM gestacional, hipertensão arterial sistêmica ($\geq 140/90$ mmHg ou uso de anti-hipertensivo), colesterol HDL ≤ 35 mg/dL e/ou triglicérides ≥ 250 mg/dL, mulheres com síndrome dos ovários policísticos, outras condições clínicas associadas a resistência insulínica, história de doença cardiovascular. ^b DCV: Como doença cardiovascular estabelecida, entende-se: infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio e insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%. ^c Caso paciente possua glicemia > 300 mg/dL, iniciar insulina. ^d Caso paciente não seja tolerante, substituir metformina por sulfonilureia. ^e Caso paciente não seja tolerante, substituir sulfonilureia por insulina. Metas terapêuticas: HbA1c $< 7,5\%$; pacientes com HbA1c $> 10\%$ ou glicemia jejum ≥ 300 , sintomas de hiperglicemia aguda (poliúria, polidipsia, perda ponderal) ou na presença de intercorrências médicas e internações hospitalares devem iniciar insulino terapia.

6.4. Fármacos e esquema de administração

- Cloridrato de metformina 500 mg e 850 mg comprimido;
- glibenclamida 5mg comprimido;
- glicazida 30 mg e 60 mg comprimido;
- insulina NPH 100 U/mL suspensão injetável;
- insulina regular 100 U/mL solução injetável;
- dapagliflozina 10 mg comprimido;

Na **Tabela 5** e na **Tabela 6** estão os medicamentos disponíveis no SUS e os esquemas de administração utilizados no tratamento do DM2.

Tabela 5. Descrição dos medicamentos disponíveis no SUS

Classe	Droga	Via de administração	de	Posologia
Biguanidas	Cloridrato de Metformina	Oral		500 a 850 mg, 1 a 3x/dia
Sulfonilureias	Glibenclamida	Oral		2,5 mg a 20 mg/dia
	Gliclazida			30 a 120 mg/dia
Insulinas	NPH	Subcutânea		Conforme sugerido na insulinação na Figura 2
	Regular			
SGLT2i	Dapagliflozina	Oral		10 mg, 1x/dia

Fonte: Elaboração própria

Contraindicações de uso dos medicamentos no tratamento do DM2

Metformina: gravidez; insuficiência renal com TFG <30 mL/min/1,73 m², hepática descompensada, cardíaca ou pulmonar, e acidose grave; pré e pós-operatório e em pacientes submetidos a exame de imagem com contraste.

Sulfonilureias (glibenclamida, glicazida): gravidez, insuficiência renal ou hepática.

Insulina NPH e regular: não há contraindicações absolutas. Atentar para hipoglicemias. Reações alérgicas são raras, usualmente cutâneas e passíveis de manejo com dessensibilização ou troca de apresentação.

SGLT2i (dapagliflozina): gravidez e período de lactação; não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (com TFG estimada persistentemente inferior a 45 mL/min/1,73 m²).

7. MONITORAMENTO

Idealmente, o tratamento do paciente com DM2 deve ser multidisciplinar, incluindo promoção da saúde, controle de comorbidades e imunizações. Na maioria dos casos, a apresentação clínica não é grave, sendo o acompanhamento preferencialmente ambulatorial, no âmbito da Atenção Primária à Saúde (APS). O médico da atenção básica precisará identificar os fatores de risco para a doença e para suas complicações, avaliar as condições de saúde associadas e orientar quanto à prevenção e ao manejo de complicações crônicas. A consulta médica inicial deverá incluir quatro aspectos fundamentais: história do paciente, exame físico, avaliação laboratorial e estratificação do risco cardiovascular¹⁶.

Pacientes com DM2 com dificuldade para o autocuidado precisam de maior suporte até que consigam ampliar seus conhecimentos e habilidades sobre a doença. O apoio e educação do paciente poderá ser da equipe de saúde ou de outros personagens como familiares, amigos e outras pessoas com DM. A participação do paciente e seu envolvimento constante e harmonioso com a equipe de saúde é fundamental para que as recomendações sejam seguidas e o tratamento, seja efetivo. A fim de promover ações integradas de educação em saúde, minimizar os efeitos adversos do tratamento e garantir a adesão do paciente às medidas terapêuticas, o automonitoramento da glicemia capilar (AMGC) nos pacientes que utilizam insulina é uma ferramenta importante. Não existem evidências científicas suficientes de que o automonitoramento rotineiro da glicemia capilar nos pacientes com DM2 em terapia com hipoglicemiantes orais seja custo-efetivo para o melhor controle da glicemia. Nesses casos, a glicemia capilar pode ser realizada na própria unidade de saúde por ocasião das visitas regulares de avaliação definidas pela equipe, conforme protocolo instituído. Esse tipo de monitoramento deve ser oferecido de forma continuada para os pacientes selecionados, de acordo com as circunstâncias pessoais e o quadro clínico. Para pacientes com DM2, a frequência do AMGC deve ser determinada individualmente, dependendo da situação clínica, do plano terapêutico, do esquema de utilização da insulina, do grau de informação e compromisso do paciente para o autocuidado e da sua capacidade de modificar sua medicação a partir das informações obtidas³⁵.

Quanto aos exames complementares, deve-se monitorar glicemia em jejum, HbA1c, perfil lipídico, creatinina sérica, proteinúria e fundoscopia (**Tabela 6**). A avaliação da proteinúria pode ser realizada com albuminúria isolada, albuminúria dividida por creatininúria ou proteinúria dividida por creatininúria; todos os exames podem ser realizados em amostra de urina isolada,

desde que se confirmem valores alterados. Também devem ser solicitados exames para avaliação de cardiopatia isquêmica, conforme suspeita clínica na avaliação do paciente¹⁶.

Tabela 6. Periodicidade de exames complementares realizados no acompanhamento de pessoas com DM2.

Avaliações e exames	Avaliações e exames
Glicemia em jejum, HbA1c	Ao menos 2 vezes ao ano
Colesterol total, triglicerídeos, HDL colesterol, LDL colesterol, creatinina sérica, albuminúria e creatininúria	No diagnóstico e anual ou a critério clínico
Fundoscopia	Anualmente a partir do diagnóstico
Avaliação dos pés com monofilamento	No diagnóstico e anual. Se exame alterado, conforme critérios clínicos.
Dosagem de vitamina B12	Quando possível, deve ser realizada anualmente a partir do diagnóstico

HbA1c: hemoglobina glicada; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Fonte: Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro³⁶.

Por fim, o suporte de médico endocrinologista, seja por meio de interconsulta, seja por teleconsultoria, é benéfico, especialmente em casos mais graves, dificuldade em atingir metas terapêuticas, necessidade de insulina ou de ajuste de medicação (**Tabela 7**)³⁷.

Tabela 7. Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento para endocrinologia e conteúdo descritivo mínimo para encaminhamento

Condições clínicas que indicam a necessidade de encaminhamento
• Paciente em uso de insulina em dose otimizada (mais de uma unidade por quilograma de peso); ou • insuficiência renal crônica (<i>taxa de filtração glomerular</i> $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$); ou • adolescentes e adultos jovens com dúvida diagnóstica de DM2.
Conteúdo descritivo mínimo que o encaminhamento deve ter:
• resultado de exame de hemoglobina glicada, com data; • resultado de exame de creatinina sérica, com data; • insulina em uso (sim ou não), com dose e posologia; • outras medicações em uso, com dose e posologia; • peso do paciente em quilogramas (kg); e • número da teleconsultoria, caso discutido com Telessaúde.

Fonte: Adaptado de Protocolos de Encaminhamento da Atenção Básica para a Atenção Especializada, Ministério da Saúde, 2015³⁷. Observação: o médico da APS pode encaminhar, em casos de presença de complicações, como alteração em exame de fundoscopia, amostra urinária com albuminúria ou diminuição da sensibilidade nos pés.

8. GESTÃO E CONTROLE

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste PCDT, a duração e o monitoramento do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

O sistema de assistência à saúde por meio dos gestores deve garantir a implementação de estrutura que permita identificação de pacientes com DM2 em tempo ideal, e a capacitação de profissionais da equipe multidisciplinar para complementar estratégias de manejo do DM2 (medicamentosas e não-medicamentosas). A implementação da assistência deverá ocorrer de acordo com as necessidades e o grau de risco da pessoa e da sua capacidade de adesão e motivação para o autocuidado, a cada consulta. No **Quadro 2**, são sumarizadas as principais recomendações para o gestor.

Quadro 2. Recomendações para o gestor em saúde para cobertura do DM2

I – Tratamento agentes antidiabéticos		
Recomendações para cobertura	Considerações	Tecnologias disponíveis no SUS
Recomendação 1: Disponibilizar para o tratamento de pacientes com DM2: metformina, sulfonilureia, insulinas (regular e NPH) e SGLT2i (dapagliflozina).	- O tratamento inicial com metformina é o mais indicado para pacientes com DM2. Adicionalmente, a oferta de metformina de liberação lenta (disponível no Programa Farmácia Popular do Brasil) pode ser considerada para pacientes com intolerância gastrointestinal à metformina de liberação imediata, evitando a necessidade do uso de medicamentos de segunda linha terapêutica nesses pacientes. - Aos pacientes com necessidade de intensificação da terapia, devem ser oferecidos sulfonilureias e insulinas. - O SGLT2 possui potencial de redução em desfechos macrovasculares (cardíacos e renais), sendo indicada para pacientes com idade superior ou igual a 65 anos e doença cardiovascular concomitante, devendo ser oferecido como terapia de segunda intensificação para esses pacientes.	Metformina 500 mg – 850 mg* Sulfonilureias: - Gliclazida 30mg e 60mg - Glibenclamida 5 mg Insulina: NPH 100UI/mL e - regular 100UI/mL SGLT2i: Dapagliflozina Portaria Nº 16, de 29 de abril de 2020³⁸.
II – Reutilização de agulhas e seringas para aplicação de insulinas		
Recomendações para cobertura	Considerações	
Recomendação 2: Os gestores de saúde devem disponibilizar agulhas e seringas para aplicação de insulina conforme pactuação regional. A quantidade a ser disponibilizada poderá levar em conta a reutilização de insumos na ordem de até 8 vezes. As canetas para aplicação de insulina NPH e Regular são disponibilizadas conforme pactuação em grupos prioritários definidos pelo Ministério da Saúde.	- É preferível a aquisição de agulhas com menor diâmetro (0,2 a 0,3mm) e mais curtas (< 8 mm). A reutilização pode ser contabilizada nos cálculos do número de agulhas necessárias por pacientes. - O número de vezes a ser reutilizada pode variar de paciente para paciente de acordo com características clínicas, devendo ser levado em consideração pela equipe assistente. - A recomendação também é aplicável a agulhas utilizadas em canetas para injeção de insulina. O uso de canetas para injeção de insulina tem sido relacionado à melhor comodidade na aplicação, facilidade de transporte, armazenamento e manuseio e maior assertividade no ajuste da dosagem das unidades internacionais (UI), quando comparado ao uso de seringas.	Recomendação de incorporação no SUS conforme Portaria SCTIE-MS nº 11 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 50, de 14 de março de 2017³⁹: - Caneta para injeção de insulina
III – Promoção de mudanças de estilo de vida		
Recomendações para cobertura	Considerações	
Recomendação 3: Devem-se considerar estratégias para promover o cuidado coordenado e multidisciplinar.	- No âmbito populacional, podem ser ofertados programas para promoção de autocuidado, redução de peso, exercício físico, como os Núcleos de Apoio à Saúde da Família, Academia da Saúde e grupos de pacientes, além de consultas multidisciplinares com profissionais como nutricionistas e enfermeiros. - Apesar de desejável, sua implementação é opcional, devendo ser levado em consideração para o processo decisório fatores como custos e prioridades em saúde pública.	

* Apesar da Metformina XR está disponível no Programa Farmácia Popular. O medicamento, quando disponível, pode ser uma alternativa em uma parcela de pacientes, porém não é um item obrigatório da Rename.

O encaminhamento ao serviço especializado deve ser realizada diante de: (a) difícil controle glicêmico utilizando mais de 1 U/kg/dia de insulina; (b) casos que requerem esquemas mais complexos, como aqueles com doses fracionadas e com misturas de insulina (duas a quatro injeções ao dia); (c) paciente com insuficiência renal crônica, apresentando $\text{TFG} \leq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Nesses casos, deve-se suspender metformina e manter insulinoterapia exclusiva até a consulta com endocrinologista⁴⁰. É importante lembrar que a principal causa de descompensação da DM é a má adesão ao tratamento, situação na qual a atenção primária em saúde tem mais instrumentos para ajudar o paciente. Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

9. REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018*. São Paulo, 2017.
2. Baena-Diez JM, Penafiel J, Subirana I, et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1987-1995.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 2019. 9th. Disponível em <https://www.diabetesatlas.org>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2017. In: Saúde SdVeSDdVdDeAnTePd, ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
5. Schmidt MI, Hoffmann JF, de Fatima Sander Diniz M, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6:123.
6. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781):1949-1961.
7. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas*. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
8. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation [acesso em maio 2017]. Disponível em: <http://gradeworkinggroup.org/#>.
9. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*. 2014; 186(3):E123-142.
10. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. 2015. Disponível em: gradepro.org.
11. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1: S62-69.
12. Duncan BBea. *Medicina Ambulatorial, Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2013.
13. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020*. 2019. Disponível em: www.diabetes.org.br.
14. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Supplement 1):S1.

15. Souza CF, Gross JL, Gerchman F, Leitao CB. Prediabetes: diagnosis, evaluation of chronic complications, and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012;56(5):275-284.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus In: Básica. SdAàSDdA, ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica; 2013:160.
17. Governo do Estado de Santa Catarina. Gerência de Atenção Básica/Atenção Primária à Saúde. Núcleo Condições Crônicas. Linha de Cuidado à Pessoa com Diabetes Mellitus. 2018:1-52.
18. Association AD. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014; 37 Suppl 1:S14-80.
19. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011; 305(17):1790-1799.
20. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74.
21. American Diabetes A. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl 1):S46-S60.
22. Colagiuri S, Cull CA, Holman RR, Group U. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes?: U.K. prospective diabetes study 61. *Diabetes Care*. 2002; 25(8):1410-1417.
23. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375(9713):481-489.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010. In: Secretaria de Ciência TeIEDdAFelE, ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010:1135.
25. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353(25):2643-2653.
26. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303(14):1410-1418.
27. AstraZeneca. Bula Forxiga - Dapagliflozina. Disponível em: https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Forxiga_Bula_Paciente_FRX015.pdf.
28. Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:83

29. Gusso G.; Lopes JMCO. *Tratado de medicina de família e comunidade: princípios, formação e prática*. Vol 1. Porto Alegre: Artmed; 2012.
30. Centro de telessaúde. Hospital das Clínicas. Universidade Federal de Minas Gerais. Júnia Xavier Maia. Uso de Insulina no Diabetes Tipo 2. Disponível em: www.telessaude.hc.ufmg.br.
31. American Diabetes A. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S137-S143.
32. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1646-1653.
33. Saúde BMD. Portaria conjunta Nº 17, de 12 de novembro de 2019 aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1. Brasília: 2019.
34. American Diabetes A. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S64-S74.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 11, de 13 de março de 2017. Torna pública a decisão de incorporar caneta para injeção de insulina humana NPH e insulina humana regular no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial União (DOU)2017.
36. (SMS-RJ) SMdS. Guia de Referência Rápida: Diabetes Mellitus (versão profissional) adaptado de NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, NHS- Reino Unido). In: (S/SUBPAV/SAP) SdAP, ed. Rio de Janeiro: SMSDC; 2013. Disponível em: <http://www.rio.rj.gov.br/dlstatic/10112/4446958/4111923/GuiaDM.pdf>.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Endocrinologia e nefrologia / Ministério da Saúde – (Protocolos de encaminhamento da atenção básica para a atenção especializada). In: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ed. Vol v.1. Brasília/DF: Ministério da Saúde; 2015.
38. Brasil MdS. Portaria Nº 16, de 29 de abril de 2020. Torna pública a decisão de incorporar a dapagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e de não incorporar a empagliflozina para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.; 2020.
39. Brasil MdS. Portaria Nº 11, de 13 de março de 2017. Torna pública a decisão de incorporar caneta para injeção de insulina humana NPHe insulina humana regular no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.: Brasília; 2017.
40. TelessaúdeRS. Protocolo Diabetes mellitus. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/regulasus/>.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

Cloridrato de metformina, glibenclamida, glicazida, insulina NPH, insulina regular,
Dapagliflozina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado (a) claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **cloridrato de metformina, glibenclamida, glicazida, insulina NPH, insulina regular e dapagliflozina**, indicados para o tratamento da diabetes melito tipo 2.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo (a) médico (a) _____ (nome do médico que prescreve). Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos pelos eventuais efeitos indesejáveis.

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o (s) medicamento (s) que passo a receber pode (m) trazer os seguintes benefícios:

- prevenção das complicações da doença;
- controle da atividade da doença;
- melhora da capacidade de realizar atividades funcionais; e
- melhora da qualidade de vida.

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

- Efeitos adversos do cloridrato de metformina: gravidez; insuficiência renal com TFG <30ml/min/1,73m², hepática descompensada, cardíaca ou pulmonar, e acidose grave; pré e pós-operatório e em pacientes submetidos a exame de imagem com contraste.
- Efeitos adversos da glibenclamida e glicazida: gravidez; insuficiência renal ou hepática.
- Efeitos adversos da insulina NPH e regular: não há contraindicações absolutas. Atentar para hipoglicemias. Reações alérgicas são raras, usualmente cutâneas e passíveis de manejo com dessensibilização ou troca de apresentação.
- Efeitos adversos da dapagliflozina: gravidez e período de lactação; não deve ser usado em pacientes com disfunção renal moderada a grave (com TFG estimada persistentemente inferior a 45 mL/min/1,73 m²).

Ressalta-se que o risco de ocorrência de efeitos adversos aos medicamentos aumenta com a superdosagem.

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

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

Meu tratamento constará de um ou mais dos seguintes medicamentos:

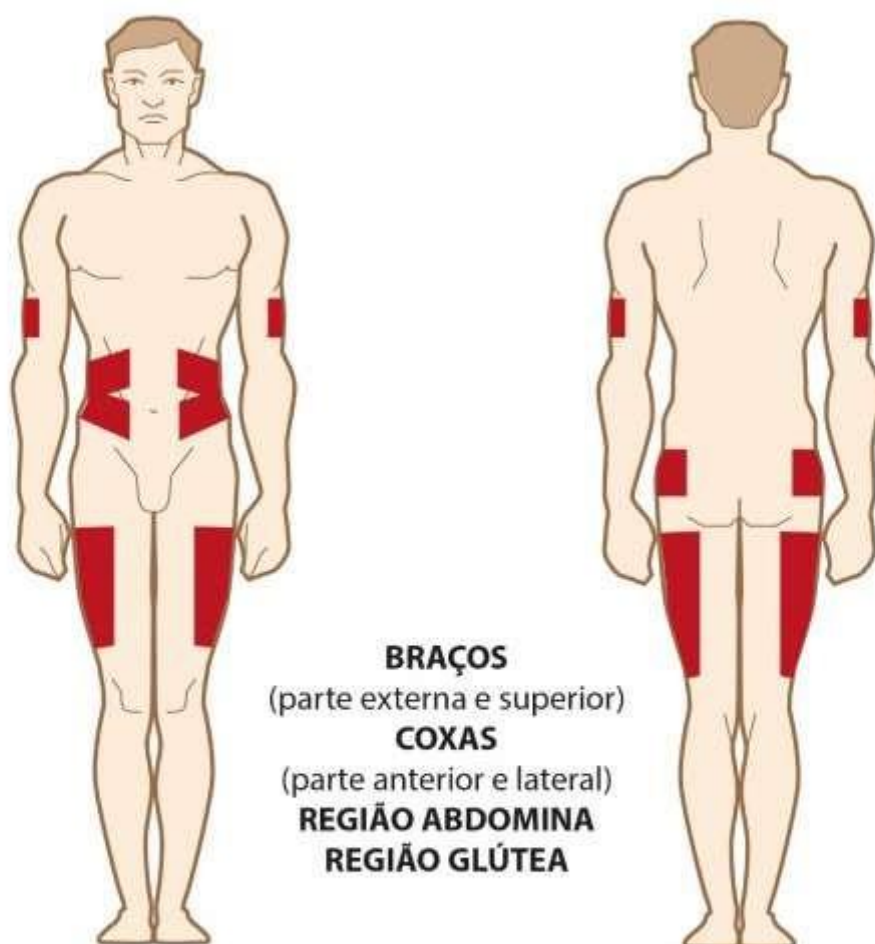
- () cloridrato de metformina
- () glibenclamida
- () gliclazida
- () insulina NPH
- () insulina regular
- () dapagliflozina

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

APÊNDICE 1 - LOCAIS PARA A APLICAÇÃO DA INSULINA

LOCAIS PARA APLICAÇÃO DE INSULINA

(Embaixo da pele, ou seja, no tecido subcutâneo)



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

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

Fonte: Adaptado de Caderno de Atenção Básica nº 36 do Ministério da Saúde.

APÊNDICE 2 - COMO PREPARAR A INSULINA

COMO PREPARAR A INSULINA

1

SERINGA DE 1cc
CADA SUBDIVISÃO = 2 UNIDADES

Protetor de agulha Êmbolo



SERINGA DE 0,5 cc
CADA SUBDIVISÃO = 1 UNIDADES

Protetor de agulha Cânula Bisel Corpo da seringa Protetor de êmbolo



2

Lavar as bem as mãos com água e sabão



3

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

Limpar a tampa do frasco usando algodão com álcool.



4

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



5

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



6

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



7

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



8

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



Fonte: Caderno de Atenção Básica nº 36 do Ministério da Saúde.

Técnica de preparo e aplicação de insulina com caneta

Cada caneta tem peculiaridades quanto ao manuseio, à troca do refil, ao registro da dose e à conservação. Recomenda-se a leitura do manual de instruções do fabricante para o uso correto da caneta.

A aplicação com caneta somente deverá ser feita por profissional de saúde quando a agulha para caneta possuir dispositivo de segurança. A seguir, alguns passos que são comuns ao uso de todas as canetas.

1. Lavar e secar as mãos.
2. Reunir o material necessário: caneta e insulina, agulha, algodão e álcool 70%.
3. Homogeneizar a insulina, se suspensão.
4. Realizar desinfecção com álcool 70%, no local em que será acoplada a agulha e esperar secar.
5. Comprovar fluxo de insulina conforme orientação do fabricante.
6. Selecionar a dose de insulina necessária.
7. Realizar antisepsia com álcool 70% no local escolhido para a aplicação e esperar secar.

Observação: A recomendação para a limpeza do local de aplicação deve ser seguida para locais que não estejam limpos ou se a aplicação for realizada em um local com chances de contaminação (ex: hospitais).

8. Realizar prega subcutânea, se indicado.
9. Introduzir a agulha no subcutâneo.
10. Pressionar o botão injetor da caneta para injetar a insulina.
11. Aguardar, no mínimo, 10 segundos para retirar a agulha.
12. Retirar a agulha.
13. Soltar a prega subcutânea.

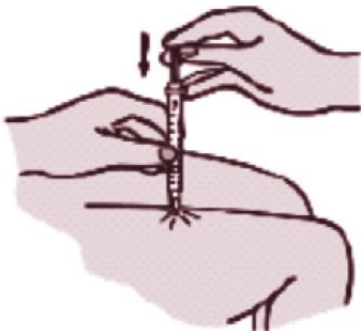
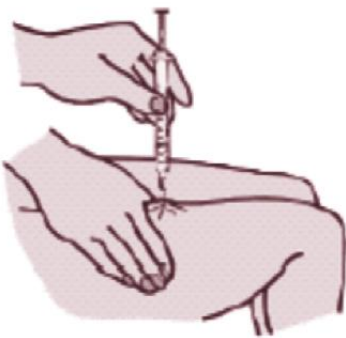
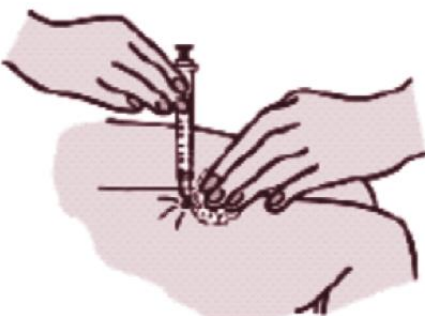
Outras instruções gerais

- As canetas recarregáveis, assim como as descartáveis, possuem cores e ou identificações diferenciadas, para prevenir o risco de troca no tipo de insulina no momento da aplicação, assim o paciente deve ser orientado sobre estes aspectos no momento da dispersão.
- Os fabricantes não recomendam guardar a caneta recarregável em geladeira, pois podem ocorrer danos no mecanismo interno e interferir no registro da dose correta.
- Quando conservada sob refrigeração, a insulina ou a caneta descartável em uso deverá ser retirada da geladeira entre 15 a 30 minutos antes da aplicação, para prevenir dor e risco de irritação no local de aplicação.
- Recomenda-se ângulo de 90º, quando o comprimento da agulha for 4 mm ou 5 mm. Caso a agulha seja de 6 mm ou 8 mm de comprimento, o ângulo poderá variar entre 90º e 45º. Para agulhas com comprimento acima de 8 mm o ângulo de aplicação deverá ser de 45º, sempre em direção podálica.

Fonte: Adaptado de SBD. <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/002-Diretrizes-SBD-Applicacao-Insulina-pg219.pdf>. Acesso em setembro de 2020.

APÊNDICE 3 - COMO APLICAR A INSULINA

COMO APLICAR A INSULINA

1 Escolher o local para aplicar a insulina. Limpar a pele usando algodão com álcool e deixar secar. Manter uma distância de mais ou menos 2 cm do local onde você tomou a injeção anterior, se a área do corpo for a mesma. 	3 Ao iniciar a aplicação da insulina, se for encontrada a presença de sangue na seringa, seguir as seguintes orientações: 1) Sangue em pequena quantidade: continuar a aplicação 2) Sangue em grande quantidade: parar a aplicação. Jogue fora a seringa com a insulina e prepare outra dose. 
2 Fazer uma prega na pele onde você vai aplicar a insulina. Pegar na seringa como se fosse um lápis. Introduzir a agulha na pele, num ângulo de 90°, soltar a prega cutânea. Obs.: em pessoas muito magras ou crianças menores, a injeção poderá ser feita num ângulo de 45° para evitar que seja aplicada no músculo. 	4 Injetar insulina, empurrando o êmbolo até o final. Retirar a seringa e fazer uma leve pressão no local, usando o algodão com álcool. 

Cálculo da dose de insulina bolus a ser administrada antes do almoço

- 1) Estabelecer o fator de correção.
- 2) Determinar o objetivo glicêmico.
- 3) Determinar o limite superior da glicemia que corresponde à glicemia acima da qual deve-se utilizar bolus de correção.

Exemplo de algoritmo para paciente:

Glicemia atual (GA) = 190 mg/dL

Limite superior do objetivo glicêmico (LSOG) = 130 mg/dL

Fator de correção (FC) = 50

Bolus de correção = GA – LSOG/FC

$$\text{Bolus de correção} = 190 - 130/50 = 60/50 = 1,2 \text{ U}$$

$$\text{Dose de bolus (prandial + correção)} = 7 + 1,2 = 8,2 = 8,0 \text{ U.}$$

Para aqueles pacientes que não conseguem realizar cálculos, pode-se oferecer algoritmo de correção, como o mostrado abaixo. Deve-se reforçar com o paciente que este algoritmo define o bolus de correção, que deverá ser somado ou subtraído do bolus prandial.

< 50 = - 2U

< 70 = - 1 U

70 a 130 = 0

131 – 180 = + 1U

181 – 230 = + 2 U

231 – 280 = + 3

U 281 – 330 = + 4 U

> 330 = +5 U

Fonte: Diretriz SBEM/SBD, disponível em <https://www.diabete.org.br>

APÊNDICE 4 – METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

1. ESCOPO E FINALIDADE DA DIRETRIZ

O presente anexo consiste do documento de trabalho do grupo desenvolvedor do protocolo clínico e Diretriz de Tratamento (PCDT) de diabetes melito tipo 2 (DM2) contendo a descrição da metodologia, as recomendações e seus julgamentos (racional para tomada de decisão).

O presente documento de trabalho tem como objetivo embasar o texto normativo contido no PCDT, aumentar a transparência do documento, e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores, e demais potenciais interessados.

O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) tem como público-alvo profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes com DM2, em especial médicos de família e comunidade, internistas, endocrinologistas e enfermeiros que atuam na atenção primária e especializada ambulatorial do Sistema Único de Saúde (SUS). Os indivíduos > 18 anos com diagnóstico de DM2, com ou sem complicações microvasculares ou macrovasculares são a população-alvo destas recomendações.

A elaboração desse documento foi iniciada em 2017 com a realização de uma reunião de escopo, a qual definiu as perguntas de pesquisa desse documento, painel de especialistas em 2019 e avaliação de tecnologias em saúde pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) entre 2019 e 2020.

2. EQUIPE DE ELABORAÇÃO E PARTES INTERESSADAS

O grupo desenvolvedor deste PCDT foi composto por um painel de especialistas e metodologistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O projeto foi financiado pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

O painel de especialistas incluiu médicos especialistas e generalistas, epidemiologistas, enfermeira dedicada ao manejo do diabetes, farmacêuticos, nutricionistas, e representantes do Ministério da Saúde e dos pacientes. Este grupo foi responsável pelo julgamento das evidências propostas em resposta às questões da diretriz e das suas respectivas recomendações, além de revisão e aprovação do documento final. O grupo coordenador da diretriz foi composto por metodologistas do Hospital Moinhos de Vento. Abaixo, o **QUADRO A** com os nomes e instituições do grupo desenvolvedor e coordenador da diretriz.

QUADRO A. NOMES E INSTITUIÇÕES DO GRUPO COORDENADOR E DESENVOLVEDOR DA DIRETRIZ

Grupo coordenador da diretriz (membros não-votantes)

NOME	INSTITUIÇÃO
Maicon Falavigna	Hospital Moinhos de Vento
Verônica Colpani	Hospital Moinhos de Vento
Cinara Stein	Hospital Moinhos de Vento
Celina Borges Migliavaca	Hospital Moinhos de Vento
Camila Kümmel Duarte	Hospital Moinhos de Vento
Felipe Vogt Cureau	Hospital Moinhos de Vento
Jociane Schardong	Hospital Moinhos de Vento

Grupo desenvolvedor da diretriz (membros votantes)

NOME	INSTITUIÇÃO
Adriana Costa e Forti	Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão
Bruce Duncan	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Clariça Rodrigues Soares	Representação Comitê Gestor - Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE/MS
Dimitris Rucks Varvaki Rados	Médico teleconsultor do Telessaúde-RS
Evandro Medeiros Costa	Representação Comitê Gestor - Departamento de Assistência Farmacêutica - DAF/SCTIE/MS – Comitê Gestor
Fernando Gerchman	Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Hospital Moinhos de Vento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Gilberto Soares Casanova	Representante de paciente da Associação de Diabetes Juvenil (ADJ)
Guilherme Rollim	Hospital Moinhos de Vento
Hermelinda Cordeiro Pedrosa	Sociedade Brasileira de Diabetes
Joíza Lins Camargo	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla	CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Luis Henrique Santos Canani	Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital Moinhos de Vento
Melquia da Cunha Lima	Representação Comitê Gestor - Secretaria de Atenção à Saúde (SAS)/MS – Comitê Gestor

Olívia Lucena de Medeiros	Representação Comitê Gestor - Secretaria de Atenção à Saúde (SAS)/MS – Comitê Gestor
Ricardo Martins da Rocha Meireles	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
Rodrigo Moreira	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Faculdade de Medicina da Universidade Presidente Antônio Carlos de Juiz de Fora e da Faculdade de Medicina de Valença
Sarah Nascimento Silva	CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS
Silvana Emília Speggorin	Grupo Hospitalar Conceição

Declaração e Manejo de Conflitos de Interesse

A declaração de conflitos de interesse foi baseada nos princípios do G-I-N¹¹ e *The Institute of Medicine* (IOM)¹². Todos os membros do grupo declararam seus conflitos de interesse, utilizando a Declaração de Conflito de Interesse para diretrizes clínico-assistenciais (**QUADRO B**). Participantes que possuíssem conflito de interesse relevante associado a uma ou mais questões do documento seriam impossibilitados de participar da discussão das questões específicas, sem impedimento de participar da discussão das demais questões, incluindo votação caso não seja obtido consenso. Os principais conflitos de interesse citados pelos participantes do painel foram: recebimento de honorários por atividade prestada a instituições com interesse no escopo da diretriz (item 2), recebimento de benefícios não-monetários por instituições com interesse no escopo da diretriz (item 3) e participação em entidades cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes dessa diretriz (item 8). O resumo dos conflitos de interesse e manejo para tal estão na **QUADRO C**.

QUADRO B. QUESTIONÁRIO DE CONFLITOS DE INTERESSE DIRETRIZES CLÍNICO-ASSISTENCIAIS

QUESTÃO	RESPOSTA	
1. Nos últimos 3 anos, você ou pessoas próximas a você * possuíram vínculo empregatício, ou participação no conselho de administração, de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tivesse interesse no escopo desta diretriz?	() SIM	() NÃO
2. Nos últimos 3 anos, você ou pessoas próximas a você * tiveram alguma relação com alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tivesse interesse no escopo desta diretriz (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	() SIM	() NÃO

3. Nos últimos 3 anos, você ou pessoas próximas a você * receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo desta diretriz benefícios financeiros não monetários (como pagamento de inscrições em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.), equivalente a um valor de R\$1.000,00 ou mais?	() SIM	() NÃO
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você * ou a instituição ao qual você está ligado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que pode ser afetado pelos resultados desta diretriz, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	() SIM	() NÃO
5. Nos últimos 3 anos, você, pessoas próximas a você * ou a instituição ao qual você está ligado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo desta diretriz (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo - tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.), com valor superior a R\$5.000,00?	() SIM	() NÃO
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo da diretriz poderia comprometer a sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre um determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	() SIM	() NÃO
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes dessa diretriz?	() SIM	() NÃO
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes dessa diretriz?	() SIM	() NÃO
9. Você considera que as recomendações decorrentes desta diretriz podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você * ou a instituição a qual você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	() SIM	() NÃO
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento nesta diretriz?	() SIM	() NÃO
10.2. Caso sim para questão 10.1, você concorda em declarar ao grupo organizador da diretriz?	() SIM	() NÃO
10.3. Caso sim para questão 10.2, você concorda que esta informação seja tornada pública?	() SIM	() NÃO
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir sua capacidade imparcial de julgamento nesta diretriz?	() SIM	() NÃO

QUADRO C. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE DOS PARTICIPANTES DA DIRETRIZ

Grupo de elaboração da diretriz (membros votantes)

Participante	Conflitos de interesse declarados			Data da declaração	Decisão tomada
	Questão	Descrição	Período		
Adriana Costa e Forti	2	Palestras/consultoria		12/02/2019	Declarar e Participar
	3	Participação em congressos			
	5	Projetos de pesquisa			
	8	Sociedade Diabetes, Sociedade de Endocrinologia			
Bruce Duncan	5	Eli Lilly – verba de pesquisa	2013 -atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e Participar
Clariça Rodrigues Soares		Nenhum			Declarar e Participar
Dimitris Rucks Varvaki Rados	1	Médico teleconsultor do Telessaúde-RS	04/2014 - Atual	07/11/2017	Declarar e participar
	8	Médico teleconsultor do Telessaúde-RS	04/2014 - Atual		
Evandro Medeiros Costa		Nenhum		12/02/2019	Declarar e Participar
Fernando Gerchman	2	Novo Nordisk – speaker	2016 – Atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
		Aegerion - Participação em reunião de experts (<i>Board Advisor</i>)	2017		
	3	Sanofi Aventis – Programa de educação nos Estados Unidos – visita ao Texas / San Antonio Diabetes Center	2017		
		Abott Farmacêutica / Equipamentos – Treinamento sobre o uso de produto Libre	2017		
	5	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – verba para realização de pesquisa	2010 – Atual		
		CNPQ – Edital Universal	2013 – Atual		
		FAPERGS – Edital Pesquisador Gaúcho	2014 – Atual		
	7	UFRGS – funcionário público (professor)	2013 – Atual		
	8	SBD – Secretário regional (RS)	2015 - 2017		
Gilberto Soares Casanova	1	Presidente ADJ Diabetes Brasil (ONG)		12/02/2019	Declarar e Participar
	5	Projetos patrocinados pela indústria farmacêutica			

Guilherme Rollim	2	Honorários de palestras (Novo Nordisk, Astra Zeneca, Elli Lilly); pesquisa clínica patrocinada (Novo Nordisk, GSK, Novartis, Sonofi)	2016 - 2018	12/02/2019	Declarar e Participar
	3	Inscrições em congressos e eventos científicos (Novo Nordisk, Astra Zeneca, Sonofi)			
Hermelinda Cordeiro Pedrosa	2	Palestras/Consultorias	2015 - atual	12/02/2019	Declarar e Participar
	3	Inscrições em congressos			
	5	Discussão de projetos educativos/pesquisa			
	8	Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Endocrinologia			
Joíza Lins Camargo		Nenhum		07/11/2017	N/A
Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla	Nenhum			07/11/2017 e 12/02/2019	N/A
Luis Henrique Santos Canani	2	Aula, palestras	2017 - 2018	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
	3	Pagamento de inscrição e despesas para congresso sobre DM nos Estados Unidos	2017 - 2018		
Melquia da Cunha Lima	Nenhum			12/02/2019	Declarar e Participar
Olívia Lucena de Medeiros	Nenhum			12/02/2019	Declarar e Participar
Ricardo Martins da Rocha Meireles	Nenhum			07/11/2017	N/A
Rodrigo Moreira	2	Pagamento por aulas, conferências e matérias de educação continuada; Consultor científico: Ache, Servien, Novo Nordisk, Novartis, Merck Serono, Astra Zeneca, Sonovi.	2015 -atual	12/02/2019	Declarar e Participar
	3	Patrocínio de congressos e eventos			
	5	Patrocínio de pesquisa: Boehringer Ingelheim, Sonovi			
Sarah Nascimento Silva	Nenhum			07/11/2017 e 12/02/2019	N/A
Silvana Emília Speggiorin	Nenhum			07/11/2017	N/A

Grupo coordenador da diretriz (membros não votantes)

Participante	Conflitos de interesse declarados			Data da declaração	Decisão tomada
	Questão	Descrição	Período		
Maicon Falavigna	7	Sócio da HTAnalyze Economia e Gestão em Saúde, empresa presta serviços em relação a Avaliações de Tecnologias em Saúde, tanto para o setor público quanto privado. Dr. Maicon Falavigna declara que não teve envolvimento em projetos com entes privados sobre DM2 nos últimos 3 anos.	2015 -atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
	8	Membro do GRADE working group e interesse pessoal em desenvolvimento de diretrizes clínico-assistenciais.			
	9	Futuras publicações			
Verônica Colpani	3	Pessoas próximas receberam benefícios financeiros monetários	2017	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
	5	Pessoas próximas receberam benefícios financeiros não monetários	2014 - Atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
	9	Futuras publicações	2016-atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
Camila Kümmel Duarte	9	Futuras publicações	2017	07/11/2017	Declarar e participar
Cinara Stein	9	Futuras publicações	2016-atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
Celina Borges Migliavaca	9	Futuras publicações	2016-atual	07/11/2017 e 12/02/2019	Declarar e participar
Felipe Vogt Cureau	9	Futuras publicações	2018-2019	12/02/2019	Declarar e participar

Colaboração Externa

As instituições Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e Associação de Diabetes Juvenil (ADJ) foram convidadas a participar do processo de elaboração e revisão do documento nas diversas fases de desenvolvimento.

Avaliação da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A versão preliminar do texto foi pautada na 78ª Reunião da Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Participaram desta reunião representantes da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde, do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE), ambos da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Foram realizadas contribuições ao texto do PCDT para melhoria da apresentação das informações e houve manifestação dessa subcomissão de pautar a apreciação do documento na Conitec, após a realização dos ajustes/correções apontadas.

3. BUSCA DA EVIDÊNCIA

Esta diretriz foi desenvolvida conforme processos preconizados pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde¹ e pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde². A diretriz foi fundamentada no método *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) e *GIN-McMaster Guideline Development Checklist*³.

TRATAMENTO COM USO DE HIPOGLICEMIANTES

A evidência disponível na literatura sobre o uso de hipoglicemiantes em pacientes com DM2 foi sumarizada pela realização de metanálises em rede (PROSPERO: CRD42018085874), que possibilita a comparação simultânea de diversas intervenções. Foram realizadas metanálises em redes distintas para avaliar o uso de hipoglicemiantes como monoterapia e também como terapia de intensificação.

A pergunta de pesquisa, estruturada no formato de questão PICO (*population, intervention, comparison, outcomes*) estão apresentadas na **TABELA A**.

TABELA A. PERGUNTA ESTRUTURADA DE QUESTÃO PICO

População	Pacientes adultos com DM2, com necessidade de início ou intensificação de terapia hipoglicemiante
Intervenções e comparações	Placebo, DPP4, GLP-1, inibidores de alfa-glicosidase, insulinas basais, meglitinidas, metformina, SGLT2, sulfonilureias, TZD
Desfechos	Hemoglobina glicada, mortalidade global, acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), principais eventos adversos cardíacos (MACE), progressão de doença renal, hipoglicemia grave.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados

Foi realizada busca sistemática nas bases de dados Medline (OVID), Cochrane CENTRAL e PubMed. A mesma estratégia de busca utilizada pela diretriz do NICE em 2012 foi repetida nessas bases de dados, limitada ao período de 2012 a abril de 2018. A estratégia de busca completa para a base Medline (OVID) é apresentada abaixo:

Estratégia de busca formulada pelo NICE sobre hipoglicemiantes orais

- 1 exp Diabetes Mellitus, Type 2/
- 2 (Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).tw.
- 3 ((Maturit* or adult* or slow*) adj3 onset* adj3 (diabete* or diabetic*)).tw.
- 4 ((Ketosis-resistant* or stable*) adj3 (diabete* or diabetic*)).tw.
- 5 ((Non-insulin* or Non insulin* or Noninsulin*) adj3 depend* adj3 (diabete* or diabetic*)).tw.
- 6 NIDDM.tw.
- 7 or/1-6
- 8 Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/
- 9 (Dipeptidyl* adj2 Peptidase* adj2 ("4" or "iv") adj Inhibitor*).tw.
- 10 (DPP* adj2 ("4" or "iv")).tw.
- 11 (Sitagliptin* or Januvia*).tw.
- 12 (Vildagliptin* or Galvus*).tw.
- 13 (Linagliptin* or Trajenta*).tw.
- 14 (Saxagliptin* or Onglyza*).tw.
- 15 Alogliptin*.tw.
- 16 or/8-15
- 17 Glucagon-Like Peptide 1/
- 18 (Glucagon* adj Like adj Peptide adj "1").tw.
- 19 (GLP* adj "1").tw.
- 20 (Exenatide* or Byetta* or Bydureon*).tw.)
- 21 (Liraglutide* or Victoza*).tw.
- 22 (Lixisenatide* or Lyxumia*).tw.
- 23 or/17-22
- 24 Thiazolidinediones/
- 25 (Thiazolidinedione* or Glitazone*).tw.
- 26 (Pioglitazone* or Actos*).tw.
- 27 or/24-26
- 28 exp Sulfonylurea Compounds/tu [Therapeutic Use]
- 29 (Sulfonylurea* or Sulphonylurea*).tw.

30 Tolbutamide*.tw.
 31 Glibenclamide*.tw.
 32 (Glipizide* or Minodiab*).tw.
 33 (Glimepiride* or Amaryl*).tw.
 34 (Gliclazide* or Diamicron*).tw.
 35 or/28-34
 36 Metformin/
 37 (Metformin* or Glucophage*).tw.
 38 (Competact* or Janumet* or Eucras*).tw.
 39 Biguanides/ and 2012:2017.(sa_year).
 40 Biguanide*.tw. and 2012:2017.(sa_year).
 41 or/36-40
 42 Acarbose/
 43 (Acarbose* or Glucobay*).tw.
 44 or/42-43
 45 exp Insulins/tu [Therapeutic Use]
 46 exp Insulin/ad [Administration & Dosage]
 47 Insulin Infusion Systems/ and 2012:2017.(sa_year).
 48 (Insulin* adj3 (treat* or therap* or administrat* or dos* or human* or analogue* or biphasic* or basal* or protamine* or isophane* or inject* or pen* or deliver* or device* or system* or pump* or syringe* or needle*)).tw.
 49 (Insulin* adj3 (Intermediate* or shortact* or short-act* or short act* or longact* or long-act* or long act* or ultralong* or ultra-long* or ultra long*)).tw.
 50 (Actrapid* or Humulin* or Insuman* or Hypurin*).tw.
 51 (Aspart* or Novorapid*).tw.)
 52 (Glulisine* or Apidra*).tw.
 53 (Lispro* or Humalog*).tw.
 54 (Insulin* adj3 zinc* adj3 (suspension* or protamine*)).tw.
 55 (Detemir* or Levemir*).tw.
 56 (Glargine* or Lantus*).tw.
 57 Degludec*.tw.
 58 (Isophane* or Insulatard* or Humulin* or Insuman* or Novomix*).tw.
 59 or/45-58
 60 Sodium-Glucose Transporter 2/
 61 (Sodium* adj3 Glucose* adj3 Transporter* adj3 "2").tw.
 62 (Sodium* adj3 Glucose* adj3 (co-transporter* or cotransporter* or co transporter*) adj3 "2").tw.
 63 SGLT*.tw.
 64 (Canagliflozin* or Dapagliflozin* or Empagliflozin*).tw.
 65 (Meglitinide* or Nateglinide* or Repaglinide*).tw.
 66 or/60-65
 67 16 or 23 or 27 or 35 or 41 or 44 or 59 or 66
 68 7 and 67
 69 Meta-Analysis.pt.
 70 Meta-Analysis as Topic/
 71 Review.pt.
 72 exp Review Literature as Topic/
 73 (metaanaly\$ or metanaly\$ or (meta adj3 analy\$)).tw.
 74 (review\$ or overview\$).ti.
 75 (systematic\$ adj5 (review\$ or overview\$)).tw.
 76 ((quantitative\$ or qualitative\$) adj5 (review\$ or overview\$)).tw.
 77 ((studies or trial\$) adj2 (review\$ or overview\$)).tw.
 78 (integrat\$ adj3 (research or review\$ or literature)).tw.
 79 (pool\$ adj2 (analy\$ or data)).tw.
 80 (handsearch\$ or (hand adj3 search\$)).tw.
 81 (manual\$ adj3 search\$).tw.

82 or/69-81
 83 animals/ not humans/
 84 82 not 83
 85 Randomized Controlled Trial.pt.
 86 Controlled Clinical Trial.pt.
 87 Clinical Trial.pt.
 88 exp Clinical Trials as Topic/
 89 Placebos/
 90 Random Allocation/
 91 Double-Blind Method/
 92 Single-Blind Method/
 93 Cross-Over Studies/
 94 ((random\$ or control\$ or clinical\$) adj3 (trial\$ or stud\$)).tw.
 95 (random\$ adj3 allocat\$).tw.
 96 placebo\$.tw.
 97 ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$ or mask\$)).tw.
 98 (crossover\$ or (cross adj over\$)).tw.
 99 or/85-98
 100 animals/ not humans/
 101 99 not 100
 102 84 or 101
 103 68 and 102

Três pares de revisores independentes conduziram a seleção de estudos e extração de dados, e dúvidas foram discutidas com um terceiro revisor. A seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas: primeiramente, os resultados da busca foram avaliados por meio de títulos e resumos; os artigos potencialmente elegíveis foram então lidos na íntegra. Os artigos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram incluídos. A **TABELA B** apresenta os critérios de elegibilidade utilizados e o **QUADRO D** apresenta os fármacos utilizados como intervenções na revisão sistemática.

TABELA B. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DO TRATAMENTO COM USO DE HIPOGLICEMIANTES

Participantes / população:
• Adultos (>18 anos) • Pacientes com DM2 (≥ 90% da população em estudo composta por pacientes com DM2)
Intervenções e comparadores:*
• Análogo de GLP-1 • Inibidores de DPP4 • Inibidores da alfa-glicosidase • Insulina basal • Meglitinidas • Metformina • Placebo • Inibidores do SGLT2 • Sulfonilureias • Tiazolidinedionas

Desfecho(s):

- Hemoglobina glicada
 - Mortalidade geral
 - Acidente vascular cerebral
 - Infarto agudo do miocárdio
 - MACE (*major adverse cardiovascular events*)
 - Hipoglicemia grave
 - Progressão de doença renal
-

Delineamento:

- Ensaios clínicos randomizados em paralelo, com tratamento e seguimento maior ou igual a 24 semanas.
 - Ensaios clínicos randomizados *crossover*, com primeira fase de tratamento com tempo maior ou igual a 24 semanas.
-

*Medicamentos não disponíveis no SUS, ou mesmo no Brasil, foram incluídos na análise por contribuírem com evidência indireta para as intervenções de interesse na metanálise em rede. Estudos avaliando rosiglitazona não foram incluídos.

QUADRO D. CLASSE E FÁRMACOS UTILIZADOS COMO INTERVENÇÕES NA REVISÃO SISTEMÁTICA

Classe	Droga	Via de administração
Inibidores de Alfa-glicosidase	Acarbose	Oral
	Miglitol	
	Voglibose	
Inibidores de DPP4	Vildagliptina	Oral
	Linagliptina	
	Saxagliptina	
	Alogliptina	
	Gemigliptina	
	Trelagliptina	
	Tenegliptina	
	Anagliptina	
	Sitagliptina	
Agonista do Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	Dulaglutida	Subcutânea
	Exenatida	
	Liraglutida	
	Albiglutida	
	Taspoglutida	
	Lixisenatida	
Meglitinidas	Nateglinida	Oral
	Repaglinida	
Tiazolidinedionas	Lobeglitazona	Oral
	Rivoglitazona	
	Pioglitazona	

Inibidores do cotransportador 2 de sódio e glicose (SGLT2)	Canagliflozina	Oral
	Dapagliflozina	
	Luseogliflozina	
	Tofogliflozina	
	Ipragliflozina	
	Empagliflozina	
Sulfonilureias	Clorpropamida	Oral
	Glibenclamida	
	Gliclazida	
	Glimeripida	
	Glipizide	
Biguanidas	Metformina	Oral
	Metformina de liberação prolongada	
insulina longa-duração	Detemir	Subcutânea
	Glargina 100	
	Glargina 300	
	Degludeca	
Insulina intermediária	NPH	

A extração de dados foi conduzida utilizando uma planilha previamente definida e validada pelo grupo. Antes de definir os dados como “não informado”, fontes adicionais de dados foram buscadas além da publicação principal do estudo: material suplementar, publicações adicionais do mesmo estudo e plataforma de registro de protocolos estudos (clinicaltrials.gov). Além disso, os dados extraídos e apresentados no material anexo da diretriz do NICE foram tabelados e utilizados para análise dos dados. No caso de o estudo apresentar mais de um tempo de seguimento, foi extraído o maior tempo de seguimento disponível. Para a coleta de dados, priorizou-se análises por intenção de tratar. Caso este dado não fosse fornecido nos dados contínuos foram coletados dados da análise *per protocol*. Para os dados categóricos, as taxas de eventos foram calculadas a partir dos números de indivíduos randomizados. Estudos com mais de um braço com o mesmo medicamento em diferentes doses tiveram esses braços combinados. Os desfechos MACE, progressão de doença renal e hipoglicemia grave foram considerados conforme definição dos estudos. A maior parte dos trabalhos considerou MACE como IAM, AVC e morte cardiovascular; hipoglicemia grave como evento de hipoglicemia no qual o indivíduo necessitava ajuda de terceiros; e progressão da doença renal como a redução da taxa de filtração glomerular.

Os dados foram sumarizados utilizando metanálise tradicional para a comparação direta de dois braços de tratamento e metanálise em rede para a comparação simultânea de todos os braços

de tratamento. Para o desfecho hemoglobina glicada, a medida de efeito considerada foi a diferença bruta entre as médias (Dif M); para os desfechos categóricos foi considerado o risco relativo (RR).

Em relação à metanálise tradicional, todos os pares de tratamentos que apresentaram resultados para pelo menos um dos desfechos considerados nesta revisão foram sumarizados através do modelo de efeitos aleatórios com o método de Der Simonian e Laird como estimador da variância. A medida metanalítica foi estimada utilizando o método do inverso da variância para o desfecho quantitativo e o método de Mantel Haenzel para os desfechos binários. Heterogeneidade entre os estudos foi avaliada através da estatística I^2 . Viés de publicação foi avaliado através da inspeção visual dos gráficos de funil.

Todos os desfechos que apresentaram resultados para pares de tratamento que formavam uma rede de evidências foram sumarizados através de um modelo de rede. Os modelos considerados foram baseados nos modelos propostos por Dias et al⁴. Para o desfecho contínuo foi utilizado o modelo normal com função de ligação identidade cuja medida de efeito estimada é a Diferença Bruta entre Médias. Para os desfechos binários foi utilizado o modelo binomial com função de ligação log cuja medida de efeito estimada é o risco relativo. Ao total, foram realizadas 10 metanálises em rede: 3 para monoterapia e 7 para terapia de intensificação.

Os modelos de efeito fixo e de efeitos aleatórios com homogeneidade de variâncias foram, ambos, ajustados para todas as redes. Todos os modelos ajustados seguem a abordagem Bayesiana de inferência. Prioris conjugadas não informativas foram utilizadas. Para minimizar a autocorrelação intrínseca originada pela geração das cadeias de Markov foi escolhido, para cada rede, um valor de intervalo para considerar as simulações. Este valor foi determinado com base na inspeção visual dos gráficos de autocorrelação. A convergência das cadeias foi avaliada através da inspeção visual dos gráficos de trajetórias das cadeias. O número de simulações após a convergência utilizado para inferência foi determinado de modo a garantir que o erro de Monte Carlo fosse menor que 5% do desvio padrão amostral para todos os parâmetros de cada modelo. A escolha entre o modelo de efeito fixo e o de efeitos aleatórios foi realizada com base no valor do *deviance information criterion* (DIC) de cada modelo. A avaliação de inconsistência entre evidência direta e indireta foi realizada através do método “*split node*” proposto por Dias et al⁵.

Alguns estudos utilizados nas redes de intensificação apresentaram múltiplos braços com tratamentos compostos em alguns braços. Estas composições, por vezes, formavam diferentes

pares do interesse desta revisão. Assim, alguns estudos foram separados em estudos de pares independentes. Por exemplo: em um estudo de três braços (braço 1= saxagliptina + dapagliflozina + metformina, braço 2 = saxagliptina + placebo + metformina e braço 3= dapagliflozina + placebo + metformina), podemos fazer 3 comparações. No primeiro caso, a comparação braço 1 vs braço 2 é a comparação dapagliflozina vs placebo (com saxagliptina e metformina como co-intervenções); braço 1 vs braço 3 é a comparação saxagliptina vs placebo (com dapagliflozina e metformina como co-intervenções); e braço 2 vs braço 3 é a comparação saxagliptina vs dapagliflozina (com placebo e metformina como co-intervenções). Assim, o braço 1 é considerado como dapagliflozina na comparação com braço 2 e como saxagliptina na comparação com braço 3. Nesta situação, para a metanálise de rede, o estudo foi dividido em 3 estudos independentes: dapagliflozina vs placebo, saxagliptina vs placebo e dapagliflozina vs saxagliptina. Os resultados de cada braço foram divididos por 2 visto que entraram em duas comparações. Para o desfecho contínuo, a divisão foi feita no tamanho amostral e mantida a mesma média. Para os desfechos binários foram divididos o número de pacientes e o número de eventos. Quando o tamanho amostral era ímpar, este foi considerado como número de pacientes menos 1.

Estudos com zero eventos podem causar instabilidade no ajuste das redes, principalmente quando o estudo com zero eventos é o único estudo do par. Assim, nessas situações, foram realizados ajustes conservadores. Estudos com zero eventos nos dois braços foram excluídos das análises. As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software R (versão 3.5.2), pacotes meta, metafor, gemtc, coda e rjags.

Os fármacos foram ranqueados conforme a probabilidade de ser a melhor opção de tratamento conforme a sumarização feita através do cálculo SUCRA (área sob a curva de classificação cumulativa - *surface under the cumulative curve*) proposto por Salanti et al⁶.

REUTILIZAÇÃO DE AGULHAS

A busca pela literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (PubMed), CINAHL, Scopus e Web of Science. Dois revisores avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, e dúvidas foram discutidas com um terceiro revisor. Foram incluídos estudos avaliando a reutilização de agulhas para aplicação de insulina em pacientes com DM tipo 1 ou 2. A estratégia de busca e os critérios de inclusão estão descritos nos **QUADROS E e F**. Os desfechos avaliados foram lipohipertrofia, dor, infecção no local da injeção e variabilidade do controle glicêmico. A extração de dados foi realizada em planilha previamente definida e validada pelo grupo. Os

dados extraídos foram sumarizados e quando possíveis combinados por metanálise. As metanálises foram realizadas no software R (versão 3.4.1), com o pacote *meta*, utilizando o modelo de efeitos aleatórios e sumarizando os dados em risco relativo (RR). A heterogeneidade entre os estudos foi analisada utilizando a estatística Q e o teste I-quadrado.

QUADRO E. ESTRATÉGIA DE BUSCA SOBRE A REUTILIZAÇÃO DE AGULHAS

1. "Insulin"[MeSH Terms]
2. Insulin[Title/Abstract]
3. #1 OR #2
4. "Needles"[MeSH Terms]
5. needle*[Title/Abstract]
6. "Syringes"[MeSH Terms]
7. syringe*[Title/Abstract]
8. #4 OR #5 OR #6 OR #7
9. "Equipment Reuse"[MeSH Terms]
10. reuse*[Title/Abstract]
11. reusing[Title/Abstract]
12. re?use[Title/Abstract]
13. recycling[Title/Abstract]
14. reusability[Title/Abstract]
15. "repeated use"[Title/Abstract]
16. "multiple use"[Title/Abstract]
17. "recurrent use"[Title/Abstract]
18. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
19. #3 AND #8 AND #18

QUADRO F. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA REUTILIZAÇÃO DE AGULHAS

Participantes/população
• Adultos e crianças com diabetes melito tipo 1 ou 2
Intervenção(s), exposição (s)
• Reutilização da agulha para aplicação de insulina
Comparador(es), controle (s)
• Utilização única da agulha para aplicação de insulina
Desfecho (s)
• Lipohipertrofia
• Dor e desconforto
• Infecção no local da injeção
• Variabilidade no controle glicêmico

Valores e Preferências dos Pacientes

Para avaliar valores e preferências de pacientes com DM2, não foi realizada busca sistemática da literatura. A partir dos desfechos avaliados pela diretriz do NICE, foram selecionados aqueles

considerados de maior importância para o Brasil, conforme discussão entre grupo coordenador e Ministério da Saúde.

Avaliação da Qualidade da Evidência

Para a avaliação da qualidade da evidência foi utilizado o sistema GRADE⁷. Foram desenvolvidas tabelas de evidências para cada questão PICO, onde a comparação de cada par foi avaliada considerando os critérios: risco de viés, inconsistência entre os estudos, presença de evidência indireta, imprecisão dos resultados, viés de publicação. Para as comparações nas metanálises em rede também foram avaliados a incoerência entre a evidência direta e a indireta e intransitividade. No **QUADRO G**, há definição dos domínios utilizados na avaliação da qualidade da evidência segundo metodologia GRADE⁸.

QUADRO G. DEFINIÇÕES DOS DOMÍNIOS GRADE

Risco de viés	Limitações metodológicas referentes ao delineamento ou execução do estudo. As limitações metodológicas indicam uma maior propensão a vieses, diminuindo assim a confiança na estimativa de efeito.
Inconsistência	Diferenças nas estimativas de efeito dos estudos que avaliaram a mesma comparação. O julgamento da inconsistência é baseado na similaridade das estimativas de efeito, na sobreposição dos intervalos de confiança e em critérios estatísticos, como o I^2 .
Evidência indireta	Evidência originária de participantes, intervenções ou desfechos diferentes daqueles considerados na questão de pesquisa (PICO) da revisão sistemática ou da diretriz clínica.
Imprecisão	Estimativa do efeito apresenta intervalos de confiança de 95% amplos. Considera-se impreciso um intervalo com limites que poderiam gerar recomendações divergentes se o efeito real não for a estimativa sumária.
Viés de publicação	Maior probabilidade de publicação ocorre para estudos grandes e/ou positivos. Geralmente, estudos pequenos e/ou com resultados negativos, quando publicados, estão na língua nativa dos pesquisadores, em revistas com menor visibilidade e após maior intervalo de tempo.
Estimativa direta	Estimativa de efeito originária de uma comparação de estudos cabeça-à-cabeça de interesse.
Estimativa indireta	Estimativa de efeito originária de duas ou mais comparações de estudos cabeça-à-cabeça (A vs B; A vs C) que compartilham um comparador comum (A).
Intransitividade	Diferenças nas características dos estudos (características dos pacientes, co-intervenções, intervenções, comparadores, mensuração do desfecho) que poderiam modificar o efeito do tratamento nas comparações diretas que formam a base para a estimativa indireta.
Incoerência	Diferença entre o efeito da estimativa direta e indireta.

Fonte: Adaptado de Puhan, 2014⁹ e Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde (Ministério da Saúde, 2014)¹⁰.

Desenvolvimento de Recomendações

Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou fraca, de acordo com o sistema GRADE (**QUADRO H**).

QUADRO H. IMPLICAÇÃO DA FORÇA DA RECOMENDAÇÃO PARA PROFISSIONAIS, PACIENTES E GESTORES EM SAÚDE

Público alvo	Forte	Fraca (condicional)
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo considerável número não aceitaria essa recomendação.
Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.

Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde (Ministério da Saúde, 2014)¹⁰.

Para elaboração das recomendações, foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, o nível de evidências para os mesmos, além de custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e demais barreiras para implementação. A recomendação pode ser a favor ou contra a intervenção proposta, e ainda pode ser uma recomendação forte (o grupo está bastante confiante que os benefícios superam os riscos) ou fraca (a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco). Considerações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou esclarecimentos sobre as mesmas estão documentadas ao longo do texto.

A direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante a reunião presencial de elaboração das recomendações. O grupo desenvolvedor da diretriz recebeu as tabelas GRADE de cada questão PICO e após iniciaram-se as discussões e apresentação das evidências, riscos e benefícios da intervenção proposta, custos e valores e preferências dos pacientes. O coordenador da diretriz apresentou oralmente cada um dos itens

acima citados em reuniões que ocorreram em novembro de 2017 e fevereiro de 2019. Na reunião de fevereiro de 2017, foram realizadas as recomendações sobre antidiabéticos (monoterapia) e reutilização de agulhas para insulina.

Em relação à intensificação de tratamento, frente às informações apresentadas, o grupo concluiu que quatro classes de medicamentos poderiam ser recomendadas: GLP1, SGLT2, sulfonilureias e insulina NPH, contudo, solicitou subsídio por meio de estudo farmacoeconômico para definição das estratégias de intensificação do tratamento hipoglicemiante.

Foi realizado estudo de custo-utilidade, com base na adaptação de modelo de microsimulação desenvolvido pela Universidade de York, utilizando dados do UKPDS, sendo utilizados parâmetros para o modelo obtidos a partir da metanálise em rede desenvolvida e de parâmetros referentes à população brasileira. Foram comparadas as seguintes classes terapêuticas: sulfonilureias, insulina NPH, SGLT2 e agonistas de GLP1. Detalhes adicionais da metodologia podem ser consultados no relatório de recomendação nº 524 empagliflozina e dapagliflozina para o tratamento do diabetes melito tipo 2.

Em reunião no dia 12/02/2019, foram apresentados os resultados da avaliação econômica ao grupo de elaboração das recomendações do PCDT para o tratamento de DM2. Diante dos dados apresentados, o grupo decidiu por realizar o pedido de incorporação de empagliflozina e dapagliflozina, medicamentos da classe SGLT2 para tratamento de pacientes com DM2 com indicação para intensificação de terapia. A análise das evidências e dados econômicos propiciou a discussão dos grupos de pacientes que mais se beneficiariam do tratamento com esta classe farmacológica e grupos ainda não contemplados pelo tratamento farmacológico disponível até o momento. Dessa forma, foram indicados seis cenários a serem sugeridos no processo de incorporação de tecnologias atrelado ao tratamento do DM2. Os cenários estão descritos abaixo:

Cenário 1. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos, em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação.

Cenário 2. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação.

Cenário 3. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular, em uso da tecnologia em avaliação como 1ª intensificação.

Cenário 4. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos, em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação.

Cenário 5. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação.

Cenário 6. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular, em uso da tecnologia em avaliação como 2ª intensificação.

O processo de incorporação foi avaliado no dia 04 de dezembro de 2019 em reunião da CONITEC, onde o plenário decidiu pela incorporação de um medicamento da classe SGLT2 (empaglifozina e dapaglifozina) no SUS para pacientes com diabetes melito tipo 2, com idade igual ou superior a 65 anos e doença cardiovascular estabelecida (infarto agudo do miocárdio prévio, cirurgia de revascularização do miocárdio prévia, angioplastia prévia das coronárias, angina estável ou instável, acidente vascular cerebral isquêmico prévio, ataque isquêmico transitório prévio, insuficiência cardíaca com fração de ejeção abaixo de 40%).

Aspectos Econômicos

Aspectos econômicos foram considerados na elaboração desta Diretriz, sendo utilizada a obtenção do custo direto das intervenções com o tratamento farmacológico de acordo com os valores praticados pelo Ministério da Saúde (**TABELA C**) e pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, análise econômica da potencial incorporação no SUS da classe de medicamentos SGLT2 para o tratamento de pessoas com DM2 e análise do impacto orçamentário, sendo realizada seis avaliações, cada qual para uma das seis diferentes propostas de incorporação.

TABELA C. PARÂMETROS DE CUSTOS DOS HIPOGLICEMIANTES AVALIADOS

Classe	Medicamento	Dose usual	Preço (R\$)	Preço anual (R\$)
Biguanidas	Metformina	850mg, 2x/dia		36,50
	Dulaglutida	1.5mg / 1x semana	73,59 (1,5mg, 0,5 mL) ^a	3.826,87
	Exenatida	10mg / 2x dia	319,15 (250 mcg/mL, 2,4 mL) ^a	3.829,82
			106,44 (6 mg/mL, 3 mL) ^a	
	Liraglutida	1,2mg / 1x dia	mL) ^a	3.831,84
GLP-1	Lixisenatida	20mg / 1x dia	238,36 (0,10mg/mL, 3 mL) ^a	5.720,4

SGLT-2	Canaglifozina	100mg, 3x/dia	23,43 (100mg, 10 cps) ^a	2.527,20
	Dapaglifozina	10mg, 1x/dia	77,72 (10mg, 30 cps) ^a	932,40
	Empaglifozina	25mg, 1x/dia	96,96 (25mg, 30 cps) ^a	1.162,80
Sulfoniluréias	Clorpropamida	500mg, 1x/dia	7,97 (250mg, 30 cps) ^a	194,40
	Glibenclamida	10mg, 2x/dia	4,89 (5mg, 30 cps) ^{c,d}	28,80
	Gliclazida	60mg, 1x/dia	21,64 (30mg, 60 cps) ^c	133,20
	Glimeperida	2mg, 1x/dia	14,62 (2mg, 30 cps) ^c	176,40
	Glipizida	5mg, 1x/dia	19,02 (5mg, 15 cps) ^c	457,20
Insulina	NPH	40UI, 1x/dia	17,05 (100U/mL, 10mL) _d	245,52
	Agulhas	1 agulha / 8 aplicações	0,2735 (1 un) ^d	12,58
	Monitor	1 unidade a cada cinco anos	44,70 (1 un) ^d	8,94
		150 unidades/ano (primeiro ano)	0,4373 (1 un) ^d	65,60
		120 unidades/ano (anos posteriores)	0,4373 (1 un) ^d	52,48

Em negrito o fármaco utilizado no modelo.

a. CMED PMVG 0%, sem impostos

b. Preço proposto em avaliação da empagliflozina para incorporação no SUS

c. Preço do medicamento genérico

d. Banco de Preços em Saúde

Avaliação econômica

Para a realização da avaliação da custo-efetividade e da avaliação do impacto orçamentário foram considerados as seguintes informações:

- Intervenção:
 - Primeira intensificação: metformina + dapaglifozina
 - Segunda intensificação: metformina + glibenclamida + dapaglifozina
- Comparador:
 - Primeira intensificação: metformina + sulfonilureia
 - Segunda intensificação: metformina + sulfonilureia + insulina NPH

Avaliação econômica

A avaliação foi realizada contra os medicamentos disponíveis atualmente no SUS, além de os análogos de GLP1, medicamento não incorporado no SUS mas que também mostrou benefício em desfechos clínicos. Na **TABELA D**, foram são apresentadas as razões de custo-utilidade incremental para a dapagliflozina 10mg, frente à alternativa atual no SUS.

TABELA D. PRINCIPAIS RESULTADOS NA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA OS SEIS CENÁRIOS

Cenários de incorporação		QALY incremental	Custo Incremental	RCEI (R\$/QALY)
Primeira intensificação	Cenário 1. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos	0,563	R\$ 12.130,00	21.525,00
	Cenário 2. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular	0,420	R\$ 11.118,00	26.511,00
	Cenário 3. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular	0,335	R\$ 8.156,00	24.350,00
Segunda intensificação	Cenário 4. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos	0,536	R\$ 8.544,93	21.538,00
	Cenário 5. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular	0,637	R\$ 8.233,00	26.537,94
	Cenário 6. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular	0,306	R\$ 5.866,00	24.385,00

Impacto orçamentário

Foi realizada estimativa do impacto orçamentário para 5 anos (entre 2019 e 2023) considerando taxa de incorporação de 40% a 90% ao longo do período, em seis diferentes cenários, considerando o custo da dapagliflozina 10 mg: de R\$ 932,40 (Forxiga® 10 mg, PMVG 0% CMED). Os resultados estão apresentados na **TABELA E**.

TABELA E. EVOLUÇÃO ESPERADA PARA O IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA UTILIZAÇÃO DE DAPAGLIFOZINA PARA O TRATAMENTO DE DIABETE MELITO TIPO 2 DO SUS DURANTE O HORIZONTE TEMPORAL DO ESTUDO NOS SEIS CENÁRIOS.

Assumida taxa de incorporação no primeiro ano de 40% da população-alvo e 90% no quinto ano.

Cenários de incorporação		1º ano de adoção	Total de 5 anos
Primeira intensificação	Cenário 1. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos	R\$ 993.159.959	R\$ 8.850.080.120
	Cenário 2. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular	R\$ 172.723.471	R\$ 1.539.144.368

	Cenário 3. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular	R\$ 82.829.540	R\$ 738.096.682
Segunda	Cenário 4. Pacientes diabéticos acima dos 35 anos	R\$ 117.215.308	R\$ 1.110.650.183
intensificação	Cenário 5. Pacientes diabéticos com doença cardiovascular	R\$ 20.385.271	R\$ 193.156.553
	Cenário 6. Pacientes diabéticos acima dos 65 anos e com doença cardiovascular	R\$ 9.775.756	R\$ 92.628.225

4. RECOMENDAÇÕES

A diretriz é composta por duas partes:

I – Tratamento do diabetes melito tipo 2 com uso de fármacos hipoglicemiantes.

II – Reutilização de agulhas para aplicação de insulina.

PARTE I – Tratamento do diabetes melito tipo 2 com uso de fármacos hipoglicemiantes

A estratégia inicial no tratamento do paciente com DM tipo 2 é a mudança do estilo de vida associada ao tratamento medicamentoso. O tratamento farmacológico hipoglicemiante inicia como monoterapia a fim de controlar o perfil glicêmico e reduzir danos micro e macrovasculares. Para pacientes que não conseguem atingir as metas glicêmicas por meio da associação de dieta, exercício e metformina, é necessário adicionar mais um hipoglicemiante, intensificando a terapia medicamentosa. A intensificação pode ser feita em uma ou mais etapas com uso de fármacos de uso oral ou injetáveis (**QUADRO I**).

Não foram realizadas recomendações sobre o uso de insulinas análogas, uma vez que as tecnologias foram recentemente avaliadas, possuindo recomendação de não incorporar no SUS¹³.

QUADRO I. FÁRMACOS DISPONÍVEIS PARA USO NO SUS

Classe	Fármacos	Dose usual	Via de Administração
SGLT2	Dapagliflozina	10mg, 1x/dia	Oral
Sulfonilureias	Glibenclamida	10mg, 2x/dia	Oral
	Gliclazida	60mg, 1x/dia	
Biguanidas	Metformina	850mg, 2x/dia	Oral
Insulinas	Regular	Conforme sugerido insulinização	Subcutânea
	NPH	Conforme sugerido insulinização	

QUESTÃO 1. QUAL TERAPIA FARMACOLÓGICA HIPOGLICEMIANTE DEVE SER USADA INICIALMENTE COMO MONOTERAPIA PARA CONTROLAR OS NÍVEIS DE GLICEMIA EM PESSOAS COM DM TIPO 2?

Recomendação 1.1: Recomendamos o uso de metformina para o tratamento inicial como monoterapia de pacientes com DM tipo 2 (nível de evidência alto, recomendação forte).

Resumo das evidências:

Foram realizadas três metanálises em rede para avaliar os efeitos das intervenções como monoterapia sobre a hemoglobina glicada, mortalidade e episódios de hipoglicemia severa em pacientes com DM tipo 2. Os artigos incluídos nas análises estão descritos no **Apêndice A** e o fluxo de seleção dos ensaios clínicos randomizados incluídos nas metanálises encontra-se no **Apêndice B**. Quando avaliada o desfecho hemoglobina glicada, comparado ao placebo, as metiglinidas apresentaram a maior redução nos valores de hemoglobina glicada (diferença média: -1,79; IC 95% -2,5 a -1,08), seguido por GLP-1 (diferença média: -0,98; IC 95% -1,2 a -0,79) e metformina (diferença média: -0,84; IC 95% -0,95 a -0,73) em comparação ao placebo. Demais comparações podem ser observadas no **Apêndice I**. Estudos foram sumarizados para avaliar o efeito da monoterapia com metformina, inibidores de DPP4, GLP-1, SGLT2, sulfonilureias TZD sobre as taxas de mortalidade. Estudos mostraram menor risco de mortalidade com o uso de metformina em relação a placebo (25 eventos a menos por 1000; RR 0,21; IC95% 0,05 a 0,72), seguido de TZD, DPP4, SGLT2 e sulfonilureias (**Apêndice J**). Para o desfecho hipoglicemia severa, estudos avaliaram o efeito da monoterapia com sulfonilureias, metformina, DPP4 ou SGLT2. Comparado às sulfonilureias, os DPP4 apresentaram o menor risco relativo para hipoglicemias severas (12 eventos a menos por 1000; RR 0,12; IC 95% 0,04 a 0,33), seguido da metformina (11 eventos a menos por 1000; RR 0,25; IC 95% 0,08 a 0,67) (**Apêndice K**).

Não foi realizada metanálise em rede para os desfechos AVC, IAM, MACE e progressão da doença renal do diabetes devida à inconsistência na rede. Entretanto, dois estudos observaram a ocorrência de AVC (5/713) nos grupos que receberam monoterapia com SGLT2^{14,15} e nenhum evento nos grupos que receberam placebo. Hong et al.¹⁶ avaliaram o uso de sulfonilureias *versus* metformina e verificou que, após 3 anos de intervenção, o número de AVC não fatais foi maior no grupo tratado com sulfonilureias (15/148 *versus* 10/156). Comparado ao placebo, as TZD parecem proteger para AVC¹⁷ e quando comparadas ao GLP-1¹⁸ ou às sulfonilureias¹⁹ não há diferença no risco. Comparações entre as intervenções com iDPP4, metformina e placebo entre si também não evidenciou diferenças nas taxas de AVC¹⁵. Para o desfecho MACE, 5 ensaios clínicos randomizados foram encontrados. Ao todo, 260 pacientes dos 1.942 indivíduos estudados apresentaram o desfecho MACE. No estudo de Hong et al.¹⁶, 43 eventos ocorreram no grupo tratado com metformina (n= 156) e 60 no grupo que recebeu sulfonilureias (n=148). Em estudo que comparou tratamento com GLP-1 ao placebo, 40 indivíduos apresentaram MACE ao longo da intervenção (n=204) comparado a 23 eventos no grupo tratado com placebo (n=105)²⁰.

Em relação ao desfecho IAM, observou-se uma pequena taxa de eventos nos 11 ECR encontrados impossibilitando a realização de metanálise em rede. As intervenções farmacológicas foram administradas em 5.927 indivíduos. Dos 904 tratados com sulfonilureias, 9 apresentaram IAM. Treze indivíduos apresentaram IAM dentre os 1.647 tratados com TZD, e de 699 tratados com metformina, 8 apresentaram IAM. No grupo tratado com placebo (n= 619) ocorreram 7 eventos. Intervenção com SGLT2, GLP-1 e DPP4 apresentaram 1 ou 0 eventos.

A partir da mesma revisão sistemática, cinco ECR avaliando a progressão da doença renal do diabetes foram encontrados. As taxas de eventos com o uso de iDPP4 foi menor quando

comparado a metformina ou placebo²¹. Em estudos que compararam o uso de metformina com SGLT2²² ou placebo^{14,23,24}, menores taxas de eventos foram observadas com a primeira intervenção.

Os resultados das comparações entre placebo e as diferentes classes de medicamentos são apresentados nas **TABELAS F a H**, e nos **Apêndices C a E**.

Considerações:

Metformina deve ser a escolha inicial de terapia farmacológica hipoglicemiante como monoterapia para controlar os níveis de glicemia no DM tipo 2. A escolha pela metformina se deu pelos benefícios em relação ao controle glicêmico, mortalidade e hipoglicemia severa. Apesar de ter apresentado o terceiro melhor desempenho em relação à redução da glicemia e segundo em relação à mortalidade, há grande experiência de uso deste medicamento no Brasil – que já está incorporado ao SUS e possui baixo custo de tratamento –, não favorecendo nenhum grupo específico de pacientes. Fatores adicionais como a melhora no controle do peso e apresentação como formulação oral, preferível pelos pacientes, aumentam a aceitabilidade.

Para auxiliar a tomada de decisão, foram elencados os possíveis riscos relacionados ao uso dos fármacos. Dentre os possíveis efeitos adversos do uso da metformina, destaca-se a deficiência de vitamina B12, porém, esta é facilmente corrigida. Mais de 10% da população com DM tipo 2 em uso de metformina apresentam intolerância gastrointestinal a este medicamento²⁵. Portanto, sulfonilureias, podem ser considerados como monoterapia no tratamento de pacientes com DM2 intolerantes à metformina. Outro aspecto a ser considerado é a contraindicação de uso de metformina por pacientes com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) menor que 30 mL/minuto/1,73m², pacientes com insuficiência cardíaca classe IV ou insuficiência hepática avançada.

RECOMENDAÇÕES PARA PESQUISA

- Existem poucos estudos que comparam o uso de metformina de liberação lenta *versus* liberação imediata. Em busca estruturada realizada pelo grupo coordenador, observou-se que os estudos encontrados possuem baixa qualidade metodológica e alto risco de viés, principalmente de seleção da população estudada. É necessário realizar revisão sistemática da literatura para procurar evidências de melhor qualidade e esclarecer se os benefícios da metformina de liberação lenta são equiparáveis com a metformina de liberação imediata.

TABELA F. RESULTADOS PARA O DESFECHO HEMOGLOBINA GLICADA E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	Diferença				Ranking	Qualidade	
Glinidas	4	500	-,79	(	- 2,5	a	-1,08)	1	Baixa
GLP1	12	2618	-0,98	(	-1,2	a	-0,79)	2	Moderada
Metformina	56	9635	-0,84	(	-0,95	a	-0,73)	3	Moderada
TZD	31	4960	-0,83	(	-0,97	a	-0,7)	4	Moderada
Sulfo	43	4197	-0,79	(	-0,93	a	-0,67)	5	Moderada
SGLT2	17	4315	-0,79	(	-0,93	a	-0,64)	6	Alta
Insulina	2	59	-0,67	(	-1,1	a	-0,26)	7	Muito Baixa
Acarbose	24	2168	-0,69	(	-0,83	a	-0,55)	8	Moderada
DPP4	38	7139	-0,64	(	-0,75	a	-0,53)	9	Alta
Placebo (comparador)	65	5510	---				10	---	

TABELA G. RESULTADOS PARA O DESFECHO MORTE E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
Metformina	11	3445	18	0,21 (0,05 a 0,72)	1	Baixa
TZD	3	848	4	0,24 (0,05 a 1,1)	2	Baixa
DPP4	8	1708	12	0,3 (0,08 a 0,93)	3	Baixa
SGLT2	8	2118	8	0,33 (0,09 a 1,1)	4	Baixa
Sulfo	7	2220	38	0,55 (0,14 a 1,9)	5	Muito Baixa
GLP1	1	204	3	3,61 (0,19 a 69,26)	6	Muito Baixa
Placebo (comparador)	7	1193	5	---	7	---

TABELA H. RESULTADOS PARA O DESFECHO HIPOGLICEMIA SEVERA E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4 (B)	6	4	1239	0,14 (0,04 a 0,33)	1	Baixa
Metformina (D)	5	6	2204	0,25 (0,08 a 0,67)	2	Baixa
SGLT2 (C)	2	1	748	0,41 (0,05 a 3,9)	3	Baixa
Sulfo (comparador)	7	36	2523	---	4	---

QUESTÃO 2: QUANDO A INTENSIFICAÇÃO DO TRATAMENTO É RECOMENDADA, QUAL HIPOGLICEMIANTE DEVE SER ADICIONADO À MONOTERAPIA PARA CONTROLAR A GLICEMIA EM PESSOAS COM DM TIPO 2?

Recomendação 2.1. Sugerimos o uso das seguintes medicações na necessidade de intensificação do tratamento hipoglicemiante de pacientes com DM tipo 2: sulfonilureias, insulina NPH, SGLT2 e GLP-1, em vez de acarbose, metiglinidas, DDP4, TZD (nível de evidência moderado a muito baixo, recomendação fraca).

Recomendação 2.2. Recomendamos o uso de SGLT2 em vez de GLP-1 para intensificação de pacientes com DM tipo 2 (nível de evidência moderada, recomendação forte).

Recomendação 2.3. Sugerimos SGLT2 em vez de sulfonilureias ou insulina para intensificação de pacientes com DM tipo 2 (nível de evidência moderada, recomendação fraca).

Resumo de evidências:

Foram realizadas sete metanálises em rede para avaliar os efeitos das intervenções como terapias de intensificação combinadas à metformina. Como desfechos, foram avaliados redução dos níveis de hemoglobina glicada, mortalidade, IAM, AVC, eventos adversos cardiovasculares graves, progressão de doença renal e episódios de hipoglicemia severa em pacientes com DM tipo 2. Os artigos incluídos nas análises estão descritos no **Apêndice A** e o fluxo de seleção dos ensaios clínicos randomizados incluídos nas metanálises encontra-se no **Apêndice B**.

Ensaios clínicos randomizados foram sumarizados para a avaliação do desfecho de redução de hemoglobina glicada. Comparadas ao tratamento com placebo, as intervenções DDP4, GLP-1, inibidores de alfa-glicosidase, insulina, meglitinidas, SGLT2, sulfonilureias e TZD apresentaram efeito efetivo semelhante sobre a redução de hemoglobina glicada. As comparações podem ser observadas **TABELA I** e no **Apêndice F**.

Estudos foram sumarizados para avaliar o efeito das terapias medicamentosas sobre as taxas de mortalidade. Estudos mostraram menor risco de mortalidade com o uso de SGLT2 em relação a placebo (RR 0,82; IC 95% 0,73 a 0,91, nível de evidência moderada), seguido de GLP-1 (RR 0,87; IC 95% 0,81 a 0,94, nível de evidência moderada). As demais comparações podem ser observadas na **TABELA J** e no **Apêndice G**.

O efeito dos fármacos hipoglicemiantes sobre o risco de AVC foi sumarizado através de uma metanálise. Em comparação com o grupo placebo, o grupo tratado com insulina reduziu o risco de AVC em 66% (RR: 0,34; IC 95% 0,1 a 0,87, nível de evidência muito baixa), porém, as evidências desse resultado tiveram imprecisão muito grave. As demais comparações não apresentaram diferenças significativas sobre o risco de AVC (**TABELA K** e **Apêndice H**).

Para o desfecho IAM, em comparação com grupo placebo, o grupo tratado com SGLT2 apresentou menor taxa de IAM (RR: 0,79; IC 95% 0,64 a 0,92, nível de evidência moderada). As demais comparações não apresentaram diferenças significativas na taxa de IAM (**TABELA L** e **Apêndice I**).

Estudos avaliaram o efeito de terapias farmacológicas diferentes sobre o desfecho efeitos adversos cardiovasculares graves (MACE). Em comparação com o grupo placebo, o grupo tratado com SGLT2 diminuiu o risco de MACE em 14 % (RR: 0,86; IC 95% 0,79 a 0,94, nível de evidência alta), seguido por GLP-1 (RR: 0,93; IC 95% 0,88 a 0,99, nível de evidência alta). Já o

grupo tratado com sulfonilureias teve o risco de MACE aumentado em 77 % (RR: 1,77; IC 95% 1,06 a 2,99, nível de evidência baixa). As demais comparações não apresentaram diferenças significativas sobre o risco de MACE (**TABELA M e Apêndice J**). Outra metanálise em rede foi construída para avaliação do risco de progressão de doença renal com terapias farmacológicas diferentes. Estudos mostraram menor risco de progressão de doença renal com o uso de GLP-1 em relação a placebo (RR: 0,80; IC 95% 0,69 a 0,92, nível de evidência alta). As demais comparações não apresentaram diferenças significativas sobre o risco de progressão de doença renal (**TABELA N e Apêndice K**).

Outra metanálise em rede foi construída para avaliação do risco de hipoglicemia grave com terapias farmacológicas diferentes. Em comparação com o grupo placebo, o grupo tratado com sulfonilureias aumentou o risco de hipoglicemia grave em 227% (RR: 3,27; IC 95% 2,09 a 5,22, nível de evidência moderada), seguido por DDP4 (RR: 1,21; IC 95% 1,04 a 1,42, nível de evidência alta). As demais comparações não apresentaram diferenças significativas sobre o risco de hipoglicemia grave (**TABELA O e Apêndice L**).

A análise em rede apresentou algumas limitações, como o pequeno número de eventos e de estudos avaliando determinadas comparações de drogas. Isto gera incerteza quanto aos dados apresentados em determinados desfechos como, por exemplo, IAM com o uso de insulina.

Considerações:

As intervenções DDP4, inibidores de alfa-glicosidade, meglitinidas e TZD não apresentam claras vantagens frente às demais alternativas. Além disso, essas intervenções são onerosas e não estão disponíveis no SUS. Assim, o julgamento é que o uso e oferta dessas drogas não deveriam ser priorizados no sistema.

Diante dos dados disponíveis, GLP-1 e SGLT2 são as alternativas com maior eficácia na prevenção de desfechos cardiovasculares, porém, implicam maiores custos do que os medicamentos hoje disponíveis no sistema. Foi realizada uma avaliação de custo-efetividade comparando essas duas medicações, que mostrou menores custos e maior benefício para SGLT2. Assim, o painel decidiu não recomendar o uso de GLP-1 na intensificação do tratamento hipoglicemiante de pacientes com DM tipo 2 e recomendou o uso SGLT2, condicionado à sua incorporação no SUS. Entende-se que o custo no SUS pode ser um impeditivo, assim, o painel indicou como grupo com maior benefício potencial aqueles com idade igual ou superior a 65 anos e presença de doença cardiovascular, uma vez que esse é o grupo de maior risco e com maior benefício de acordo com os estudos clínicos disponíveis.

Apesar de não ter sido o objetivo desta diretriz, o painel ressaltou limitações e benefícios de alguns fármacos específicos. O GLP-1 liraglutida apresenta mais evidências de benefício em relação ao controle glicêmico, redução de desfechos cardiovasculares e episódios de hipoglicemia, quando comparado aos demais medicamentos da mesma classe. Entretanto, a liraglutida é contraindicada para pacientes com TFG <30 mL/min e dulaglutida se a TFG < 15 mL/min. Em relação à prescrição de SGLT2, há contraindicação de uso de canagliflozina e empagliflozina se TGF < 45 mL/min. e de dapagliflozina se TFG <60 mL/min²⁶. Empagliflozina e dapagliflozina apresentam os maiores benefícios em relação a desfechos cardiovasculares e canagliflozina está associada a quadros de amputação. As sulfonilureias também apresentam riscos diferentes entre si para alguns desfechos. Gliclazida parece ter melhores benefícios em comparação com a glibenclamida, como menor risco de hipoglicemias e de desfechos cardiovasculares^{27,28}.

As insulinas, de maneira geral, foram consideradas como uma das opções para intensificação do tratamento, porém, nesse momento não foram avaliados os análogos de insulina individualmente. Estes parecem ter efetividade semelhante, contudo, apresentam benefícios como a maior facilidade de uso e menos episódios de hipoglicemia quando comparados à insulina NPH. Recentemente, a Conitec incorporou ao SUS análogos de insulina para o tratamento do DM tipo 1 (Portaria SCTIE/MS nº 12/2018 - Publicada em 29/10/2018), mas os análogos não estão incorporados no tratamento do DM tipo 2. A associação de insulina ao tratamento medicamentoso do paciente com DM tipo 2 é uma prática habitual no Brasil. As insulinas são alternativas terapêuticas válidas no caso de falha na monoterapia ou para pacientes com longo tempo de doença que evoluem com falência da célula beta e não respondem a outras terapêuticas. Entretanto, considera-se que o uso de insulina reduz a qualidade de vida, principalmente em relação a aspectos sociais, por ser um medicamento injetável.

As sulfonilureias também foram sugeridas por parte do painel como uma das opções de intensificação do tratamento hipoglicemiante. A decisão foi tomada levando-se em conta que este medicamento melhora o controle glicêmico, reduz complicações microvasculares, possui baixo custo e já está incorporado ao SUS. Entretanto, estes benefícios podem vir associados a maior incidência de desfechos macrovasculares que podem não ser tão amplos, conforme evidência da metanálise em rede, devido à baixa qualidade da evidência subjacente. Ressalta-se que o estudo UKPDS demonstrou redução de complicações microvasculares com o uso de glibenclamida e evidências recentes com maior rigor metodológico, como o estudo ADVANCE²⁹, mostraram segurança para desfechos cardiovasculares e risco de hipoglicemias.

TABELA I. RESULTADOS PARA O DESFECHO HEMOGLOBINA GLICADA E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	Dif Médias (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	101	30.418	-0,42 (-0,49 a -0,36)	8	Moderada ^a
GLP-1	55	19.379	-0,68 (-0,77 a -0,60)	1	Moderada ^b
Inibidores alfa-glicosidase	8	579	-0,30 (-0,52 a -0,07)	9	Alta
Insulina	27	5.657	-0,48 (-0,61 a -0,35)	6	Moderada ^b
Meglitinidas	5	448	-0,65 (-0,94 a -0,36)	3	Alta
Metformina	26	3.981	-0,64 (-0,76 a -0,52)	2	Alta
SGLT2	51	15.325	-0,58 (-0,66 a -0,50)	4	Alta
Sulfonilureias	46	10.898	-0,45 (-0,54 a -0,35)	7	Muito baixa ^c
TZD	24	5.340	-0,49 (-0,61 a -0,35)	5	Muito baixa ^d
Placebo (comparador)	176	37.381	---	10	---

Dif Médias: Diferença de médias; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

a. Risco de viés grave

b. Inconsistência grave

c. Risco de viés grave, inconsistência grave, incoerência grave e imprecisão grave

d. Risco de viés grave, inconsistência grave e imprecisão grave

TABELA J. RESULTADOS PARA O DESFECHO MORTALIDADE GERAL E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	41	28.138	706	1,05 (0,95 a 1,17)	9	Moderada ^a
GLP-1	33	27.677	1.140	0,87 (0,81 a 0,94)	3	Moderada ^a
Inibidores alfa-glicosidase	1	553	0	1,56 (0,18 a 11,84)	7	Muito baixa ^b
Insulina	11	2.956	16	0,93 (0,53 a 1,61)	5	Baixa ^c
Meglitinidas	2	765	2	1,65 (0,31 a 8,92)	8	Muito baixa ^b
Metformina	5	999	3	1,58 (0,69 a 3,61)	10	Baixa ^c
SGLT2	31	23.245	1.675	0,82 (0,73 a 0,91)	1	Moderada ^a
Sulfonilureias	19	12.121	92	0,79 (0,55 a 1,14)	2	Muito baixa ^d
TZD	5	3.698	61	0,88 (0,56 a 1,38)	4	Baixa ^c
Placebo (comparador)	73	48.768	2.429	---	6	---

RR: risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

a. Risco de viés grave

b. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão muito grave

c. Risco de viés grave, imprecisão grave

d. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão grave

TABELA K. RESULTADOS PARA O DESFECHO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	37	25.298	247	1,06 (0,88 a 1,29)	8	Moderada ^a
GLP-1	23	23.227	444	0,89 (0,78 a 1,01)	4	Moderada ^b
Inibidores alfa-glicosidase	1	553	2	10,37 (1,19 a 241,68)	10	Baixa ^c
Insulina	5	1.299	1	0,34 (0,1 a 0,87)	1	Muito baixa ^d
Meglitinidas	1	546	0	2,02 (0,03 a 76,31)	7	Muito baixa ^e
Metformina	6	1.349	2	1,26 (0,61 a 2,59)	9	Moderada ^b
SGLT2	19	18.660	706	0,89 (0,69 a 1,08)	3	Moderada ^b
Sulfonilureias	14	8.040	43	0,99 (0,59 a 1,62)	5	Baixa ^f
TZD	3	2.991	17	0,26 (0,04 a 1,83)	2	Baixa ^f
Placebo (comparador)	62	45.381	923	---	6	---

RR: risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%

a. Risco de viés grave

b. Imprecisão grave

c. Imprecisão muito grave

d. Risco de viés muito grave, imprecisão muito grave

e. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão muito grave

f. Risco de viés grave, imprecisão grave

TABELA L. RESULTADOS PARA O DESFECHO INFARTO DO MIOCÁRDIO E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	35	24.440	544	0,99 (0,88 a 1,11)	10	Baixa ^a
GLP-1	27	23.783	1.072	0,96 (0,88 a 1,04)	5	Baixa ^a
Inibidores alfa-glicosidase	2	829	0	0,94 (0,15 a 4,97)	4	Muito baixa ^b
Insulina	8	2.664	10	1,03 (0,51 a 2,13)	8	Baixa ^a
Meglitinidas	1	546	0	0,36 (0,01 a 2,99)	1	Muito baixa ^c
Metformina	2	288	0	1,04 (0,26 a 3,52)	6	Baixa ^d
SGLT2	28	22.432	481	0,79 (0,64 a 0,92)	2	Moderada ^e
Sulfonilureias	18	9.719	58	1,01 (0,70 a 1,47)	9	Baixa ^a
TZD	4	3.415	23	0,81 (0,47 a 1,38)	3	Baixa ^a
Placebo (comparador)	74	47.834	1.974	---	7	---

RR: risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

a. Risco de viés grave, imprecisão grave

b. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão grave

c. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão muito grave

d. Imprecisão muito grave

e. Risco de viés grave

TABELA M. RESULTADOS PARA O DESFECHO *MAJOR ADVERSE CARDIAC EFFECTS* (EFEITOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES GRAVES) E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	8	16.427	1.084	0,99 (0,91 a 1,07)	4	Alta
GLP-1	7	16.782	1.860	0,93 (0,88 a 0,99)	3	Alta
Insulina	2	1.246	5	1,34 (0,34 a 6,56)	6	Baixa ^a
Metformina	2	520	0	0,25 (0,05 a 1,26)	1	Moderada ^b
SGLT2	2	10.482	1.030	0,86 (0,79 a 0,94)	2	Alta
Sulfonilureias	3	3.142	145	1,77 (1,06 a 2,99)	8	Baixa ^c
TZD	1	1.535	105	1,65 (0,91 a 2,99)	7	Muito baixa ^d
Placebo (comparador)	17	37.276	3.819	---	5	---

RR: risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

a. Risco de viés grave, imprecisão grave

b. Imprecisão grave

c. Risco de viés grave, intransitividade grave

d. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão grave

TABELA N. RESULTADOS PARA O DESFECHO PROGRESSÃO DE DOENÇA RENAL E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	8	11.354	218	1,22 (0,76 a 2,08)	6	Moderada ^a
GLP-1	4	12.502	323	0,80 (0,69 a 0,92)	1	Alta
Metformina	3	762	18	1,41 (0,61 a 3,25)	7	Moderada ^a
SGLT2	17	15.515	556	0,85 (0,60 a 1,29)	2	Moderada ^a
Sulfonilureias	6	4.147	304	0,83 (0,43 a 1,78)	3	Baixa ^b
TZD	1	1.535	282	0,83 (0,33 a 2,56)	4	Muito baixa ^c
Placebo (comparador)	25	27.284	1.044	---	5	---

RR: risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

a. Imprecisão grave

b. Intransitividade grave, imprecisão grave

c. Risco de viés grave, intransitividade grave, imprecisão grave

TABELA O. RESULTADOS PARA O DESFECHO HIPOGLICEMIA GRAVE E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA METANÁLISE EM REDE

Intervenção	Número de estudos	n total	n eventos	RR (IC 95%)	Ranking	Qualidade
DPP4	35	23.426	375	1,21 (1,04 a 1,42)	7	Alta
GLP-1	23	23.008	406	1,01 (0,78 a 1,43)	5	Baixa ^a
Insulina	9	2.224	25	1,14 (0,65 a 1,99)	6	Baixa ^b
Meglitinidas	2	268	8	2,18 (0,62 a 7,86)	8	Muito Baixa ^c
Metformina	3	553	11	0,92 (0,36 a 2,42)	3	Baixa ^b
SGLT2	23	14.440	130	0,96 (0,69 a 1,33)	2	Moderada ^d
Sulfonilureias	16	7.373	107	3,27 (2,09 a 5,22)	9	Moderada ^e
TZD	2	1.823	4	0,48 (0,16 a 1,28)	1	Muito Baixa ^f
Placebo (comparador)	60	40.402	958	---	4	---

RR: risco relativo; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

a. Viés de publicação altamente suspeito, imprecisão grave

b. Risco de viés grave, imprecisão grave

c. Risco de viés grave, intransitividade e imprecisão grave

d. Imprecisão grave

e. Risco de viés grave

f. Risco de viés grave, incoerência e imprecisão grave

RECOMENDAÇÕES PARA PESQUISA

- São necessários mais estudos avaliando o efeito do uso da insulina como tratamento de intensificação dos pacientes com DM2, em relação ao seu efeito em desfechos cardiovasculares e mortalidade.

PARTE II – Reutilização de agulhas para aplicação de insulina

QUESTÃO 3: DEVEMOS ORIENTAR PACIENTES COM DM2 A REUTILIZAR AGULHAS E SERINGAS PARA APLICAÇÃO DE INSULINA?

Recomendação 3: Sugerimos orientar a reutilização de agulhas e seringas para aplicação de insulina em pacientes com diabetes melito tipo 2.

Resumo das evidências:

Foi realizada revisão sistemática com metanálise, na qual foram incluídos 27 estudos observacionais e 1 ensaio clínico randomizado. Doze estudos foram incluídos em metanálises, que mostraram que a reutilização de agulhas aumentou o risco de lipohipertrofia; em relação a infecções no local da injeção, não foi encontrado resultado significativo (**FIGURA A e B**). Onze estudos foram incluídos em metanálise para os desfechos lipo-hipertrofia e infecção no local da injeção. A reutilização de agulhas aumentou o risco de lipo-hipertrofia (RR 1,46; IC95% 1,22 a 1,73) mas o risco de infecções no local da injeção foi semelhante (RR 1,25; IC95% 0,32 a 4,38). No estudo de Frid et al.³⁰, foi observado que há relação entre o número de vezes que a agulha é reutilizada e a presença de lipo-hipertrofia. Há diferença estatisticamente significativa ao comparar lipo-hipertrofia em pacientes que reutilizam a agulha até 10 vezes com pacientes que reutilizam mais de 10 vezes. Seis estudos observacionais (n=4787) avaliaram a associação entre reutilização de agulha e dor na aplicação de insulina. No estudo de Misnikova³¹, os 15 pacientes que reutilizaram a mesma agulha por sete dias reportaram uma sensação de dor maior do que os pacientes que não reutilizaram. No estudo de Thomas (n=56)³², 2 pacientes reportaram dor com a reutilização de agulha. No estudo de Bosquet (n=120)³³, 2 pacientes reportaram dor a partir da terceira injeção com a mesma agulha. Nos outros três estudos (n= 4566)³⁴⁻³⁶, não foi observada associação entre a reutilização de agulhas e dor. Não houve associação entre a reutilização de agulhas e o controle glicêmico inadequado. No estudo de AlHayek et al.³⁷, observou-se que uma maior proporção de pacientes com lipohipertrofia utilizavam agulhas $\geq$ 8mm.

Considerações:

Sugere-se orientar os pacientes a reutilizar agulhas para aplicação de insulina subcutânea. A agulha deve ser substituída quando o paciente notar aumento na sensação de dor, o que se estima que aconteça após 4 a 8 utilizações, podendo existir variabilidade entre os pacientes devido à espessura da pele, obesidade e variabilidade glicêmica. A decisão foi tomada com base na ausência de eventos adversos relevantes relacionados ao reuso de agulhas e à potencial economia com o reuso. O uso de seringa ou caneta deve ser considerado na contagem de reuso, pois a agulha da seringa também é utilizada para perfurar o frasco de insulina.

A qualidade da evidência para os desfechos de lipo-hipertrofia, infecção no local da injeção, dor e controle glicêmico foi considerada muito baixa. A reutilização de agulhas é uma prática já realizada mundialmente por pacientes com diabetes melito tipo 2. Assim, a inexistência de

relatos de casos de complicações graves causadas pela reutilização de agulhas corrobora para a ausência de riscos graves causados por essa prática.

Para pacientes em situação de vulnerabilidade social, como aqueles que vivem em situações precárias de moradia e saneamento, não se recomenda a reutilização de agulhas, visto que nesses casos essa prática pode apresentar riscos maiores para os pacientes.

A Conitec recomendou a incorporação de caneta para injeção de insulina no âmbito do SUS (Portaria SCTIE-MS nº 11 publicada no Diário Oficial da União (DOU) nº 50, de 14 de março de 2017). Esta tecnologia proporcionará maior comodidade na aplicação, facilidade de transporte e manuseio quando comparadas às seringas.

O paciente com DM possui grande envolvimento com cuidados diários como medicamento para diabetes bem como para comorbidades, controle de glicemia, alimentação etc. Sendo assim, considera-se de grande importância a educação do paciente quanto a essa rotina, contemplando nesta situação o uso de seringas e canetas, bem como o descarte de agulhas e seringas. Medidas educativas devem ser enfatizadas pelos profissionais de saúde, podendo basear-se em documentos como o Caderno de Atenção Básica número 36 do Ministério da Saúde³⁸.

O tamanho da agulha é um fator importante para a aceitabilidade do paciente. A utilização de agulhas com tamanho inferior a 8mm pode facilitar a adesão e aplicação do medicamento. Um estudo transversal que avaliou a medida da espessura da pele e do tecido subcutâneo por ultrassonografia nos locais de aplicação (abdômen, braços, coxas e glúteos) de 388 adultos com DM concluiu que agulhas maiores ou iguais a 8mm, se inseridas perpendicularmente e sem a realização da prega subcutânea, podem penetrar na camada intramuscular e ocasionar absorção de forma indesejada.

RECOMENDAÇÕES PARA PESQUISA

- Os estudos existentes sobre reutilização de agulha de insulina apresentam alto risco de viés e baixa qualidade metodológica. São necessários novos estudos avaliando a reutilização de agulhas para aplicação de insulina em pacientes com DM em relação a: (a) número de reutilizações que podem ser realizadas; (b) monitoramento de desfechos como dor e infecção no local da injeção.

FIGURA A. Reutilização de agulhas e risco de lipohipertrofia.

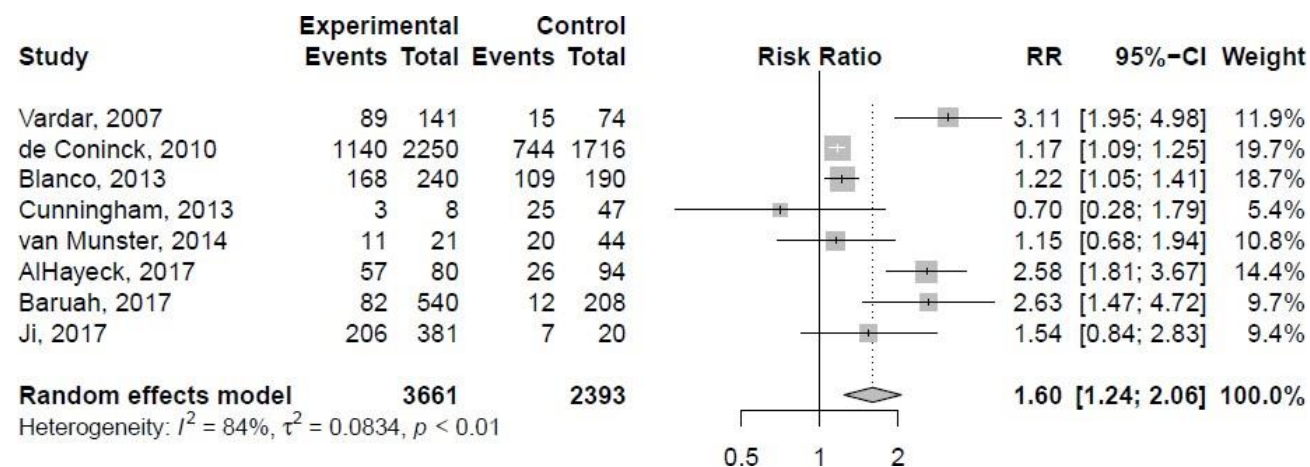
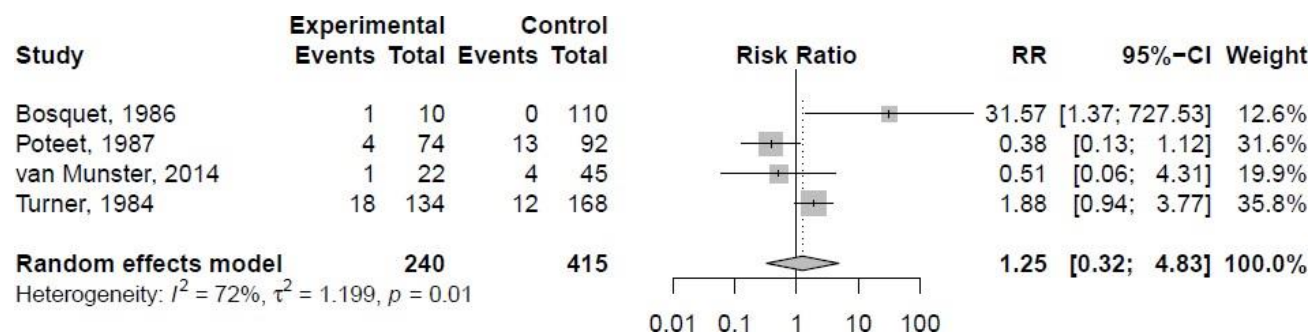


FIGURA B. Reutilização de agulhas e risco de infecção.



5. REFERÊNCIAS

1. WHO. Handbook for Guideline Development. 2014; 2nd Edition.
2. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas*. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
3. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*. 2014;186(3):E123-142.
4. Dias S WN, Sutton AJ,. *NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014.
5. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2010;29(7-8):932-944.
6. Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(2):163-171.
7. GRADE. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation <http://gradeworkinggroup.org/#>. Accessed May, 2017.
8. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2018;93:36-44.
9. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303(14):1410-1418.
10. Saúde. BMD. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. In: Ministério da Saúde SdC, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014:72.
11. Schunemann HJ, Al-Ansary LA, Forland F, et al. Guidelines International Network: Principles for Disclosure of Interests and Management of Conflicts in Guidelines. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):548-553.
12. In: Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington (DC)2011.
13. Brasil MdS. Insulinas análogas de ação prolongada para o tratamento de diabetes mellitus tipo II. In: Secretaria de Ciência TeE, Saúde DdGeldTe, Tecnologias CdAeMd, eds. Brasília - DF2018.
14. Ji L, Ma J, Li H, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study. *Clin Ther*. 2014;36(1):84-100 e109.
15. Roden M, Merker L, Christiansen AV, et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:154.
16. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, et al. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):795-802.
17. Yoshii H, Onuma T, Yamazaki T, et al. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(6):563-573.

18. Xu W, Bi Y, Sun Z, et al. Comparison of the effects on glycaemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: a multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study). *J Intern Med*. 2015;277(1):137-150.
19. Koyama H, Tanaka S, Monden M, et al. Comparison of effects of pioglitazone and glimepiride on plasma soluble RAGE and RAGE expression in peripheral mononuclear cells in type 2 diabetes: randomized controlled trial (PioRAGE). *Atherosclerosis*. 2014;234(2):329-334.
20. Nauck MA, Stewart MW, Perkins C, et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia*. 2016;59(2):266-274.
21. Pratley RE, Fleck P, Wilson C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(7):613-621.
22. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. Initial Combination Therapy With Canagliflozin Plus Metformin Versus Each Component as Monotherapy for Drug-Naïve Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(3):353-362.
23. Kaku K, Watada H, Iwamoto Y, et al. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:65.
24. Seino Y, Sasaki T, Fukatsu A, Ubukata M, Sakai S, Samukawa Y. Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1245-1255.
25. Wexler DJ. Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus. <https://www.uptodate.com/contents/metformin-in-the-treatment-of-adults-with-type-2-diabetes-mellitus>. Accessed 06/01/2020.
26. Desantis A, Nathan, D.M., Mulder, J.E. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. https://www.uptodate.com/contents/sodium-glucose-co-transporter-2-inhibitors-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus?search=sglt2&source=search_result&selectedTitle=1~28&usage_type=default&display_rank=1. Accessed 22/12/2017.
27. Abdelmoneim AS, Eurich DT, Gamble JM, et al. Risk of acute coronary events associated with glyburide compared with gliclazide use in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(1):22-29.
28. Clemens KK, McArthur E, Dixon SN, Fleet JL, Hramiak I, Garg AX. The Hypoglycemic Risk of Glyburide (Glibenclamide) Compared with Modified-Release Gliclazide. *Can J Diabetes*. 2015;39(4):308-316.
29. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010;363(15):1410-1418.
30. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1224-1230.
31. Miniskova I. The Risks of Repeated Use of Insulin Pen Needles in Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of diabetology*. 2011;1:1-5.

32. Thomas DR, Fischer RG, Nicholas WC, Beghe C, Hatten KW, Thomas JN. Disposable insulin syringe reuse and aseptic practices in diabetic patients. *J Gen Intern Med*. 1989;4(2):97-100.
33. Bosquet F, Grimaldi A., Pennaforte S., Blumberg-Tick J. & Thervet F. Innocuité utilisation limitée du matériel d'injection chez les diabétiques insulin-traités. . *Annales d'endocrinologie (Paris)*. 1986;47:124-127.
34. Castro AdRV, Grossi SAA. Reutilização de seringas descartáveis no domicílio de crianças e adolescentes com diabetes mellitus. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2007;41:187-195.
35. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. *J Diabetes*. 2010;2(3):168-179.
36. Puder JJ, Atar M, Muller B, Pavan M, Keller U. Using insulin pen needles up to five times does not affect needle tip shape nor increase pain intensity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67(2):119-123.
37. Al Hayek AA, Robert AA, Braham RB, Al Dawish MA. Frequency of Lipohypertrophy and Associated Risk Factors in Young Patients with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther*. 2016;7(2):259-267.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica: Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: diabetes mellitus In: Básica. SdAàSDdA, ed. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica; 2013:160.

APÊNDICE A: REFERÊNCIAS DE ARTIGOS INCLUÍDOS NAS ANÁLISES

1.A. Referências Monoterapia

1. ABBATECOLA, A. M. et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology*, [s.l.], v. 67, n. 2, p.235-240, 24 jul. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000224760.22802.e8>.
2. AHREN, B. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*, v. 36, p. 2543–2550, 2013.
3. ARAKI, E. et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once-daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, phase III, non-inferiority study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 10, p. 994–1002, 2015.
4. ARJONA FERREIRA, J. C. et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: A 54-week randomized trial. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 61, n. 4, p. 579–587, 2013.
5. ARONOFF, S. et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The Pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 23, n. 11, p.1605-1611, 1 nov. 2000. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.23.11.1605>.
6. ASCHNER, P. et al. Effect of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin as Monotherapy on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 29, n. 12, p.2632-2637, 27 nov. 2006. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-0703>.
7. ASCHNER, P. et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 12, n. 3, p.252-261, mar. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01187.x>.
8. BAILEY CJ, IQBAL N, T'JOEN C, L. J. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 10, p. 951–959, 2012.
9. BAILEY, C. J. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabetic Medicine*, v. 32, n. 4, p. 531–541, 2015.
10. BARZILAI, Nir et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 27, n. 5, p.1049-1058, 23 mar. 2011. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.568059>.
11. BIRKELAND, K. I. et al. Long-Term Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Therapeutic Comparison of Glipizide and Glyburide: Glycemic control and insulin secretion during 15 months. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 17, n. 1, p.45-49, 1 jan. 1994. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.17.1.45>.
12. BOSI, E. et al. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 11, n. 5, p.506-515, maio 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01040.x>.

13. CAMPBELL, I. W. et al. One-year comparative trial of metformin and glipizide in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* v. 20, n. 4, p. 394-400, 1994.
14. CHAN, J. C. et al. An Asian Multicenter Clinical Trial to Assess the Efficacy and Tolerability of Acarbose Compared With Placebo in Type 2 Diabetic Patients Previously Treated With Diet. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 21, n. 7, p.1058-1061, 1 jul. 1998. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.21.7.1058>.
15. CHENG, Q. et al. Efficacy of metformin-based oral antidiabetic drugs is not inferior to insulin glargine in newly diagnosed type 2 diabetic patients with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Journal of Diabetes*, v. 7, n. 2, p. 182–191, 2015.
16. CHIASSON, J.-I.; NADITCH, L.. The Synergistic Effect of Miglitol Plus Metformin Combination Therapy in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 24, n. 6, p.989-994, 1 jun. 2001. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.6.989>.
17. CHIASSON, Jean-louis. The Efficacy of Acarbose in the Treatment of Patients with Non–Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: A Multicenter, Controlled Clinical Trial. *Annals Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 121, n. 12, p.928-935, 15 dez. 1994. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00004>.
18. CHOU, H. S. et al. A 26-week, placebo- and pioglitazone-controlled monotherapy study of rivoglitazone in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 11, p. 1000–1009, 1 nov. 2012.
19. COLLIER, A. et al. Effect of glycaemic control, metformin and gliclazide on platelet density and aggregability in recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetes et Metabolisme*, v. 15, p. 420-5, 1989.
20. CONIFF, Robert F. et al. Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose (BAY g 5421) with placebo, tolbutamide, and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The American Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 98, n. 5, p.443-451, maio 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)80343-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80343-x).
21. DEFRONZO, Ralph A.; GOODMAN, Anita M.. Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 333, n. 9, p.541-549, 31 ago. 1995. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199508313330902>.
22. DEJAGER, S. et al. Vildagliptin in Drug-naïve Patients with Type 2 Diabetes: A 24-Week, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multiple-dose Study. *Hormone And Metabolic Research*, [s.l.], v. 39, n. 3, p.218-223, mar. 2007. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-970422>.
23. DEL PRATO, S.; ERKELENS, D.W.; LEUTENEGGER, M. Six-month efficacy of benfluorex vs. placebo or metformin in diet-failed type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*, [s.l.], v. 40, n. 1, p.20-27, 1 mar. 2003. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s005920300004>.
24. Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA et al. (2009a) Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60's study. *Metabolism: Clinical & Experimental* 58: 1059-66
25. DEROSA, Giuseppe et al. Acarbose actions on insulin resistance and inflammatory parameters during an oral fat load. *European Journal Of Pharmacology*, [s.l.], v. 651, n. 1-3, p.240-250, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.11.015>.
26. DEROSA, Giuseppe et al. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: A one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clinical Therapeutics*, [s.l.], v. 25,

- n. 2, p.472-484, fev. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80090-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80090-5).
27. EBELING, Pertti et al. Concentration of the complement activation product, acylation-stimulating protein, is related to C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*, [s.l.], v. 50, n. 3, p.283-287, mar. 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/meta.2001.21032>.
 28. EREM, C. et al. Comparison of Effects of Gliclazide, Metformin and Pioglitazone Monotherapies on Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Newly Diagnosed Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus. *Experimental And Clinical Endocrinology & Diabetes*, [s.l.], v. 122, n. 05, p.295-302, 7 abr. 2014. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1370989>.
 29. ESPOSITO, K. et al. Effects of pioglitazone versus metformin on circulating endothelial microparticles and progenitor cells in patients with newly diagnosed type 2 diabetes-a randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 13, n. 5, p.439-445, 24 mar. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01367.x>.
 30. FISCHER, S. et al. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Efficacy and safety of low and high doses. *Acta Diabetologica*, v. 35, n. 1, p. 34–40, 1998.
 31. FOLEY, J. E.; SREENAN, S. Efficacy and Safety Comparison Between the DPP-4 Inhibitor Vildagliptin and the Sulfonylurea Gliclazide After Two Years of Monotherapy in Drug-naïve Patients with Type 2 Diabetes. *Hormone And Metabolic Research*, [s.l.], v. 41, n. 12, p.905-909, 24 ago. 2009. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1234042>.
 32. GOKE, Burkhard. Improved Glycemic Control and Lipid Profile in a Randomized Study of Pioglitazone Compared with Acarbose in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Treatments In Endocrinology*, [s.l.], v. 1, n. 5, p.329-336, 2002. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00024677-200201050-00005>.
 33. GOLDSTEIN, B. J. et al. Effect of Initial Combination Therapy With Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, and Metformin on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 30, n. 8, p.1979-1987, 7 maio 2007. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0627>.
 34. HAAK, T. et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 14, n. 6, p.565-574, 21 mar. 2012. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01590.x>.
 35. HALLSTEN, K. et al. Rosiglitazone but Not Metformin Enhances Insulin- and Exercise-Stimulated Skeletal Muscle Glucose Uptake in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes*, [s.l.], v. 51, n. 12, p.3479-3485, 1 dez. 2002. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3479>.
 36. HANEDA, M. et al. Influence of Renal Function on the 52-Week Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical therapeutics*, v. 38, n. 1, p. 66–88, 2016.
 37. HARTLEY, P. et al. Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *Drugs and Aging*, v. 32, n. 6, p. 469–476, 2015.
 38. HENRY, R. R. et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: Initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, v. 66, n. 5, p. 446–456, 2012.

39. HERMANN, L. S. et al. Therapeutic Comparison of Metformin and Sulfonylurea, Alone and in Various Combinations: A double-blind controlled study. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 17, n. 10, p.1100-1109, 1 out. 1994. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.17.10.1100>.
40. HOFFMANN, J.; SPENGLER, M. Efficacy of 24-Week Monotherapy With Acarbose, Glibenclamide, or Placebo in NIDDM Patients: The Essen Study. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 17, n. 6, p.561-566, 1 jun. 1994. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.17.6.561>.
41. HOFFMANN, Jürgen; SPENGLER, Manfred. Efficacy of 24-Week Monotherapy With Acarbose, Metformin, or Placebo in Dietary-Treated NIDDM Patients. *The American Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 103, n. 6, p.483-490, dez. 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00252-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00252-0).
42. HOLMAN, R. R.; CULL, C. A.; TURNER, R. C. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care*, [s.l.], v. 22, n. 6, p.960-964, 1 jun. 1999. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.6.960>.
43. HONG, J. et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*, v. 36, n. 5, p. 1304–1311, 2012.
44. HONG, S. et al. Efficacy and safety of teneligliptin, a novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: a 24-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 18, n. 5, p. 528–532, 2016.
45. HOTTA, N. et al. Long-term Effect of Acarbose on Glycaemic Control in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus: A Placebo-controlled Double-blind Study. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 10, n. 2, p.134-138, mar. 1993. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.1993.tb00030.x>.
46. INAGAKI, N. et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 15, n. 11, p. 1501–1515, 2014.
47. INAGAKI, N. et al. Once-weekly trelagliptin versus daily alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 3, n. 3, p. 191–197, 2015.
48. JAIN, Rajeev et al. Long-term Safety of Pioglitazone versus Glyburide in Patients with Recently Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy*, [s.l.], v. 26, n. 10, p.1388-1395, out. 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1592/phco.26.10.1388>.
49. JI, L. et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve asian patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, blinded, prospective phase III study. *Clinical Therapeutics*, v. 36, n. 1, p. 84–100.e9, 2014.
50. JI, M. et al. Sitagliptin/Metformin Versus Insulin Glargine Combined With Metformin in Obese Subjects With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Medicine*, v. 95, n. 11, p. e2961, 2016.
51. JOHNSTON, Peter S. et al. Advantages of alpha-Glucosidase Inhibition as Monotherapy in Elderly Type 2 Diabetic Patients. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 83, n. 5, p.1515-1522, maio 1998. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.5.4824>.
52. JOSSE, R.g et al. Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [s.l.], v. 59, n. 1, p.37-42, jan. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8227\(02\)00176-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8227(02)00176-6).

53. JOVANOVIĆ, L. et al. Repaglinide in type 2 diabetes: a 24-week, fixed-dose efficacy and safety study. *Journal of Clinical Pharmacology*, v. 40, p. 49-57, 2000.
54. KAKU, K. et al. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes*, v. Conference, n. var.pagings, p. A303, 2013.
55. KAKU, K. et al. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative. *Cardiovascular Diabetology*, v. 13, n. 1, p. 65, 2014.
56. KIKUCHI, M. et al. Efficacy and tolerability of rosiglitazone and pioglitazone in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, 28 weeks' treatment, comparative study. *Current Medical Research and Opinion*, v. 28, n. 6, p. 1007–1016, 2012.
57. KIKUCHI, Masatoshi et al. Efficacy and tolerability of rosiglitazone and pioglitazone in drug-naïve Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, 28 weeks' treatment, comparative study. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 28, n. 6, p.1007-1016, jun. 2012. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2012.694361>.
58. KIM, S. G. et al. Efficacy and safety of lobeglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus over 24-weeks: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo controlled trial. *PloS one*, v. 9, n. 4, p. e92843, 2014.
59. KIRKMAN, M. S. et al. Treating Postprandial Hyperglycemia Does Not Appear to Delay Progression of Early Type 2 Diabetes: The Early Diabetes Intervention Program. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 29, n. 9, p.2095-2101, 25 ago. 2006. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc06-0061>.
60. KOVACEVIC, I. et al. Multicentric clinical trial to assess efficacy and tolerability of acarbose (BAY G 5421) in comparison to glibenclamide and placebo. *Diabetol Croat*, v. 26, p. 83-89, 1997.
61. KOYAMA, H. et al. Comparison of effects of pioglitazone and glimepiride on plasma soluble RAGE and RAGE expression in peripheral mononuclear cells in type 2 diabetes: Randomized controlled trial (PioRAGE). *Atherosclerosis*, v. 234, n. 2, p. 329–334, 2014.
62. LAWRENCE, J. M. et al. Favorable Effects of Pioglitazone and Metformin Compared With Gliclazide on Lipoprotein Subfractions in Overweight Patients With Early Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 27, n. 1, p.41-46, 23 dez. 2003. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.1.41>.
63. LEE, Amy; MORLEY, John E. Metformin Decreases Food Consumption and Induces Weight Loss in Subjects with Obesity with Type II Non-Insulin-Dependent Diabetes. *Obesity Research*, [s.l.], v. 6, n. 1, p.47-53, jan. 1998. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/j.1550-8528.1998.tb00314.x>.
64. LEWIN, A. et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 38, n. 3, p. 394–402, 2015.
65. LI, R. et al. Effect of exenatide, insulin and pioglitazone on bone metabolism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, v. 52, n. 6, p. 1083–1091, 2015.
66. MU, Y. et al. Efficacy and safety of linagliptin/metformin single-pill combination as initial therapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 124, p. 48–56, 2017.
67. NAKAMURA, Tsukasa et al. Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. *Metabolism*, [s.l.], v. 53, n. 10, p.1382-1386, out. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2004.05.013>.

68. NAUCK, M. A. et al. Efficacy and safety of once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide (HARMONY 2): 52 week primary endpoint results from a randomised, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetologia*, v. 59, n. 2, p. 266–274, 2016.
69. PAN, C. et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with Type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 25, n. 4, p.435-441, abr. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02391.x>.
70. PAVO, Imre et al. Effect of Pioglitazone Compared with Metformin on Glycemic Control and Indicators of Insulin Sensitivity in Recently Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 88, n. 4, p.1637- 1645, abr. 2003. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2002-021786>.
71. PISTROSCH, F. et al. Effects of insulin glargine versus metformin on glycemic variability, microvascular and beta-cell function in early type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*, v. 50, n. 4, p. 587–595, 2013.
72. PI-SUNYER, F. Xavier et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [s.l.], v. 76, n. 1, p.132-138, abr. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2006.12.009>.
73. PRATLEY, R. E. et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 4, p. 289–297, 2014.
74. PRATLEY, R. E.; FLECK, P.; WILSON, C. Efficacy and safety of initial combination therapy with alogliptin plus metformin versus either as monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, 6-month study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 7, p. 613–621, jul. 2014.
75. RETNAKARAN, R. et al. Liraglutide and the preservation of pancreatic β -cell function in early type 2 diabetes: The LIBRA Trial. *Diabetes Care*, v. 37, n. 12, p. 3270–3278, 2014.
76. RODEN, M. et al. Safety, tolerability and effects on cardiometabolic risk factors of empagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind extension of a Phase III randomized controlled trial. *Cardiovascular Diabetology*, v. 14, n. 1, p. 154, 2015.
77. ROSENSTOCK, J. et al. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 9, n. 2, p.175-185, mar. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00698.x>.
78. ROSENSTOCK, J. et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-Naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 39, n. 3, p. 353–362, 2016.
79. ROSENSTOCK, J.; WILSON, C.; FLECK, P. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: A prospective, double-blind, randomized, 1-year study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 10, p. 906–914, 2013.
80. ROSENTHAL, Julian H.; MAUERSBERGER, Herbert. Effects on Blood Pressure of the α -Glucosidase Inhibitor Acarbose Compared with the Insulin Enhancer Glibenclamide in Patients with Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Drug Investigation*, [s.l.], v. 22, n. 10, p.695-701, 2002. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200222100-00006>.

81. RUSSELL-JONES, D.; CUDDIHY, R. Efficacy and Safety of Exenatide Once Weekly Versus Metformin, Pioglitazone, and Sitagliptin Used as Monotherapy in Drug-Naïve Patients With Type 2 Diabetes (DURATION-4). *Diabetes ...*, v. 35, p. 1–7, 2012.
82. SALLEM, K.; YASIN, M.A. Comparison of repaglinide with glibenclamide in the reduction of HbA1C of type 2 diabetic patients. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, v. 5, n. 1, p. 23-26, 2011.
83. SALMAN, Serpil et al. Comparison of Acarbose and Gliclazide as First-line Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 16, n. 4, p. 296-306, jan. 2000. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/0300799019117009>.
84. SCHERBAUM, W. A. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 10, n. 8, p. 675–682, 2008.
85. SCHERBAUM, W. A.; GÖKE, B. Metabolic Efficacy and Safety of Once-Daily Pioglitazone Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hormone And Metabolic Research*, [s.l.], v. 34, n. 10, p. 589-595, out. 2002. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-35421>.
86. SCHERNTHANER, G. et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Versus Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Double-Blind, Randomized Trial. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 89, n. 12, p. 6068-6076, dez. 2004. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030861>.
87. SCHWEIZER, A. et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA1c over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 24, n. 9, p. 955-961, 17 maio 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02191.x>.
88. SCHWEIZER, A.; DEJAGER, S.; BOSI, E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 11, n. 8, p. 804-812, ago. 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01051.x>.
89. SEINO, Y. et al. Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Current Medical Research and Opinion*, v. 30, n. 7, p. 1245–1255, 2014.
90. SHIHARA, Nobuyuki et al. Randomized controlled trial of single-agent glimepiride and pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: A comparative study. *Journal Of Diabetes Investigation*, [s.l.], v. 2, n. 5, p. 391-398, 3 abr. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00115.x>.
91. STENLÖF, K. et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 4, p. 372–382, 2013.
92. STRAIN, W. D. et al. Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): A 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*, v. 382, n. 9890, p. 409–416, 2013.
93. TAMEZ-PÉREZA, H. E. Eficacia y seguridad de glimepirida frente a sitagliptina en el tratamiento inicial de la diabetes mellitus tipo 2. (Spanish). Efficacy and safety of initial treatment with glimepiride versus sitagliptin in type 2 diabetes. (English), v. 53, n. 2, p. 142–148, 2015.
94. TANAKA, K. et al. Efficacy and safety of liraglutide monotherapy compared with metformin in Japanese overweight/obese patients with type 2 diabetes. *Endocrine Journal*, v. 62, n. 5, p. 399–409, 2015.
95. TERAMOTO, T. et al. Effects of pioglitazone hydrochloride on Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*, v. 14, n. 2, p. 86–93, 2007.

96. TESSIER, D. et al. Effects of gliclazide versus metformin on the clinical profile and lipid peroxidation markers in type 2 diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 48, n. 7, p. 897–903, 1999.
97. TOSI, F. et al. Combination treatment with metformin and glibenclamide versus single-drug therapies in type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, comparative study. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 52, n. 7, p. 862–867, 2003.
98. UMPIERREZ, G. et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. 2168–2176, 2014.
99. VIBERTI, G. et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*, v. 25, n. 10, p. 1737–1743, 2002.
100. WANG, H. et al. The Effects of Gliclazide, Metformin, and Acarbose on Body Composition in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*, v. 75, p. 88–92, 2013.
101. WATANABE, I. et al. Effect of pioglitazone on arteriosclerosis in comparison with that of glibenclamide. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 68, n. 2, p. 104–110, 2005.
102. WU, W. et al. Effect of Linagliptin on Glycemic Control in Chinese Patients with Newly-Diagnosed, Drug-Naïve Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Medical Science Monitor*, v. 21, p. 2678–2684, 2015.
103. XU, W. et al. Comparison of the effects on glycaemic control and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: A multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study). *Journal of Internal Medicine*, v. 277, n. 1, p. 137–150, 2015.
104. YAMANOUCHI, T. et al. Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 22, n. 8, p. 980–985, 2005.
105. YANG, H. K. et al. To Evaluate the Efficacy and Safety of Anagliptin in Drug-Naïve Patients with Type 2 Diabetes. v. 62, n. 5, p. 449–462, 2015.
106. YANG, W. et al. A multicentre, multinational, randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of gemigliptin (LC15-0444) in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 5, p. 410–416, 2012.
107. YANG, W. et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomized trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 2, n. 1, p. 46–55, 2014.
108. YANG, W. et al. Treat-to-target comparison between once daily biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine in Chinese and Japanese insulin-naïve subjects with type 2 diabetes. *Current Medical Research And Opinion, [s.l.]*, v. 29, n. 12, p. 1599–1608, 23 set. 2013.
109. YOON, K. H. et al. Comparison of the efficacy of glimepiride, metformin, and rosiglitazone monotherapy in korean drug-naïve type 2 diabetic patients: The practical evidence of antidiabetic monotherapy study. *Diabetes and Metabolism Journal*, v. 35, n. 1, p. 26–33, 2011.
110. YOSHII, H. et al. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, v. 21, n. 6, p. 563–573, 2014.
111. YOSHII, H. et al. Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, v. 21, n. 6, p. 563–573, 2014.

112. YUAN, G. H. et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy in obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized, 26 weeks metformin-controlled, parallel-group study. *Chinese Medical Journal*, v. 125, n. 15, p. 2677–2681, 2012.

1B. Referências intensificação

1. ABE, M. et al. Efficacy and safety of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in hemodialysis patients with diabetic nephropathy: A randomized open-label prospective trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 116, p. 244–252, 2016.
2. AHMANN, A. et al. Efficacy and safety of liraglutide vs placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 11, p. 1056–1064, 2015.
3. AHN, Chang Ho et al. Efficacy and safety of gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with combination treatment of metformin and sulphonylurea: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, placebo-. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 5, p.635-643, 2017.
4. AHRÉN, B. et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. 2141–2148, 2014.
5. AHRÉN, Bo et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 5, n. 5, p.341-354, 2017.
6. ARAKI, E. et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once-daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, phase III, non-inferiority study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 10, p. 994–1002, 2015.
7. ARAKI, E. et al. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 7, p. 665–674, 2015.
8. ARECHA VALETA, R. et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 13, n. 2, p.160-168, 27 dez. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01334.x>.
9. ARODA, Vanita R et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 5, n. 5, p.355-366, 2017.
10. ASCHNER, P. et al. Insulin glargine vs sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): A multicentre, randomised open-label trial. *The Lancet*, v. 379, n. 9833, p. 2262–2269, 2012.
11. ASO, Yoshimasa et al. Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic control and daily fasting blood glucose variability in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes: I'D GOT trial. *Diabetes Research And Clinical Practice*, v. 130, p.237-243, 2017.

12. BA, Jianming et al. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. *Journal Of Diabetes*, v. 9, n. 7, p.667-676, 2016.
13. BAILEY, C. J. et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine*, v. 11, n. 1, p. 43, 2013. Bajaj 2014
14. BARNETT, A. H. et al. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Current Medical Research and Opinion*, v. 28, n. 4, p. 513–523, 2012.
15. BARNETT, A. H. et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 2, n. 5, p. 369–384, 2014.
16. BARNETT, A. H. et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, v. 382, n. 9902, p. 1413–1423, 2013.
17. BERGENSTAL, Richard et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 vs exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonylurea. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 25, n. 1, p.65-75, dez. 2008. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/03007990802597951>.
18. BERGENSTAL, Richard M et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly vs sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 376, n. 9739, p.431-439, ago. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60590-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60590-9).
19. BERNDT-ZIPFEL, C. et al. Vildagliptin in addition to metformin improves retinal blood flow and erythrocyte deformability in patients with type 2 diabetes mellitus – results from an exploratory study. p. 1–7, 2013.
20. BHANSALI, Anil et al. Comparison of thrice daily biphasic human insulin (30/70) vs basal detemir & bolus aspart in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus - A pilot study. *The Indian Journal Of Medical Research*, [s.l.], v. 135, n. 1, p.78-83, 2012. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0971-5916.93428>.
21. BLONDE, L. et al. Once-weekly dulaglutide vs bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet*, v. 385, n. 9982, p. 2057–2066, 2015.
22. BODE, B. et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin over 104 weeks in patients aged 55-80 years with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 3, p. 294–303, 2015.
23. BOLINDER, J. et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 2, p. 159–169, 2014.
24. BOLLI, G. B. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs. placebo in people with Type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin (GetGoal-F1). *Diabetic Medicine*, v. 31, n. 2, p. 176–184, 2014.
25. BOLLI, G. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], p.82-90, 22 nov. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00820.x>.
26. BOUCHI, Ryotaro et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial. *Endocrine Journal*, v. 64, n. 3, p.269-281, 2017.

27. BRYSON, A. et al. The efficacy and safety of teneligliptin added to ongoing metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a randomized study with open label extension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 17, n. 10, p. 1309–1316, 2016.
28. BUSE, J. B. et al. Addition of exenatide BID to insulin glargine: a post-hoc analysis of the effect on glycemia and weight across a range of insulin titration. *Current Medical Research and Opinion*, v. 30, n. 7, p. 1209–1218, 2014.
29. CAS, Alessandra Dei et al. Vildagliptin, but not glibenclamide, increases circulating endothelial progenitor cell number: a 12-month randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, v. 16, n. 1, 2017.
30. CEFALU, W. T. et al. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *Diabetes Care*, v. 38, n. 7, p. 1218–1227, 2015.
31. CHEN, Weena J. Y. et al. Effects of exenatide on cardiac function, perfusion, and energetics in type 2 diabetic patients with cardiomyopathy: a randomized controlled trial against insulin glargine. *Cardiovascular Diabetology*, v. 16, n. 1, 2017.
32. CHEN, Y.-H.; TARNG, D.-C.; CHEN, H.-S. Renal Outcomes of Pioglitazone Compared with Acarbose in Diabetic Patients: A Randomized Controlled Study. *Plos One*, v. 11, n. 11, p. e0165750, 2016.
33. CIVERA, Miguel et al. Safety and efficacy of repaglinide in combination with metformin and bedtime NPH insulin as an insulin treatment regimen in type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [s.l.], v. 79, n. 1, p.42-47, jan. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2007.07.001>.
34. D'ALESSIO, D. et al. Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 2, p. 170–178, 2015.
35. DAGOGO-JACK, Samuel et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 3, p.530-540, 2017.
36. DAVIES, M. et al. Once-weekly exenatide vs once- or twice-daily insulin detemir. *Diabetes Care*, v. 36, n. 5, p. 1368–1376, 2013.
37. DAVIES, Melanie et al. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Jama*, v. 318, n. 15, p.1460-1470, 2017.
38. DE WIT, H. M. et al. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: A 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT). *Diabetologia*, v. 57, n. 9, p. 1812–1819, 2014.
39. DEFRONZO, R. A. et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*, v. 38, n. 3, p. 384–393, 2015.
40. DEFRONZO, R. A. et al. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 97, n. 5, p. 1615–1622, 2012. Del prato 2015
41. DEROSA, G. et al. A comparison between sitagliptin or glibenclamide in addition to metformin + pioglitazone on glycaemic control and beta-cell function: The triple oral therapy. *Diabetic Medicine*, v. 30, n. 7, p. 846–854, 2013.
42. DEROSA, G. et al. Comparison of vildagliptin and glimepiride: Effects on glycaemic control, fat tolerance and inflammatory markers in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 31, n. 12, p. 1515–1523, 2014.

43. DEROSA, G. et al. Pioglitazone Compared to Glibenclamide on Lipid Profile and Inflammation Markers in Type 2 Diabetic Patients During an Oral Fat Load. *Hormone And Metabolic Research*, [s.l.], v. 43, n. 07, p.505-512, 17 maio 2011. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1275704>.
44. DEROSA, G. et al. Variations in Inflammatory Biomarkers Following the Addition of Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes not Controlled with Metformin. *Internal Medicine*, v. 52, n. 19, p. 2179–2187, 2013.
45. DEROSA, G. et al. Vildagliptin Added to Metformin on β -Cell Function After a Euglycemic Hyperinsulinemic and Hyperglycemic Clamp in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Technology & Therapeutics*, v. 14, n. 6, p. 475–484, 2012.
46. DEROSA, Giuseppe et al. Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60's study. *Metabolism*, [s.l.], v. 58, n. 8, p.1059-1066, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.03.007>.
47. DEROSA, Giuseppe et al. Effects of Nateglinide and Glibenclamide on Prothrombotic Factors in Naïve Type 2 Diabetic Patients Treated with Metformin: A 1-Year, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Internal Medicine*, [s.l.], v. 46, n. 22, p.1837-1846, 2007. Japanese Society of Internal Medicine. <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.46.0320>.
48. DEROSA, Giuseppe et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism*, [s.l.], v. 59, n. 6, p.887-895, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.007>.
49. DEROSA, Giuseppe et al. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism*, [s.l.], v. 59, n. 6, p.887-895, jun. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.10.007>.
50. DEROSA, Giuseppe et al. Exenatide or glimepiride added to metformin on metabolic control and on insulin resistance in type 2 diabetic patients. *European Journal Of Pharmacology*, [s.l.], v. 666, n. 1-3, p.251-256, set. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.05.051>.
51. DEVRIES, J. H. et al. Sequential Intensification of Metformin Treatment in Type 2 Diabetes With Liraglutide Followed by Randomized. *Diabetes Care*, v. 35, p. 1446–1454, 2012.
52. DIAMANT, M. et al. Exenatide once weekly vs insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 6, p. 464–473, 2014.
53. DIAMANT, Michaela et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 375, n. 9733, p.2234-2243, jun. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)60406-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)60406-0).
54. DOBS, A. S. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes*, v. 5, n. 1, p. 68–79, 2013.
55. DOU, Jingtao et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin as initial therapy in Chinese patients with type 2 diabetes: Results from the START study, a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 3, p.590-598, 2017.
56. DU, Jin et al. Efficacy and safety of saxagliptin compared with acarbose in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin monotherapy: Results of a Phase IV open-label randomized controlled study (the SMART study). *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 11, p.1513-1520, 2017.

57. DUNGAN, K. M. et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 18, n. 5, p. 475–482, maio 2016.
58. EKHOLM, E. et al. Combined Treatment With Saxagliptin Plus Dapagliflozin Reduces Insulin Levels By Increased Insulin Clearance and Improves B-Cell Function. *Endocrine Practice*, v. 23, n. 3, p. 258–265, 2017.
59. FERRANNINI, E. et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 11, n. 2, p.157-166, fev. 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00994.x>.
60. FILOZOF, C.; GAUTIER, J.-f.. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 27, n. 3, p.318-326, mar. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.02938.x>.
61. FONSECA, V. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 27, n. 2, p. 177–183, 2013.
62. FORST, T. et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes on background metformin and pioglitazone. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 5, p. 467–477, maio 2014.
63. FORST, T.; KOCH, C.; DWORAK, M. Vildagliptin vs insulin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with sulfonylurea: Results from a randomized, 24 week study. *Current Medical Research and Opinion*, v. 31, n. 6, p. 1079–1084, 2015.
64. GALLWITZ, B. et al. Linagliptin is more effective than glimepiride at achieving a composite outcome of target HbA1c. *International Journal Of Clinical Practice*, [s.l.], v. 67, n. 4, p.317-321, 24 mar. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12101>.
65. GALLWITZ, Baptist et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*, [s.l.], v. 380, n. 9840, p.475-483, ago. 2012. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60691-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60691-6).
66. GANTZ, Ira et al. A randomized, placebo-controlled study of the cardiovascular safety of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*, v. 16, n. 1, 2017.
67. GENOVESE, S. et al. Pioglitazone randomised Italian study on metabolic syndrome (PRISMA): Effect of pioglitazone with metformin on HDL-C levels in type 2 diabetic patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 36, n. 8, p. 606–616, 2013.
68. GERICH, J. et al. PRESERVE-beta: Two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 28, n. 9, p.2093-2099, 25 ago. 2005. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.9.2093>.
69. GIORGINO, F. et al. Efficacy and safety of once- weekly dulaglutide vs insulin glargine in patients with type 2 Diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care*, v. 38, n. 12, p. 2241–2249, 2015.
70. GÖKE, B. et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *International Journal Of Clinical Practice*, [s.l.], v. 64, n. 12, p.1619-1631, 16 set. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02510.x>.
71. GÖKE, B. et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: Long-term (52-week) extension of a

- 52-week randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, v. 67, n. 4, p. 307–316, 2013.
72. GOLDENBERG, Ronald et al. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of treatment with the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor omarigliptin or the once-daily DPP-4 inhibitor sitagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on m. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 3, p.394-400,2017.
 73. GOUGH, S. C. L. et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 10, p. 965–973, out. 2015.
 74. GRAM, J. et al. Pharmacological Treatment of the Pathogenetic Defects in Type 2 Diabetes: The randomized multicenter South Danish Diabetes Study. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 34, n. 1, p.27-33, 7 out. 2010. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0531>.
 75. GRUNBERGER, George et al. Ertugliflozin in Patients with Stage 3 Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: The VERTIS RENAL Randomized Study. *Diabetes Therapy*, v. 9, n. 1, p.49-66, 2017.
 76. GURKAN, E. et al. Evaluation of exenatide vs insulin glargine for the impact on endothelial functions and cardiovascular risk markers. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 106, n. 3, p. 567–575, 2014.
 77. HAAK, T. et al. Initial combination of linagliptin and metformin improves glycaemic control in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 6, p. 565–574, jun. 2012.
 78. HAAK, T. et al. Initial combination of linagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: Efficacy and safety in a randomised, double-blind 1-year extension study. *International Journal of Clinical Practice*, v. 67, n. 12, p. 1283–1293, 2013.
 79. HAERING, H. U. et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 110, n. 1, p. 82–90, 2015.
 80. HANDELSMAN, Yehuda et al. A randomized, double-blind, non-inferiority trial evaluating the efficacy and safety of omarigliptin, a once-weekly DPP-4 inhibitor, or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Current Medical Research And Opinion*, v. 33, n. 10, p.1861-1868, 2017.
 81. HANEFELD, M. et al. One-Year Glycemic Control With a Sulfonylurea Plus Pioglitazone Vs a Sulfonylurea Plus Metformin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 27, n. 1, p.141-147, 23 dez. 2003. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.27.1.141>.
 82. HÄRING, H. U. et al. Empaglif lozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, v. 37, n. 6, p. 1650–1659, 2014.
 83. HARING, H. U. et al. Empagliflozin As Add-on to Metformin Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 36, p. 1–9, 2013.
 84. HARTEMANN-HEURTIER, Agnès et al. Effects of bed-time insulin vs pioglitazone on abdominal fat accumulation, inflammation and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research And Clinical Practice*, [s.l.], v. 86, n. 1, p.37-43, out. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.06.028>.
 85. HEERSPINK, H. J. L. et al. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 28, n. 1, p. 368–375, 2017.
 86. HEINE, Robert J. et al. Exenatide vs Insulin Glargine in Patients with Suboptimally Controlled Type 2 Diabetes. *Annals Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 143, n. 8, p.559-569, 18

- out. 2005. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-143-8-200510180-00006>.
87. HENRY, R. R. et al. Dapagliflozin, metformin XR, or both: Initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *International Journal of Clinical Practice*, v. 66, n. 5, p. 446–456, 2012.
 88. HENRY, R. R. et al. Efficacy and safety of taspoglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin plus pioglitazone over 24 weeks: T-emerge 3 trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 97, n. 7, p. 2370–2379, 2012.
 89. HERMANN, N. et al. The effect of an education programme (MEDIAS 2 ICT) involving intensive insulin treatment for people with type 2 diabetes. *Patient Education and Counseling*, v. 86, n. 2, p. 226–232, 2012.
 90. HERMANSEN, K. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 9, n. 5, p.733-745, set. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00744.x>.
 91. HOLLANDER, P. et al. Effects of taspoglutide on glycemic control and body weight in obese patients with type 2 diabetes (T-emerge 7 study). *Obesity*, v. 21, n. 2, p. 238–247, 2013.
 92. HOLLANDER, Priscilla et al. Ertugliflozin Compared with Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: The VERTIS SU Randomized Study. *Diabetes Therapy*, v. 9, n. 1, p.193-207, 2017.
 93. HOLMAN, R. R. et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, p. NEJMoa1612917, 2017.
 94. HOME, P. D. et al. Efficacy and tolerability of albiglutide vs placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 2, p. 179–187, fev. 2015.
 95. HONG, A. R. et al. Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulfonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulfonylurea (VISUAL study): A randomized trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 109, n. 1, p. 141–148, 2015.
 96. HONG, J. et al. Effects of metformin vs glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*, v. 36, n. 5, p. 1304–1311, 2012.
 97. HONG, S. J. et al. Pioglitazone Increased Circulating MicroRNA-24 with Decreases in Coronary Neointimal Hyperplasia in Type 2 Diabetic Patients: Optical Coherence Tomography Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 65, n. 10_S, p. 880–888, 2015.
 98. INAGAKI, N. et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, v. 15, n. 11, p. 1501–1515, 2014.
 99. INAGAKI, N. et al. Efficacy and Safety Profile of Exenatide Once Weekly Compared With Insulin Once Daily in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Treated With Oral Antidiabetes Drug(s): Results From a 26-Week, Randomized, Open-Label, Parallel-Group, Multicenter, Noninferior. *Clinical Therapeutics*, v. 34, n. 9, p. 1892–1908.e1, 2012.
 100. INAGAKI, N. et al. Linagliptin provides effective, well-tolerated add-on therapy to pre-existing oral antidiabetic therapy over 1 year in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 9, p. 833–843, set. 2013.
 101. JAISWAL, M. et al. Effects of exenatide on measures of diabetic neuropathy in subjects with type 2 diabetes: Results from an 18-month proof-of-concept open-label randomized study. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 29, n. 8, p. 1287–1294, 2015.

102. JANKA, H. U. et al. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Vs Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 28, n. 2, p.254-259, 27 jan. 2005. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.2.254>.
103. JEON, Hyun Jeong; OH, Tae Keun. Comparison of Vildagliptin-Metformin and Glimepiride-Metformin Treatments in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes & Metabolism Journal*, [s.l.], v. 35, n. 5, p.529-535, 2011. Korean Diabetes Association (KAMJE). <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2011.35.5.529>.
104. JI, L. et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 7, n. 5, p. 727–736, 2016.
105. JI, Linong et al. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: A phase 3 trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 5, p.754-758, 2017.
106. JI, M. et al. Sitagliptin/Metformin Vs Insulin Glargine Combined With Metformin in Obese Subjects With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Medicine*, v. 95, n. 11, p. e2961, 2016.
107. JUNG, Chan-hee et al. A 52-week extension study of switching from gemigliptin vs sitagliptin to gemigliptin only as add-on therapy for patients with type 2 diabetes who are inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 6, p.1535-1541, 2018.
108. KADOWAKI, Takashi et al. Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 6, p.874-882, 2017.
109. KAKU, Kohei et al. Randomized, double-blind, phase III study to evaluate the efficacy and safety of once-daily treatment with alogliptin and metformin hydrochloride in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 3, p.463-467, 2017.
110. KANAZAWA, I. et al. Long-term efficacy and safety of vildagliptin add-on therapy in type 2 diabetes mellitus with insulin treatment. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 123, p. 9–17, 2017.
111. KASHIWAGI, A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the Long-Term ASP1941 Safety Evaluation in Patients with Type 2 Dia. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 2, p. 152–160, 2015. Kato 2015
112. KASHIWAGI, A. et al. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 3, p. 304–308, 2015.
113. KOBAYASHI, K. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with α -glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea alone (SUCCESS-2): a multicenter, randomized, open-label, non-i. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 8, p. 761–765, ago. 2014.
114. KOHAN, D. E. et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney International*, v. 85, n. 4, p. 962–971, 2014.
115. KOTHNY, W. et al. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 3, p. 252–257, 2013.

116. KOTHNY, W. et al. One-year safety, tolerability and efficacy of vildagliptin in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 11, p. 1032–1039, nov. 2012.
117. KOVACS, C. S. et al. Empagliflozin as Add-on Therapy to Pioglitazone with or Without Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Therapeutics*, v. 37, n. 8, p. 1773–1788, 2015.
118. LANE, W. et al. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 9, p. 827–832, set. 2014.
119. LAVALLE-GONZÁLEZ, F. J. et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: A randomised trial. *Diabetologia*, v. 56, n. 12, p. 2582–2592, 2013.
120. LEE, Seung-hwan et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the safety and efficacy of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by glimepiride and metformin. *Bmc Endocrine Disorders*, v. 17, n. 1, 2017.
121. LEITER, L. A. et al. Canagliflozin provides durable glycemic improvements and body weight reduction over 104 weeks vs glimepiride in patients with type 2 diabetes on metformin: A randomized, double-blind, phase 3 study. *Diabetes Care*, v. 38, n. 3, p. 355–364, 2015.
122. LEITER, L. A. et al. Efficacy and safety of the once-weekly GLP-1 receptor agonist albiglutide vs sitagliptin in patients with type 2 diabetes and renal impairment: A randomized phase III study. *Diabetes Care*, v. 37, n. 10, p. 2723–2730, 2014.
123. LEITER, L. A. et al. Long-term maintenance of efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 18, n. 8, p. 766–774, 2016.
124. LI, C. J. et al. Efficacy and safety comparison of add-on therapy with liraglutide, saxagliptin and vildagliptin, all in combination with current conventional oral hypoglycemic agents therapy in poorly controlled Chinese type 2 diabetes. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, v. 122, n. 8, p. 469–476, 2014.
125. LI, Xiaoxuan et al. Efficacy and Safety of Tenueligliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers In Pharmacology*, v. 9, 2018.
126. LIM, Soo et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with gemigliptin and metformin compared with monotherapy with either drug in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial (INICOM study). *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 1, p.87-97, 2016.
127. LIND, M. et al. Liraglutide in people treated for type 2 diabetes with multiple daily insulin injections: randomised clinical trial (MDI Liraglutide trial). *Bmj*, p. h5364, 2015.
128. LINGVAY, I. et al. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes. *Jama*, v. 315, n. 9, p. 898, 2016.
129. LINJAWI, S. et al. The study of once- and twice-daily biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) with sitagliptin, and twice-daily BIAsp 30 without sitagliptin, in patients with type 2 diabetes uncontrolled on sitagliptin and metformin - The Sit2Mix trial. *Primary Care Diabetes*, v. 9, n. 5, p. 370–376, 2015.
130. LIU, Sung-chen et al. Efficacy and Safety of Adding Pioglitazone or Sitagliptin to Patients with Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled with Metformin and a Sulfonylurea. *Endocrine Practice*, [s.l.], v. 19, n. 6, p.980-988, nov. 2013. AACE Corp

- (American Association of Clinical Endocrinologists).
<http://dx.doi.org/10.4158/ep13148.or>.
131. LIU, Ying; JIANG, Xia; CHEN, Xin. Liraglutide and Metformin alone or combined therapy for type 2 diabetes patients complicated with coronary artery disease. *Lipids In Health And Disease*, v. 16, n. 1, 2017.
 132. LJUNGGREN, Ö. et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 11, p. 990–999, nov. 2012.
 133. LU, C.-H. et al. Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: Results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 7, n. 3, p. 366–373, 2016.
 134. LUKASHEVICH, V. et al. Efficacy and safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with dual combination of metformin and sulphonylurea. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 5, p. 403–409, maio 2014.
 135. LUND, S. S et al. Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 month, randomised, double blind trial. *Bmj*, [s.l.], v. 339, n. 091, p.1-11, 9 nov. 2009. *BMJ*. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4324>.
 136. LUNDBY-CHRISTENSEN, L. et al. Metformin vs placebo in combination with insulin analogues in patients with type 2 diabetes mellitus-the randomised, blinded Copenhagen Insulin and Metformin Therapy (CIMT) trial. *BMJ open*, v. 6, n. 2, p. e008376, 2016.
 137. MAFFIOLI, Pamela et al. Ultrasonography modifications of visceral and subcutaneous adipose tissue after pioglitazone or glibenclamide therapy combined with rosuvastatin in type 2 diabetic patients not well controlled by metformin. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology*, [s.l.], v. 25, n. 9, p.1113-1122, set. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/meg.0b013e3283608317>.
 138. MALEK, R. et al. Similar glucose control with basal-bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart30 in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: Results of a 50-week randomized clinical trial of stepwise insulin intensif. *Diabetes and Metabolism*, v. 41, n. 3, p. 223–230, 2015.
 139. MARSO, S. P. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 375, n. 4, p. 311–322, 2016.
 140. MATHIEU, C. et al. Randomized, Double-Blind, phase 3 trial of triple therapy with dapagliflozin Add-on to saxagliptin plus metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 38, n. 11, p. 2009–2017, 2015.
 141. MATTHAEI, S. et al. Durability and tolerability of dapagliflozin over 52 weeks as add-on to metformin and sulphonylurea in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 11, p. 1075–1084, nov. 2015.
 142. MATTHAEI, S. et al. Randomized, Double-Blind trial of triple therapy with saxagliptin add-on to dapagliflozin plus metformin inpatientswith type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 38, n. 11, p. 2018–2024, 2015.
 143. MATTHEWS, D. R. et al. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes/metabolism Research And Reviews*, [s.l.], v. 21, n. 2, p.167-174, 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.478>.
 144. MCGILL, J. B. et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, v. 36, n. 2, p. 237–244, 2013.

145. MCMURRAY, John J.v. et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Jacc: Heart Failure*, v. 6, n. 1, p.8-17, 2018.
146. MEER, R. W. VAN DER et al. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, v. 119, n. 15, p. 2069–2077, 2009.
147. MENEILLY, Graydon S. et al. Lixisenatide Therapy in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Their Current Antidiabetic Treatment: The GetGoal-O Randomized Trial. *Diabetes Care*, v. 40, n. 4, p.485-493, 2017.
148. MERKER, L. et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, v. 32, n. 12, p. 1555–1567, 2015.
149. MIKADA, A. et al. Effects of miglitol, sitagliptin, and initial combination therapy with both on plasma incretin responses to a mixed meal and visceral fat in over-weight Japanese patients with type 2 diabetes. “The MASTER randomized, controlled trial”. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 106, n. 3, p. 538–547, 2014.
150. MITA, T. et al. Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care*, v. 39, n. 1, p. 139–148, 2016.
151. MITA, T. et al. Sitagliptin attenuates the progression of carotid intima-media thickening in insulin-treated patients with type 2 diabetes: The sitagliptin preventive study of intima-media thickness evaluation (SPIKE): A randomized controlled trial. *Diabetes Care*, v. 39, n. 3, p. 455–464, 2016.
152. MOON, J. S. et al. The effect of glargine vs glimepiride on pancreatic β -cell function in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin monotherapy: Open-label, randomized, controlled study. *Acta Diabetologica*, v. 51, n. 2, p. 277–285, 2014.
153. MOSES, R. G. et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Journal of Diabetes*, v. 8, n. 5, p. 701–711, 2016.
154. MU, Y. et al. Efficacy and safety of linagliptin/metformin single-pill combination as initial therapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 124, p. 48–56, 2017.
155. NAUCK, M. A. et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, [s.l.], v. 9, n. 2, p.194-205, mar. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00704.x>.
156. NAUCK, M. et al. Efficacy and Safety Comparison of Liraglutide, Glimepiride, and Placebo, All in Combination With Metformin, in Type 2 Diabetes: The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 32, n. 1, p.84-90, 17 out. 2008. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1355>.
157. NAUCK, M. et al. Efficacy and safety of dulaglutide vs sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. 2149–2158, 2014.
158. NAUCK, M. et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 3, p. 204–212, 2013.
159. NAUCK, M. et al. Taspoglutide, a once-weekly glucagon-like peptide1 analogue, vs. insulin glargine titrated to target in patients with Type2 diabetes: An open-label randomized trial. *Diabetic Medicine*, v. 30, n. 1, p. 109–113, 2013.

160. NEAL, B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 377, n. 7, p. 644–657, 2017.
161. NING, G. et al. Vildagliptin as add-on therapy to insulin improves glycemic control without increasing risk of hypoglycemia in Asian, predominantly Chinese, patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*, v. 8, n. 3, p. 345–353, 2016.
162. NISHIMURA, A. et al. Efficacy and safety of repaglinide added to sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized 24-week open-label clinical trial. *Endocrine Journal*, v. 63, n. 12, p. 1087–1098, 2016.
163. NOMOTO, H. et al. A randomized controlled trial comparing the effects of sitagliptin and glimepiride on endothelial function and metabolic parameters: Sapporo athero-incretin study 1 (SAIS1). *PLoS ONE*, v. 11, n. 10, p. 1–15, 2016.
164. OE, H. et al. Comparison of effects of sitagliptin and voglibose on left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes: results of the 3D trial. *Cardiovascular Diabetology*, v. 14, n. 1, p. 83, 2015.
165. OHIRA, M. et al. Metformin reduces circulating malondialdehyde-modified lowdensity lipoprotein in type 2 diabetes mellitus. *Clinical and Investigative Medicine*, v. 37, n. 4, p. 243–251, 2014.
166. OLSSON, P.O. Combination-therapy with bedtime NPH insulin and sulphonylureas gives similar glycaemic control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism*, v. 28, n.4, p 272-277), 2002.
167. OYAMA, J. et al. The Effect of Sitagliptin on Carotid Artery Atherosclerosis in Type 2 Diabetes: The PROLOGUE Randomized Controlled Trial. *PLOS Medicine*, v. 13, n. 6, p. e1002051, 2016.
168. PAN, C. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 8, p. 737–744, ago. 2012.
169. PAPATHANASSIOU, Katerina et al. Pioglitazone vs glimepiride: Differential effects on vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, [s.l.], v. 205, n. 1, p.221-226, jul. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.027>.
170. PARK, Cheol-young et al. Comparison between the Therapeutic Effect of Metformin, Glimepiride and Their Combination as an Add-On Treatment to Insulin Glargine in Uncontrolled Patients with Type 2 Diabetes. *Plos One*, [s.l.], v. 9, n. 3, p.87799-87799, 10 mar. 2014. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0087799>.
171. PFEFFER, M. A. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 23, p. 2247–2257, 2015. HOLMAN, R. R. et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, p. NEJMoa1612917, 2017.
172. PFEFFER, M. A. et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 23, p. 2247–2257, 2015.
173. PFÜTZNER, Andreas et al. PIOfix-Study: Effects of Pioglitazone/Metformin Fixed Combination in Comparison with a Combination of Metformin with Glimepiride on Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Technology & Therapeutics*, [s.l.], v. 13, n. 6, p.637-643, jun. 2011. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2010.0233>.
174. PHILIS-TSIMIKAS, A. et al. Effect of insulin degludec vs sitagliptin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic agents. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 8, p. 760–766, 2013.
175. PINGET, M. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily vs placebo in type 2 diabetes insufficiently controlled on pioglitazone (GetGoal-P). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 11, p. 1000–1007, 2013.

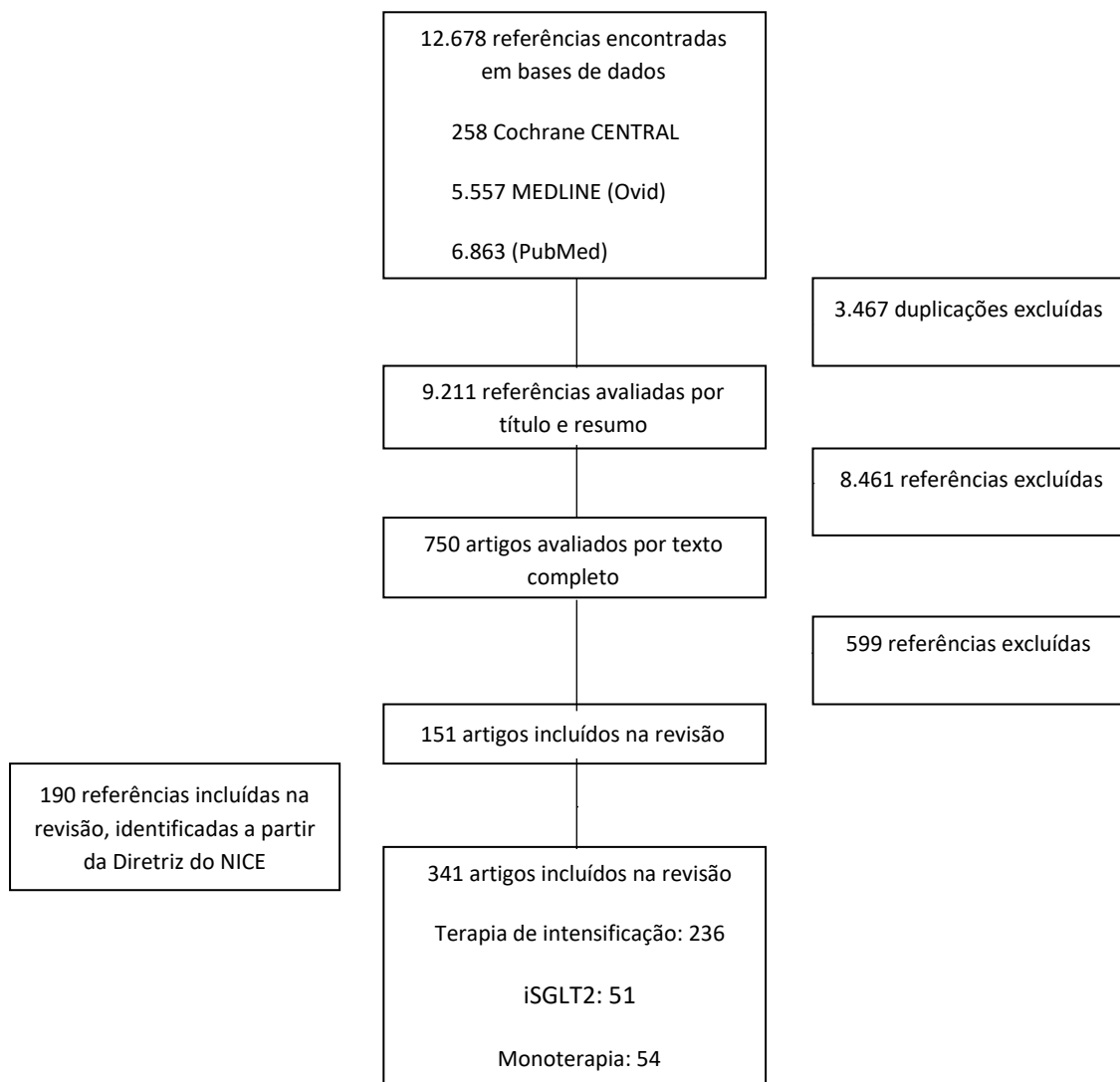
176. PRATLEY, R. E. et al. Efficacy and tolerability of taspoglutide vs pioglitazone in subjects with type 2 diabetes uncontrolled with sulphonylurea or sulphonylurea-metformin therapy: A randomized, double-blind study (T-emerge 6). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 3, p. 234–240, 2013.
177. PRATLEY, R. E. et al. Once-weekly albiglutide vs once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 4, p. 289–297, 2014. Reucsh 2014
178. PRATLEY, Richard E. et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 5, p.1111-1120, 2018.
179. PRATO, S. DEL et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 12, p. 1239–1246, dez. 2014.
180. RIDDERSTRÅLE, M. et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: A 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 9, p. 691–700, 2014.
181. RIDDLE, M. C. et al. Baseline HbA1c predicts attainment of 7.0% HbA1c target with structured titration of insulin glargine in type 2 diabetes: A patient-level analysis of 12 studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 9, p. 819–825, 2013.
182. RIDDLE, M. C. et al. Baseline HbA1c predicts attainment of 7.0% HbA1c target with structured titration of insulin glargine in type 2 diabetes: A patient-level analysis of 12 studies. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 9, p. 819–825, 2013.
183. RIDDLE, M. C.; SCHNEIDER, J.. Beginning Insulin Treatment of Obese Patients With Evening 70/30 Insulin Plus Glimepiride Vs Insulin Alone. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 21, n. 7, p.1052-1057, 1 jul. 1998. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.21.7.1052>.
184. RISTIC, S. et al. Comparison of nateglinide and gliclazide in combination with metformin, for treatment of patients with Type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on maximum doses of metformin alone. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 23, n. 7, p.757-762, jul. 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01914.x>.
185. ROSENSTOCK, J. et al. Beneficial effects of once-daily lixisenatide on overall and postprandial glycemic levels without significant excess of hypoglycemia in Type 2 diabetes inadequately controlled on a sulfonylurea with or without metformin (GetGoal-S). *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 28, n. 3, p. 386–392, 2014.
186. ROSENSTOCK, J. et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 37, n. 7, p. 1815–1823, 2014
187. ROSENSTOCK, J. et al. Inhaled technosphere insulin vs inhaled technosphere placebo in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetes agents. *Diabetes Care*, v. 38, n. 12, p. 2274–2281, 2015.
188. ROSENSTOCK, J. et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin vs each component as monotherapy for drug-Naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 39, n. 3, p. 353–362, 2016. Ross 2015
189. ROSENSTOCK, J. et al. Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine vs twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial. *Journal of Diabetes and its Complications*, v. 28, n. 5, p. 742–749, 2014.

190. ROSENSTOCK, Julio et al. Effect of ertugliflozin on glucose control, body weight, blood pressure and bone density in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy (VERTIS MET). *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 20, n. 3, p.520-529, 2017.
191. ROSENSTOCK, JULIO, VICO, MARISA, WEI, LI, SALSALI, AFSHIN, LIST, J. F. Effects of Dapagliflozin, an SGLT2 Inhibitor, on HbA1c, Body Weight, and Hypoglycemia Risk in Patients With Type2Diabetes Inadequately Controlled on Pioglitazone Monotherapy. *Diabetes Care*, v. 35, p. 1473–1478, 2012.
192. RUSSELL-JONES, D. et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*, [s.l.], v. 52, n. 10, p.2046-2055, 14 ago. 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-009-1472-y>.
193. SATO, S. et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to insulin in Japanese patients with type 2 Diabetes: The EDIT randomized trial. *PLoS ONE*, v. 10, n. 3, p. 1–16, 2015.
194. SCHERNTHANER, G. et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 17, n. 7, p. 630–638, 2015.
195. SCHERNTHANER, G.; GARY, M. Canagliflozin Compared With Sitagliptin for Patients With Type 2 Diabetes Who With Metformin Plus Sulfonylurea. *Diabetes care*, v. 36, p. 2508–2515, 2013.
196. SCIRICA, B. M. et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 14, p. 1317–1326, 2013.
197. SEINO, Y. et al. Combination therapy with liraglutide and insulin in Japanese patients with type 2 diabetes: A 36-week, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 7, n. 4, p. 565–573, 2016.
198. SEINO, Y. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 10, p. 910–917, 2012.
199. SHAH Z.H., SALEEM K. A comparative study of repaglinide and glibenclamide in type 2 diabetic patients. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*.5 (3) (pp 476-479), 2011.Date of Publication: July-September, p. 476-9bb, 2011
200. SHANKAR, R Ravi et al. Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes. *Journal Of Diabetes Investigation*, v. 8, n. 3, p.321-329, 2016.
201. SHANKAR, R. Ravi et al. A randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of the once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Current Medical Research And Opinion*, v. 33, n. 10, p.1853-1860, 2017.
202. SØFTELAND, Eirik et al. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes Care*, v. 40, n. 2, p.201-209, 2016.
203. SRIDHAR, S. et al. Effect of pioglitazone on testosterone in eugonadal men with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Clinical Endocrinology*, v. 78, n. 3, p. 454–459, 2013.
204. STEHOUWER, M. H. A. et al. Combined bedtime insulin-daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1cand hypoglycaemia rate-a randomised trial. *Diabetes/metabolism Research And Reviews*, [s.l.], v. 19, n. 2, p.148-152, 7 jan. 2003. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.356>.

205. TAI, H. et al. The effect of alogliptin on pulmonary function in obese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Medicine*, v. 95, n. 33, p. e4541, 2016.
206. TAKIHATA, M. et al. Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*, v. 15, n. 5, p. 455–62, 2013.
207. TANAKA, Kenichi et al. Comparative analysis of the effects of alogliptin and vildagliptin on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Journal*, v. 64, n. 2, p.179-189, 2017.
208. TAO, Tao et al. Comparison of glycemic control and β -cell function in new onset T2DM patients with PCOS of metformin and saxagliptin monotherapy or combination treatment. *Bmc Endocrine Disorders*, v. 18, n. 1, 2018.
209. THRASHER, J. et al. Efficacy and safety of linagliptin in black/African American patients with type 2 diabetes: A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Endocrine Practice*, v. 20, n. 5, p. 412–420, 2014.
210. TINAHONES, Francisco J. et al. Linagliptin as add-on to empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes: Two 24-week randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group trials. *Diabetes, Obesity And Metabolism*, v. 19, n. 2, p.266-274, 2016.
211. TRIPATHY, D. et al. Pioglitazone improves glucose metabolism and modulates skeletal muscle TIMP-3-TACE dyad in type 2 diabetes mellitus: A randomised, double-blind, placebo-controlled, mechanistic study. *Diabetologia*, v. 56, n. 10, p. 2153–2163, 2013.
212. UMPIERREZ, Guillermo E. et al. A Randomized Controlled Study Comparing a DPP4 Inhibitor (Linagliptin) and Basal Insulin (Glargine) in Patients With Type 2 Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: Linagliptin-LTC Trial. *Journal Of The American Medical Directors Association*, v. 19, n. 5, p.399-404, 2018.
213. UMPIERREZ, Guillermo; ISSA, Maher; VLAJNIC, Aleksandra. Glimepiride vs pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Current Medical Research And Opinion*, [s.l.], v. 22, n. 4, p.751-759, 21 mar. 2006. Informa Healthcare. <http://dx.doi.org/10.1185/030079906x104786>.
214. VACCARO, O. et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone vs sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 8587, n. 17, 2017.
215. VANDERHEIDEN, A. et al. Effect of Adding Liraglutide vs Placebo to a High-Dose Insulin Regimen in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine*, v. 176, n. 7, p. 939–47, 2016.
216. VIBERTI, G. et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*, v. 25, n. 10, p. 1737–1743, 2002.
217. WANG, M. M. et al. Saxagliptin is similar in glycaemic variability more effective in metabolic control than acarbose in aged type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 108, n. 3, p. e67–e70, 2015.
218. WANG, W. et al. Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin: A multinational 24-week, randomized clinical trial. *Journal of Diabetes*, v. 8, n. 2, p. 229–237, 2016.
219. WANG, Weiqing et al. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by acarbose alone. *Current Medical Research And Opinion*, v. 33, n. 4, p.693-699, 2017.
220. WEISSMAN, P. N. et al. HARMONY 4: Randomised clinical trial comparing once-weekly abiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled

- with metformin with or without sulfonylurea. *Diabetologia*, v. 57, n. 12, p. 2475–2484, 2014.
221. WHITE, W. B. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 14, p. 1327–1335, 2013. PRATLEY, R. E. et al. Once-weekly albiglutide vs once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): A randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, v. 2, n. 4, p. 289–297, 2014.
 222. WHITE, W. B. et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 369, n. 14, p. 1327–1335, 2013.
 223. WILDING, J. P. H. et al. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 8, p. 750–759, 2013.
 224. WILDING, J. P. H. et al. Dose-ranging study with the glucokinase activator AZD1656 in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 15, n. 8, p. 750–759, 2013.
 225. WYSHAM, C. et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin vs exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. 2159–2167, 2014.
 226. XIAO, C. C. et al. Effects of pioglitazone and glipizide on platelet function in patients with type 2 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, v. 19, n. 6, p. 963–970, 2015.
 227. XU, Wen et al. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin based triple antihyperglycemic therapy (STRATEGY): a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority clinical trial. *Science China Life Sciences*, v. 60, n. 3, p. 225–238, 2017.
 228. YALE, J.-F. et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 16, n. 10, p. 1016–1027, 2014.
 229. YANG, W. et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, v. 2, n. 1, p. 46–55, 2014.
 230. YANG, Wenying et al. Dapagliflozin as add-on therapy in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin with or without oral antihyperglycemic drugs: A randomized controlled trial. *Journal Of Diabetes*, v. 10, n. 7, p. 589–599, 2018.
 231. Yki-jarvinen, H. et. al. Effects of Adding Linagliptin to Basal Controlled Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, v. 36, p. 1–7, 2013.
 232. YKI-JARVINEN, Hannele. Comparison of Bedtime Insulin Regimens in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Annals Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 130, n. 5, p. 389–396, 2 mar. 1999. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-130-5-199903020-00002>.
 233. YOON, K. H. et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 14, n. 8, p. 745–752, ago. 2012.
 234. YU PAN, C. et al. Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v. 30, n. 8, p. 726–735, 2014.
 235. ZINMAN, B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 22, p. 2117–2128, 2015.
 236. ZOGRAFOU, I. et al. Effect of vildagliptin on hsCRP and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hormones (Athens, Greece)*, v. 14, n. 1, p. 118–125, 2015.

APÊNDICE B. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS PARA A METANÁLISE EM REDE



APÊNDICE C:

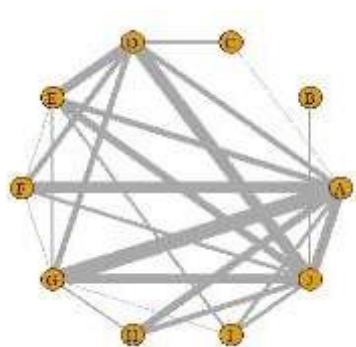
A. Quadro de comparação entre medicamentos como monoterapia para o desfecho hemoglobina glicada (dados apresentados como diferença das médias).

Qualidade da evidência					
	Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa	
	Placebo	Insulina	Metiglinida	Sulfonilureias	TZD
Placebo	Placebo	0,67 (0,26 a 1,1)	1,79 (1,08 a 2,5)	0,79 (0,67 a 0,93)	0,83 (0,7 a 0,97)
Insulina	-0,67 (-1,1 a -0,26)	Insulina	0,4 (-0,12 a 0,94)	0,12 (-0,3 a 0,54)	0,16 (-0,27 a 0,58)
Metiglinidas	-1,79 (-2,5 a -1,08)	-0,4 (-0,94 a 0,12)	Metiglinida	-0,28 (-0,62 a 0,07)	-0,24 (-0,61 a 0,13)
Sulfonilureias	-0,79 (-0,93 a -0,67)	-0,12 (-0,54 a 0,3)	0,28 (-0,07 a 0,62)	Sulfonilureias	0,04 (-0,1 a 0,18)
TZD	-0,83 (-0,97 a -0,7)	-0,16 (-0,58 a 0,27)	0,24 (-0,13 a 0,61)	-0,04 (-0,18 a 0,1)	TZD
Acarbose	-0,69 (-0,83 a -0,55)	-0,02 (-0,45 a 0,42)	0,39 (0,002 a 0,75)	0,1 (-0,06 a 0,27)	0,14 (-0,03 a 0,32)
iDPP4	-0,64 (-0,75 a -0,53)	0,03 (-0,39 a 0,46)	0,43 (0,06 a 0,8)	0,15 (0,02 a 0,29)	0,19 (0,05 a 0,33)
SGLT2	-0,79 (-0,93 a -0,64)	-0,11 (-0,54 a 0,33)	0,29 (-0,1 a 0,67)	0,007 (-0,17 a 0,19)	0,05 (-0,13 a 0,24)
GLP-1	-0,98 (-1,2 a -0,79)	-0,3 (-0,74 a 0,13)	0,1 (-0,3 a 0,49)	-0,18 (-0,39 a 0,02)	-0,14 (-0,35 a 0,06)
Metformina	-0,84 (-0,95 a -0,73)	-0,16 (-0,57 a 0,24)	0,24 (-0,13 a 0,6)	-0,04 (-0,17 a 0,08)	-0,003 (-0,13 a 0,13)

	Acarbose	iDPP4	SGLT2	GLP-1	Metformina
Placebo	0,69 (0,55 a 0,83)	0,64 (0,53 a 0,75)	0,79 (0,64 a 0,93)	0,98 (0,79 a 1,2)	0,84 (0,73 a 0,95)
Insulina	0,02 (-0,42 a 0,45)	-0,03 (-0,46 a 0,39)	0,11 (-0,33 a 0,54)	0,3 (-0,13 a 0,74)	0,16 (-0,24 a 0,57)
Metiglinidas	-0,39 (-0,75 a -0,002)	-0,43 (-0,8 a -0,06)	-0,29 (-0,67 a 0,1)	-0,1 (-0,49 a 0,3)	-0,24 (-0,6 a 0,13)
Sulfonilureias	-0,1 (-0,27 a 0,06)	-0,15 (-0,29 a -0,02)	-0,01 (-0,19 a 0,17)	0,18 (-0,02 a 0,39)	0,04 (-0,08 a 0,17)
TZD	-0,14 (-0,32 a 0,03)	-0,19 (-0,33 a -0,05)	-0,05 (-0,24 a 0,13)	0,14 (-0,06 a 0,35)	0,003 (-0,13 a 0,13)
Acarbose	Acarbose	-0,05 (-0,21 a 0,11)	0,1 (-0,1 a 0,29)	0,28 (0,06 a 0,51)	-0,07 (-0,15 a 0,009)
iDPP4	0,05 (-0,11 a 0,21)	iDPP4	0,14 (-0,01 a 0,31)	0,34 (0,14 a 0,53)	0,19 (0,08 a 0,31)
SGLT2	-0,1 (-0,29 a 0,1)	-0,14 (-0,31 a 0,01)	SGLT2	0,19 (-0,03 a 0,42)	0,05 (-0,1 a 0,2)
GLP-1	-0,28 (-0,51 a -0,06)	-0,34 (-0,53 a -0,14)	-0,19 (-0,42 a 0,03)	GLP-1	-0,14 (-0,33 a 0,04)
Metformina	0,07 (-0,009 a 0,15)	-0,19 (-0,31 a -0,08)	-0,05 (-0,2 a 0,1)	0,14 (-0,04 a 0,33)	Metformina

As estimativas de efeito abaixo e a esquerda das células sombreadas representam a diferença das médias da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e a direita das células sombreadas representam a diferença das médias da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.



A: placebo; B: insulinas; C: Mmetiglinidas; D: sulfonilureias; E: tiazolinedionas; F: acarbose; G: inibidores de DPP4; H: SGLt2; I: GLP-1; J: metformina.

APÊNDICE D:

A. Quadro de comparação entre medicamentos como monoterapia para desfecho mortalidade (dados apresentados como RR).

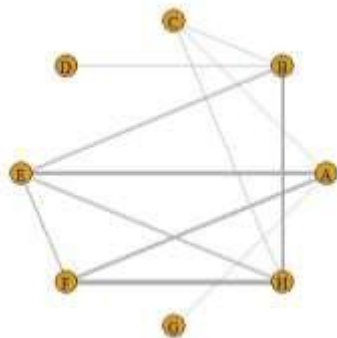
Qualidade da evidência				
Alta Moderada Baixa Muito Baixa				
	Placebo	Sulfonilureias	TZD	iDPP4
Placebo	Placebo	1,82 (0,53 a 7,14)	4,17 (0,91 a 20,00)	3,33 (1,08 a 12,50)
Sulfonilureias	0,55 (0,14 a 1,90)	Sulfonilureias	5,00 (0,24 a 100)	1,85 (0,91 a 4,00)
TZD	0,24 (0,05 a 1,10)	0,20 (0,01 a 4,14)	TZD	0,83 (0,19 a 3,33)
iDPP4	0,30 (0,08 a 0,93)	0,54 (0,25 a 1,10)	1,20 (0,30 a 5,20)	iDPP4
SGLT2	0,33 (0,09 a 1,10)	0,60 (0,19 a 2,00)	1,40 (0,30 a 6,90)	0,81 (0,04 a 16,32)
GLP-1	3,61 (0,19 a 69,26)	3,80 (0,28 a 1300)	8,70 (0,57 a 3300)	7,00 (0,55 a 250)
Metformina	0,21 (0,05 a 0,72)	0,38 (0,19 a 0,69)	0,86 (0,24 a 3,20)	0,70 (0,30 a 1,60)

	SGLT2	GLP-1	Metformina
Placebo	3,03 (0,91 a 11,11)	0,28 (0,01 a 5,26)	4,76 (1,39 a 20,00)
Sulfonilureias	1,67 (0,50 a 5,26)	0,26 (0,00 a 3,57)	2,63 (1,45 a 5,26)
TZD	0,71 (0,14 a 3,33)	0,11 (0,00 a 1,75)	1,16 (0,31 a 4,17)
iDPP4	1,23 (0,06 a 25,00)	0,14 (0,00 a 1,82)	1,43 (0,63 a 3,33)
SGLT2	SGLT2	0,16 (0,00 a 2,00)	1,59 (0,56 a 5,00)
GLP-1	6,20 (0,50 a 210)	GLP-1	10,00 (0,77 a 333)
Metformina	0,63 (0,20 a 1,80)	0,10 (0,00 a 1,30)	Metformina

As estimativas de efeito abaixo e à esquerda das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e à direita das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda.

Dados de efetividade da acarbose não apresentados devido à alta imprecisão.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.



A: placebo; B: sulfonilureias; C: tiazolinedionas; D: acarbose; E: inibidores de DPP4; F: SGLT2; G: GLP-1; H: metformina.

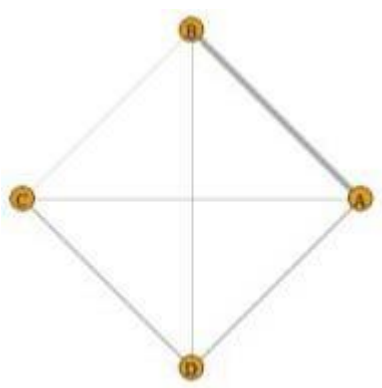
APÊNDICE E:

A. Quadro de comparação entre medicamentos como monoterapia para o desfecho hipoglicemia severa (dados apresentados como RR).

Qualidade da evidência				
	Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa
	Sulfonilureias	iDPP4	SGLT2	Metformina
Sulfonilureias	Sulfonilureias	7,1 (3,03 a 25)	2,44 (0,26 a 20)	4 (1,49 a 12,5)
iDPP4	0,14 (0,04 a 0,33)	iDPP4	0,32 (0,03 a 2,86)	0,53 (0,13 a 2,04)
SGLT2	0,41 (0,05 a 3,9)	3,1 (0,35 a 35)	SGLT2	1,59 (0,24 a 16,67)
Metformina	0,25 (0,08 a 0,67)	1,9 (0,49 a 7,5)	0,63 (0,06 a 4,1)	Metformina

As estimativas de efeito abaixo e à esquerda das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e à direita das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.



A: sulfonilureias; B: Inibidores de DPP4; C: SGLT2; D: Metformina.

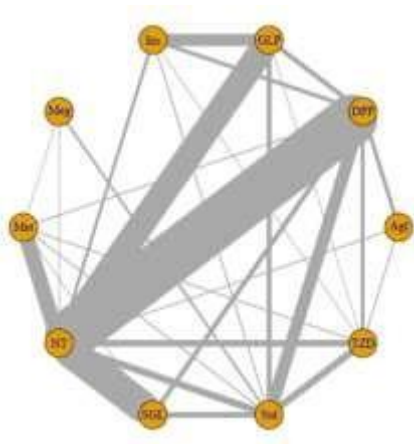
APÊNDICE F:

A. Quadro de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho hemoglobina glicada (dados apresentados como diferença das médias).

Qualidade da evidência					
	Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa	
	Placebo	Sulfo	SGLT2	GLP1	Insulina
Placebo	Placebo	-0.12 (-0.39, 0.16)	-0.58 (-0.66, -0.50)	-0.68 (-0.77, -0.60)	-0.48 (-0.61, -0.35)
Sulfo	0.12 (-0.16, 0.39)	Sulfo	-0.13 (-0.25, -0.02)	-0.24 (-0.36, -0.12)	-0.04 (-0.19, 0.11)
SGLT2	0.58 (0.50, 0.66)	0.13 (0.02, 0.25)	SGLT2	-0.11 (-0.23, 0.01)	0.09 (-0.06, 0.24)
GLP1	0.68 (0.60, 0.77)	0.24 (0.12, 0.36)	0.11 (-0.01, 0.23)	GLP1	0.20 (0.08, 0.32)
Insulina	0.48 (0.35, 0.61)	0.04 (-0.11, 0.19)	-0.09 (-0.24, 0.06)	-0.20 (-0.32, -0.08)	Insulina

As estimativas de efeito abaixo e à esquerda das células sombreadas representam a diferença das médias da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e à direita das células sombreadas representam a diferença das médias da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.



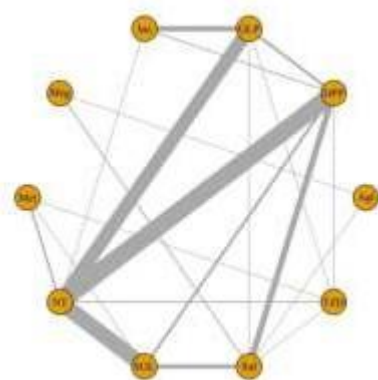
APÊNDICE G:

A. Quadro de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho mortalidade (dados apresentados como RR).

Qualidade da evidência					
	Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa	
	Placebo	Sulfo	SGLT2	GLP1	Insulina
Placebo	Placebo	0.79 (0.55, 1.14)	0.79 (0.68, 0.91)	0.89 (0.81, 1.01)	0.93 (0.53, 1.61)
Sulfo	1.26 (0.88, 1.82)	Sulfo	1.00 (0.69, 1.45)	1.12 (0.77, 1.63)	1.17 (0.61, 2.26)
SGLT2	1.26 (1.10, 1.47)	1.00 (0.69, 1.45)	SGLT2	1.12 (0.93, 1.38)	1.18 (0.66, 2.09)
GLP1	1.13 (0.99, 1.27)	0.89 (0.61, 1.30)	0.89 (0.72, 1.07)	GLP1	1.05 (0.60, 1.81)
Insulina	1.07 (0.62, 1.87)	0.85 (0.44, 1.65)	0.85 (0.48, 1.52)	0.95 (0.55, 1.66)	Insulina

As estimativas de efeito abaixo e à esquerda das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e à direita das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda. Dados de efetividade da metformina não foram apresentados.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.



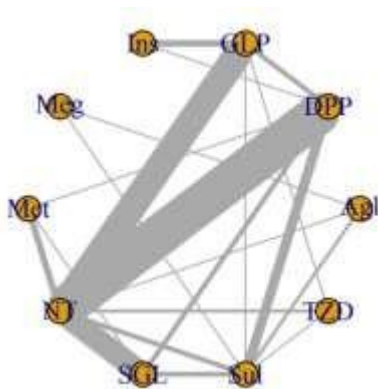
APÊNDICE H:

A. Quadro de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho AVC (dados apresentados como RR).

Qualidade da evidência					
	Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa	
	Placebo	Sulfo	SGLT2	GLP1	Insulina
Placebo	Placebo	0.99 (0.59, 1.62)	0.89 (0.69, 1.08)	0.91 (0.77, 1.10)	0.34 (0.10, 0.87)
Sulfo	1.01 (0.62, 1.68)	Sulfo	0.89 (0.54, 1.51)	0.92 (0.55, 1.58)	0.33 (0.10, 0.99)
SGLT2	1.12 (0.93, 1.44)	1.12 (0.66, 1.84)	SGLT2	1.03 (0.79, 1.43)	0.38 (0.11, 1.0)
GLP1	1.09 (0.91, 1.30)	1.09 (0.63, 1.82)	0.97 (0.70, 1.25)	GLP1	0.37 (0.11, 0.92)
Insulina	2.97 (1.15, 10.02)	2.99 (1.01, 10.3)	2.66 (1.00, 9.19)	2.73 (1.08, 9.35)	Insulina

As estimativas de efeito abaixo e à esquerda das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e à direita das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda. Dados de efetividade da metformina não foram apresentados.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.



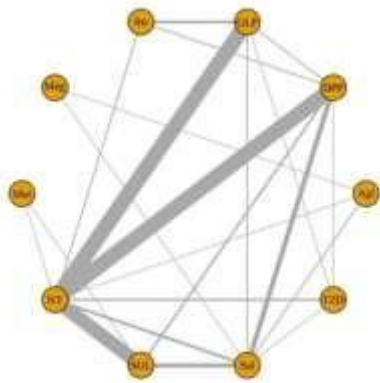
APÊNDICE I:

A. Quadro de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho infarto agudo do miocárdio (dados apresentados como RR).

Qualidade da evidência					
	Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa	
	Placebo	Sulfo	SGLT2	GLP1	Insulina
Placebo	Placebo	1.01 (0.70, 1.47)	0.79 (0.64, 0.92)	0.96 (0.88, 1.04)	1.03 (0.51, 2.13)
Sulfo	0.99 (0.68, 1.43)	Sulfo	0.77 (0.52, 1.15)	0.98 (0.67, 1.46)	1.02 (0.46, 2.25)
SGLT2	1.27 (1.08, 1.57)	1.29 (0.87, 1.93)	SGLT2	1.26 (1.03, 1.67)	1.32 (0.64, 2.77)
GLP1	0.99 (0.96, 1.14)	1.02 (0.68, 1.50)	0.80 (0.60, 0.97)	GLP1	1.04 (0.51, 2.11)
Insulina	0.97 (0.47, 1.96)	0.98 (0.44, 2.17)	0.76 (0.36, 1.56)	0.96 (0.47, 1.96)	Insulina

As estimativas de efeito abaixo e à esquerda das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e à direita das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda.

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.

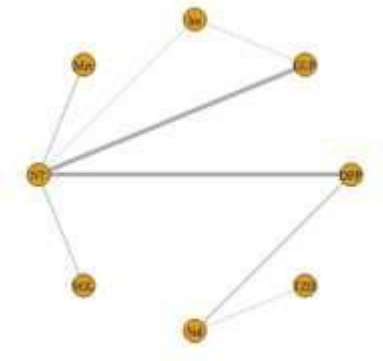


APÊNDICE J:

A. Quadro de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho MACE (dados apresentados como RR).

Qualidade da evidência					
	Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa	
	Placebo	Sulfo	SGLT2	GLP1	Insulina
Placebo	Placebo	1.77 (1.06, 2.99)	0.86 (0.76, 0.97)	0.93 (0.88, 0.99)	1.34 (0.34, 6.56)
Sulfo	0.56 (0.33, 0.95)	Sulfo	0.49 (0.28, 0.83)	0.53 (0.31, 0.89)	0.76 (0.17, 3.98)
SGLT2	1.16 (1.03, 1.32)	2.06 (1.21, 3.55)	SGLT2	1.09 (0.94, 1.28)	1.56 (0.39, 7.60)
GLP1	1.07 (1.01, 1.13)	1.89 (1.12, 3.21)	0.92 (0.78, 1.06)	GLP1	1.43 (0.36, 6.95)
Insulina	0.75 (0.15, 2.98)	1.31 (0.25, 5.74)	0.64 (0.13, 2.55)	0.70 (0.14, 2.78)	Insulina

B. Figura da rede formada pelos tratamentos.

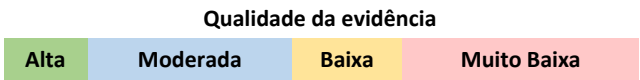


APÊNDICE K:

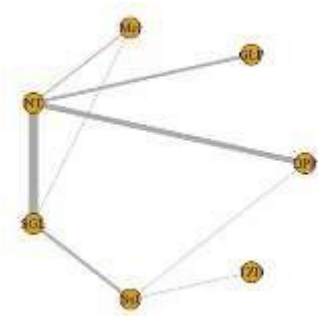
A. Tabela de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho progressão de doença renal (dados apresentados como RR).

B. Figura da rede formada pelos tratamentos

K.A.



K.B.



APÊNDICE L:

A. Tabela de comparação entre medicamentos de terapia de intensificação para o desfecho hipoglicemia severa (dados apresentados como RR).

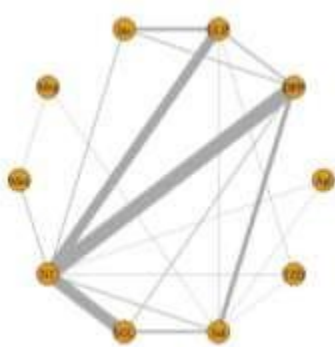
B. Figura da rede formada pelos tratamentos

L.A.

Qualidade da evidência					
	Alta	Moderada	Baixa	Muito Baixa	
	Placebo	Sulfo	SGLT2	GLP1	Insulina
Placebo	Placebo	3.27 (2.09, 5.22)	0.96 (0.69, 1.33)	1.01 (0.78, 1.43)	1.14 (0.65, 1.99)
Sulfo	0.31 (0.19, 0.48)	Sulfo	0.23 (0.14, 0.37)	0.31 (0.19, 0.54)	0.35 (0.17, 0.70)
SGLT2	1.04 (0.75, 1.45)	4.31 (2.71, 7.09)	SGLT2	1.34 (0.89, 2.23)	1.53 (0.82, 2.98)
GLP1	0.99 (0.70, 1.28)	3.22 (1.84, 5.37)	0.75 (0.45, 1.13)	SGLT2	1.12 (0.63, 1.93)
Insulina	0.88 (0.5, 1.54)	2.87 (1.43, 5.83)	0.67 (0.34, 1.27)	0.89 (0.52, 1.59)	Insulina

As estimativas de efeito abaixo e a esquerda das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da linha comparado à coluna e devem ser lidas da esquerda para a direita e de baixo para cima. As estimativas de efeito acima e a direita das células sombreadas representam o RR da intersecção da intervenção da coluna comparado à linha e devem ser lidas de cima para baixo e da direita para a esquerda. Dados de efetividade da acarbose não foram apresentados. Devido à alta imprecisão.

L.B.



Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1

Nº 489
Outubro/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site:<http://conitec.gov.br/>

E-mail:conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –

CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde – DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS

Grupo Elaborador

Rosângela Maria Gomes – CPCDT/DGITIS

Rodolfo Rêgo Deusdará Rodrigues – CPCDT/DGITIS

Sarah Nascimento Silva – CPCDT/DGITIS

Colaboração externa: Sociedade Brasileira de Diabetes – SBD

Revisão

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Jorgiany Souza Emerick Ebeidalla – Coordenadora PCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Sarah Nascimento Silva - Coordenadora Substituta - CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão Clementina

Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral - Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde -

CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



CONTEXTO

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

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

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

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

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



Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

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

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

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



APRESENTAÇÃO

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

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

DELIBERAÇÃO INICIAL

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

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 51/2019 foi realizada entre os dias 28/08/2019 a 16/09/2019. Foram recebidas 1331 contribuições. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC.

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2019/CP_CONITEC_51_2019_Diabetes_Mellitus_tipo_1.pdf



Perfil dos participantes

A participação na consulta pública foi majoritariamente de pessoas físicas, especialmente paciente ou familiar/amigo/cuidador, do sexo feminino, autodeclarados brancos, entre 25 e 39 anos, provenientes das regiões sudeste do país e que ficaram sabendo da consulta pública por meio de redes sociais (tabelas 1 e 2).

TABELA 1: Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 51/2019 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto	Porcentagem (%)
Pessoa física	1312	98,6
Paciente	554	41,6
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	560	42,1
Profissional de saúde	123	9,2
Interessado no tema	56	4,2
Especialista no tema do protocolo	19	1,4
Pessoa jurídica	19	1,4
Empresa	1	0,1
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	0,1
Secretaria Estadual de Saúde	4	0,3
Secretaria Municipal de Saúde	1	0,1
Sociedade médica	2	0,2
Grupos/associação/organização de pacientes	9	0,7
Outra	1	0,1

TABELA 02: Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 51/2019.

Característica	Número absoluto	Porcentagem (%)
Sexo		
Feminino	1036	79,0
Masculino	276	21,0
Cor ou Etnia		
Amarelo	36	3,0
Branco	873	67,0
Indígena	0	0
Pardo	343	26,0
Preto	60	5,0
Faixa etária		
Menor de 18 anos	37	2,0
18 a 24 anos	147	11,0
25 a 39 anos	574	44,0
40 a 59 anos	457	35,0
60 anos ou mais	97	7,0



Regiões		
Centro-oeste	270	20,0
Nordeste	149	11,0
Norte	31	2,0
Sudeste	695	52,0
Sul	186	14,0
Como ficou sabendo?		
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	273	21,0
Associação/entidade de classe	327	24,6
Diário Oficial da União	5	0,4
E-mail	26	2,0
Site da CONITEC	28	2,0
Redes sociais	639	48,0
Outro meio	33	2,0

Avaliação da proposta da Diretriz

A avaliação geral do PCDT de Diabetes Mellitus Tipo 1 na consulta pública foi considerada com boa pela maioria dos participantes, sendo que 60% dos registros consideraram a proposta como muito boa e 19% consideraram a proposta boa (Tabela 3).

Tabela 3: Contribuições técnico-científicas da consulta pública Nº 51 de acordo com a opinião sobre a proposta da Diretriz

Opinião sobre a proposta da Diretriz	Quantidade	%
Muito boa	797	60
Boa	253	19
Regular	71	5
Ruim	12	1
Muito ruim	198	15
Total	1331	100

Abaixo seguem respostas das principais contribuições realizadas na consulta pública:

Avaliação geral do PCDT

Foram recebidos alguns elogios sobre a atualização do PCDT

“Parabéns, está bastante bom e suficientemente conciso o protocolo”

“O PCDT proposto representa uma conquista integrante do processo democrático de construção da política de saúde com participação ativa da sociedade, ao longo de tantos anos de construção e defesa do SUS. Que este PCDT seja para nós portadores de diabetes uma bandeira em defesa do SUS universal, integral, equânime, público e gratuito, e da democracia no Brasil”.



"Os membros da Diretoria Nacional da SBD e dos seus Departamentos, em especial o de Diabetes Tipo 1, parabenizam o DGITIS-SCTIE/Ministério da Saúde pelo PCDT tecnicamente bem elaborado"

Contribuições	Resposta
Diagnóstico	
Retirar o exame Teste de Tolerância à Glicose (TOTG) do diagnóstico.	O PCDT menciona os exames que podem ser utilizados para o diagnóstico de Diabetes. Como a maior parte de adolescentes e de crianças são sintomáticas e apresentam uma glicemia maior que 200mg o TOTG raramente é utilizado.
Alteração na figura relativa ao diagnóstico	Figura alterada no PCDT.
Sugestão de revisão/alteração do diagnóstico de DM1 no adulto (LADA)	Item alterado no PCDT, conforme sugestão.
Inclusão dos exames peptídeo C e autoanticorpos específicos para pacientes adultos sem histórico de DM1 na infância/adolescência. Não obrigatoriedade dos exames (dosagem dos autoanticorpos e do peptídeo C) para os pacientes adultos com DM1.	Critério previsto na página 14 do PCDT em casos especiais: "5.2 Adultos com o diagnóstico de diabetes latente autoimune (<i>Latent Autoimmune Diabetes in Adults</i> - LADA). Na suspeita clínica de diabetes latente autoimune do adulto, os pacientes deverão apresentar, além dos critérios de inclusão: dosagem de peptídeo C, acrescidos dos resultados de pelo menos um dos marcadores de autoimunidade (ICA ou IAA). Como o diagnóstico de DM1 pode ocorrer em qualquer idade, na fase adulta requer especial atenção, isso porque a maior parte dos diagnósticos de diabetes na infância e adolescência é do tipo 1, enquanto que na fase adulta é do tipo 2. Nestes casos, a solicitação de autoanticorpos específicos e peptídeo C são importantes para o correto diagnóstico(NICE, 2015).
Critério de inclusão	
Exclusão do critério de uso prévio de insulina Regular + NPH antes de iniciar o tratamento com as insulinas análogas. Exclusão do critério de uso prévio de insulina regular Inclusão das insulinas análogas para todos os pacientes com DM1	O PCDT está em acordo com o relatório de incorporação da insulina análoga de ação rápida e de ação prolongada, as diretrizes vigentes do MS e alinhado com diversos países, em que apenas uma população específica, que não obtiveram o controle glicêmico e que apresentam hipoglicemia significativa, migra para outras terapias. Não foram realizadas alterações nesse documento.
Inclusão de critério para os pacientes com DM1 que já estão em uso das insulinas análogas	Critério já previsto na página 14 do PCDT em casos especiais: " 5.1. <i>Pacientes com DM1 em uso prévio de insulina análoga</i> Os pacientes com diagnóstico de DM1 que já fazem uso de insulina análoga, para serem



	incluídos neste PCDT, deverão cumprir os critérios de manutenção de tratamento”.
Sugerido alteração na forma de comprovar a Hipoglicemia grave	Incluído no PCDT, conforme sugestão.
Critérios de Manutenção do tratamento	
Alteração no critério da hemoglobina glicada (HbA1c). Colocar meta d HbA1 por faixa etária.	A meta da <i>HbA1c</i> recomendada no PCDT está de acordo com as faixas etárias. Conforme disposto no quadro 1 no item 4.2 <i>Critérios de manutenção do tratamento</i> .
Exclusão do item redução mínima de 0,5% no valor da HbA1c e colocar metas gradativas de redução da HbA1c.	A <i>Redução mínima de 0,5% no valor da HbA1c</i> é <u>um</u> dos critérios para manutenção do tratamento. Os pacientes que apresentarem dificuldade a atingir este critério, podem ser enquadrados em outro critério.
Exigência de endocrinologista para acompanhamento e manutenção do paciente e preenchimento receitas/documentos.	O PCDT recomenda que o paciente seja atendido por uma equipe multiprofissional e, <u>sempre que for possível</u> , por endocrinologista.
Casos especiais	
<u>Gestantes</u> Especificar os critérios de inclusão para gestantes	Conforme previsto em casos especiais no PCDT no item 5.3 Gestantes “ <i>O tratamento das gestantes com DM1 é de responsabilidade do médico assistente que deverá avaliar em quais situações os benefícios superam os riscos e informar por meio de relatório médico a necessidade do ajuste de dose. Recomenda que o acompanhamento seja realizado, sempre que possível, por equipe especializada</i> ”.
<u>Adolescentes</u> Sugerido colocar critérios mais brandos para manutenção do tratamento em adolescentes.	As metas relacionadas a hemoglobina glicada solicitadas no PCDT estão de acordo com o recomendado para as faixas etárias, conforme quadro 1 do PCDT no item critério de manutenção. Não foram realizadas alterações no documento.
Tratamento	
Diferenciar as análogas de insulinas de ação prolongada pelo seu perfil de ação. Fazer evolução terapêutica (linhas de tratamento) entre as análogas de insulinas de ação prolongada.	O PCDT está de acordo com o relatório de incorporação, as diretrizes vigentes e alinhado com diversos países, em que apenas uma população específica migra para outras terapias e não toda a população com a doença. Embora possa haver diferença farmacocinética entre os fármacos, estas diferenças não se traduziram em benefícios clínicos considerados relevantes (BRASIL, 2019). O PCDT segue portaria de incorporação da insulina análoga de ação prolongada, PORTARIA Nº 19, DE 27 DE MARÇO DE 2019, que não recomenda linha de tratamento.



Questionamento sobre a doses de insulinas recomendadas para o tratamento.	Conforme descrito no item 8 <i>esquema de administração</i> , o PCDT apresenta as doses consideradas típicas para início do tratamento de acordo com o estágio de vida. Estas doses podem variar com a 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), (ADA, 2019; SBD 2017-2018; BANGSTAD et al., 2009).
Solicitado alteração da quantidade de aplicações das doses de insulinas de ação rápida.	Item alterado no PCDT, conforme sugestão.
Contribuições sobre o modelo proposto para a disponibilização da insulina análoga de ação prolongada	Conforme o relatório de recomendação nº 440 de Março/2019 as insulinas análogas de ação prolongada demonstram benefício clínico modesto, sendo o seu efeito mais proeminente para o controle da hipoglicemia grave e noturna. Na comparação entre insulinas análogas de ação prolongada não houve consenso entre os autores dos estudos incluídos sobre qual seria mais eficaz e segura. Além disso, desfechos importantes no diabetes, como complicações diabéticas, presença de eventos adversos e medidas da variabilidade glicêmica, não foram relatados nos estudos incluídos. Evidência clínica sobre a efetividade da insulina glargina com dados brasileiros demonstrou que um pequeno número de pacientes obteve o controle glicêmico e não foi identificada correlação entre o tipo de insulino terapia e a qualidade de vida relacionada à saúde do paciente com DM1.
Solicitado a inclusão de sistema de infusão de insulina (SISI) como forma de tratamento.	A Portaria Nº 38, de 11 de setembro de 2018 Tornou pública a decisão de <u>não incorporar</u> o sistema de infusão contínua de insulina para tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1, no âmbito do Sistema Único de Saúde –SUS. O relatório da CONITEC que tratou do Assunto (relatório de nº 375 setembro de 2018, está disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_BombaInfusaoInsulina_DiabetesI.pdf
Solicitado a modificação da monitorização da doença, uso de outros métodos para monitorização (monitorização contínua da glicemia (MCG) e <i>Free Style Libre®</i>)	Até o momento, não há demanda na Conitec para avaliação destas tecnologias.



Tratamento não farmacológico	
Solicitado incluir no texto referente a contagem de carboidratos o manual de Guia Alimentar para a População Brasileira do Ministério da Saúde	Incluído no PCDT, conforme sugestão.
Adesão do tratamento	
Especificar as alterações que ocorrem na adolescência dificultando o controle da doença.	É importante é que o profissional de saúde reconheça fatores psicológicos e emocionais relacionados a não adesão e a dificuldade do controle glicêmico nestes pacientes. Conforme abordado no apêndice 4 e no item 6.1 de fatores de adesão relacionados ao diabetes
Administração	
Acrescentar a técnica de aplicação com canetas.	Considerando que as canetas disponíveis no mercado podem se diferenciar pela marca, graduação e dosagem máxima, orienta-se que o usuário siga as instruções sugeridas pelo fabricante.
Alteração na figura que mostra os locais de aplicação da insulina	A orientação a respeito dos locais de aplicação da insulina segue as recomendações do Caderno de atenção básica nº 36 (CAB 36) e das Diretrizes da SBD 2017-2018.
Acompanhamento	
Incluir rastreamento de sobre doença celíaca em pacientes com DM1	Foi incluído no item 13 – <i>Acompanhamento</i> do PCDT a importância de rastreamento da doença celíaca em pacientes com DM1 e direcionamento conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Celíaca Portaria SAS/MS nº 1149, de 11 de novembro de 2015.
Incluir que os pacientes com diabetes devem ser acompanhados mensalmente por equipe multiprofissional incluindo um educador em diabetes.	Conforme descrito no PCDT, pacientes com DM1 devem ser atendidos e educados, preferencialmente, por médico especialista (endocrinologista) e equipe de saúde multiprofissional. Esses pacientes devem ser avaliados periodicamente em conjunto com a atenção primária quanto à adesão ao tratamento, ao conhecimento sobre a doença e o tratamento, à eficácia do tratamento, à necessidade de ajuste de doses das insulinas e ao desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica.
Tempo de tratamento - critérios de interrupção	
Solicitação sobre quando o paciente com DM1, após preencherem os critérios de interrupção do tratamento, poderão solicitar novamente os análogos de insulina.	Os pacientes com DM1 deverão cumprir os critérios de inclusão para serem incluídos no Protocolo novamente.
Outras solicitações	



Contribuições sobre acesso, oferta e gestão

As contribuições foram discutidas no âmbito da Conitec para ciência dos representantes do plenário e desenvolvimento de novas ações.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário realizada nos dias 9 e 10 de outubro de 2019 deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 479/2019. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE.

DECISÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 17, de 12 de novembro de 2019.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1.

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

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre o diabetes mellito tipo 1 no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

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

Considerando os registros de deliberação No 429/2019 e No 479/2019 e os relatórios de recomendação nº 440 – Março de 2019 e nº 489 – Outubro de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e avaliação da literatura; e



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

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Diabetes Melito Tipo 1.

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

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

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

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

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 8/SAES e SCTIE/MS, de 15 de março de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 52, de 16 de março de 2018, seção 1, página 99.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA



ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

DIABETES MELLITUS TIPO 1

1 – INTRODUÇÃO

O diabetes melito (DM) é uma doença endócrino-metabólica de etiologia heterogênea, que envolve fatores genéticos, biológicos e ambientais, caracterizada por hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção ou na ação da insulina. Essa doença pode evoluir com complicações agudas (hipoglicemia, cetoacidose e síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica) e crônicas - microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, doença arterial periférica e doença cerebrovascular)¹.

O DM do tipo 1 (DM1) caracteriza-se pela destruição das células beta pancreáticas, determinando deficiência na secreção de insulina, o que torna essencial o uso desse hormônio como tratamento, para prevenir cetoacidose, coma, eventos micro- e macrovasculares e morte. A destruição das células beta é, geralmente, causada por processo autoimune, o qual pode ser detectado pela presença de autoanticorpos circulantes no sangue periférico (anti-ilhotas ou anti-ICA, anti-insulina ou IAA, antidescarboxilase do ácido glutâmico ou anti-GAD, e antitirosina fosfatase ou anti-IA2, entre outros), caracterizando o DM1A ou autoimune. Em menor proporção, a causa é desconhecida e classificada como DM1B ou idiopático. A destruição das células beta, geralmente, é rapidamente progressiva².

O pico de incidência do DM1 ocorre em crianças e adolescentes, entre 10 e 14 anos, e, menos comumente, em adultos de qualquer idade²; no entanto, o diagnóstico em pessoas adultas com DM1 também é recorrente³. Adultos que apresentam destruição das células beta pancreáticas devido a processo autoimune têm o diagnóstico de diabetes melito autoimune do adulto (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) (LADA). O DM1 tipo LADA pode ter desenvolvimento lento e progressivo de acordo com a deficiência de insulina, causando dificuldades para o diagnóstico e tratamento. De maneira inadequada, o tratamento desses pacientes frequentemente é realizado com antidiabéticos orais até que seja constatada a deficiência secreção de insulina e a sua progressão, impondo a necessidade de insulinoterapia².

Em 2015, o DM atingia 8,8% da população adulta mundial com 20 a 79 anos⁴; para 2040, a estimativa é que atingirá 13,6% da população mundial nessa faixa etária⁵. Atualmente, cerca de 75% dos casos de DM ocorrem em países em desenvolvimento, e a maior parte do aumento estimado deverá ocorrer nestes países⁵. No Brasil, dados da Pesquisa Nacional de Saúde do IBGE de 2013



mostraram uma prevalência de DM por auto-relato de 6,2%. A taxa chega a 9,6% entre indivíduos sem instrução ou com ensino fundamental incompleto. A maior parte desses dados não identifica se o indivíduo tem DM1 ou DM tipo 2 (DM2), mas sabe-se que aproximadamente 90% dos diabéticos correspondem a pessoas com DM2¹. A variação global na incidência de DM1 é alta e, no Brasil, estima-se que ocorram 25,6 casos por 100.000 habitantes por ano, o que é considerado uma incidência elevada⁶. Alguns estudos abordam a ocorrência da DM1 na população negra entre a qual a prevalência parece ser significativamente menor do que entre brancos, ao contrário da DM2 que acomete com maior frequência pessoas negras^{7,8}.

Um estudo multicêntrico realizado pelo Grupo Brasileiro de Estudos sobre a DM 1 analisou dados demográficos, clínicos e socioeconômicos de pacientes com DM1 sob tratamento em centros públicos do Brasil e mostrou que o controle glicêmico foi insatisfatório [hemoglobina glicada (HbA1c) acima de 7%] em aproximadamente 80% dos pacientes, apesar de todos, neste estudo, estarem em tratamento com endocrinologistas em serviços de atendimento secundário ou terciário⁹.

Algumas doenças autoimunes são frequentemente encontradas em pacientes com DM1. As principais são doenças da tireoide e doença celíaca, com prevalência de 17% a 30% e de 1,6% a 16,4%, respectivamente. Outras condições autoimunes, como insuficiência adrenal primária, hepatite autoimune, gastrite autoimune, dermatomiosite e miastenia grave, embora menos frequentes, também têm uma ocorrência maior em pacientes com DM1 do que na população geral².

A educação ao paciente com DM1 e a sua família é essencial para que seja atingido um bom controle dos índices glicêmicos e para que sejam evitadas complicações decorrentes da doença. O tratamento não medicamentoso é essencial no tratamento de DM1 e deve incluir olhar holisticamente o paciente, considerando o contexto familiar em que ele se insere^{10,5}.

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

Este Protocolo visa a orientar profissionais da atenção primária à saúde, médicos especialistas, pacientes, cuidadores e familiares quanto ao diagnóstico, tratamento e monitoramento de diabetes melito do tipo 1 no Sistema Único de Saúde (SUS). A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 6**.



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

- E10.0 Diabetes melito insulino-dependente - com coma
- E10.1 Diabetes melito insulino-dependente - com cetoacidose
- E10.2 Diabetes melito insulino-dependente - com complicações renais
- E10.3 Diabetes melito insulino-dependente - com complicações oftálmicas
- E10.4 Diabetes melito insulino-dependente - com complicações neurológicas
- E10.5 Diabetes melito insulino-dependente - com complicações circulatórias periféricas
- E10.6 Diabetes melito insulino-dependente - com outras complicações especificadas
- E10.7 Diabetes melito insulino-dependente - com complicações múltiplas
- E10.8 Diabetes melito insulino-dependente - com complicações não especificadas
- E10.9 Diabetes melito insulino-dependente - sem complicações

3 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de DM1 é geralmente realizado em pacientes jovens (crianças, adolescentes e mesmo adultos jovens) com sinais e sintomas de hiperglicemia grave (poliúria, polidipsia, polifagia, noctúria e perda de peso inexplicada). Esses pacientes podem evoluir rapidamente com cetose, desidratação e acidose metabólica, caracterizando a Cetoacidose Diabética (CAD), complicação do DM que pode cursar com náusea, vômitos, sonolência, torpor e coma e que pode levar ao óbito. A CAD ocorre especialmente na presença de estresse agudo ^{2,5}.

A confirmação do diagnóstico de DM1 é feita pela comprovação laboratorial da hiperglicemia, que, na maioria das vezes, é feita com uma glicemia aleatória (ao acaso, sem necessidade de jejum) maior do que 200 miligramas por decilitro (mg/dL) e que, na presença de sintomas clássicos de hiperglicemia descritos acima, consolida o diagnóstico^{2,5}. A glicemia de jejum, o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com sobrecarga de 75 gramas em 2 horas e a HbA1c também podem ser eventualmente utilizados como diagnóstico em pacientes sem sintoma ou sinal de hiperglicemia. O TOTG é raramente utilizado, pois consiste na mensuração da glicemia após a ingestão de 75g de glicose, o que pode oferecer riscos para pacientes com índices glicêmicos já elevados. Os exames citados confirmam o diabetes, desde que realizados em mais de um momento e atentando-se que devem ser repetidos assim que possível. É importante salientar que a hiperglicemia associada ao estresse agudo infeccioso, traumático ou circulatório não deve ser



considerada para o diagnóstico de DM, pois muitas vezes é transitória, normalizando-se após a estabilização clínica do quadro básico. Nestes casos, o paciente deve ser reavaliado fora do quadro agudo para se observar se a hiperglicemia persiste^{2,5}.

Diante de glicose plasmática em jejum de pelo menos oito horas maior ou igual a 126 mg/dL em duas ocasiões, com curto intervalo de tempo (por exemplo, uma a duas semanas), dá-se o diagnóstico de DM ^{2,5}. **(Figura 1)**

O diagnóstico de DM também pode ser feito com HbA1c maior ou igual a 6,5%. Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os exames antes descritos devem ser repetidos para confirmar a presença de DM. 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* ^{2,5}.

O diagnóstico de DM1 pode ocorrer em qualquer idade; entretanto o diagnóstico na fase adulta requer atenção, pois, enquanto a maior parte dos diagnósticos de diabetes na infância e adolescência é do tipo 1, na fase adulta, costuma ser do tipo 2. Alguns pacientes com diagnóstico inicial de diabetes tipo 2 com base na idade avançada, rapidamente têm seu quadro clínico deteriorado e, posteriormente, são classificados corretamente como com diabetes tipo 1 ³; nestes casos, a solicitação de exames de autoanticorpos específicos e peptídeo C são importantes para o correto diagnóstico ¹¹.

A maioria dos casos de DM1 (crianças e adultos) se inicia com hiperglicemia significativa e necessidade de insulino terapia imediata. Quando não tratada, evolui rapidamente para CAD, especialmente na presença de infecções ou de outra forma de estresse.

Assim, o traço clínico que melhor caracteriza o DM1 é a tendência à hiperglicemia grave e CAD, situações em que não há dúvida de que o tratamento com insulina deve ser iniciado imediatamente ^{2,5}.

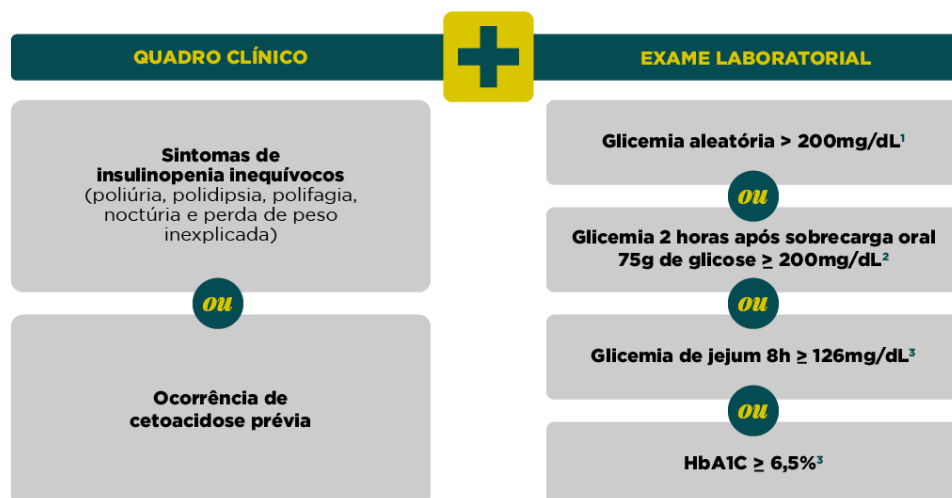


Figura 1 – Critérios diagnósticos de diabetes melito tipo 1

HbA1c: hemoglobina glicada, preferencialmente por método certificado pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program*.¹ paciente com sintomas clássicos de insulinopenia não precisa repetir; ² raramente utilizado; ³ em duas ocasiões. Hiperglicemia associada ao estresse agudo infeccioso, traumático ou circulatório não deve ser considerada diagnóstica de DM, pois muitas vezes é transitória. Portanto, o paciente deve ser reavaliado fora deste contexto agudo para observar se há hiperglicemia persistente.

Adultos também podem abrir o quadro como de diabetes tipo 1 clássico e com CAD. Na suspeita clínica de diabetes latente autoimune do adulto – LADA, é necessária a dosagem de peptídeo C acrescida dos resultados da pesquisa e titulação de pelo menos um dos marcadores de autoimunidade (Anti-ICA ou Anticorpo Anti-ilhota de Langerhans, Anti IAA ou Anticorpo Anti-insulina ou outros disponíveis), que comprovem o diagnóstico. Nos casos em que os pacientes apresentem sintomas típicos, além de dosagem alterada de peptídeo C ou presença de marcadores de autoimunidade, o médico assistente deverá avaliar o caso individualmente.

4 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com diagnóstico de DM1 conforme definido no item diagnóstico. Para isso, o paciente deverá apresentar sinais de insulinopenia inequívoca acrescidos da demonstração de hiperglicemia:

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



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

Critérios de inclusão para o tratamento com análogo de insulina de ação rápida

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

- Uso prévio de insulina NPH e insulina Regular por pelo menos **três meses**;
- Apresentação, nos **últimos seis meses**, de pelo menos um dos critérios abaixo, após terem sido excluídos fatores causais para as hipoglicemias (redução de alimentação sem redução da dose de insulina, exercício físico sem redução da dose de insulina, revisão dos locais de aplicação de insulina, uso de doses excessivas de insulina, uso excessivo de álcool):
 - Hipoglicemia grave (definida pela necessidade de atendimento emergencial ou de auxílio de um terceiro para sua resolução) comprovada mediante relatório de atendimento emergencial, registros em *softwares*, tabelas ou glicosímetros, quando disponíveis;
 - Hipoglicemias não graves repetidas (definida como dois episódios ou mais por semana) caracterizadas por glicemia capilar < 54 mg/dL com ou sem sintomas ou < 70 mg/dL acompanhado de sintomas (tremores, sudorese fria, palpitações e sensação de desmaio);
 - Hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana); ou
 - Mau controle persistente, comprovado pela análise laboratorial dos últimos doze meses de acordo com os critérios da HbA1c.
- Realização de automonitorização da glicemia capilar (AMG) no mínimo três vezes ao dia;
- Acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com médico e equipe multidisciplinar e sempre que possível com endocrinologista.



Critérios de inclusão para o tratamento com análogo de insulina de ação prolongada

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

- Uso prévio da insulina NPH associada à insulina análoga de ação rápida por pelo menos **três meses**;
- Apresentação, **nos últimos seis meses**, de pelo menos um dos critérios abaixo após terem sido excluídos fatores causais para as hipoglicemias (redução de alimentação sem redução da dose de insulina, exercício físico sem redução da dose de insulina, revisão dos locais de aplicação de insulina, uso de doses excessivas de insulina, uso excessivo de álcool):
 - Hipoglicemia grave (definida pela necessidade de atendimento emergencial ou de auxílio de um terceiro para sua resolução) comprovada mediante relatório de atendimento emergencial, registros em *softwares*, tabelas ou glicosímetros, quando disponíveis;
 - Hipoglicemia não graves repetidas (definida como dois episódios ou mais por semana) caracterizadas por glicemia capilar < 54mg/dL com ou sem sintomas ou < 70mg/dL acompanhado de sintomas (tremores, sudorese fria, palpitações e sensação de desmaio);
 - Hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana);
 - Persistente mau controle, comprovado pela análise laboratorial dos últimos doze meses de acordo com os critérios da HbA1c.
- Acompanhamento regular (mínimo duas vezes ao ano) com médico e equipe multidisciplinar e sempre que possível com endocrinologista;
- Realização de automonitorização da glicemia capilar (AMG) no mínimo três vezes ao dia.

Critérios de manutenção do tratamento com análogos de insulina de ação rápida e prolongada

Para a manutenção do tratamento com a insulina análoga de ação rápida e insulina análoga de ação prolongada, o paciente deverá comprovar a manutenção da automonitorização e do



acompanhamento regular além de apresentar, nos **últimos seis meses**, pelo menos um dos critérios abaixo, descritos em laudo médico:

- ✓ Atingir as metas de controle glicêmico, conforme o **Quadro 1**. Necessário anexar resultado de HbA1c do período avaliado ou a situação da variabilidade glicêmica por softwares ou outros métodos, quando disponíveis;
- ✓ Redução mínima de 0,5% no valor da HbA1c;
- ✓ Melhora dos episódios de hipoglicemia, comprovada por meio de registro em glicosímetros ou meios gráficos disponíveis; ou
- ✓ Presença de condições clínicas que possam promover ou contribuir para a glicemia fora das metas, não persistente por mais de seis meses.

Quadro 1 - Metas de HbA1c para indivíduos com diabetes melito tipo 1

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

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

5 - CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

- ☐ Pacientes com diabetes melito tipo 2;
- ☐ Pacientes que não atenderem os critérios de inclusão;
- ☐ Pacientes com hipersensibilidade à insulina;
- ☐ Pacientes fora a faixa de idade preconizada em bula;
- ☐ Para tratamento com análogo de insulina de ação rápida ou prolongada: pacientes que não atenderem aos critérios de manutenção do tratamento.

6 - CASOS ESPECIAIS

6.1. Pacientes com DM1 já em uso de análogo de insulina



Para serem incluídos neste Protocolo, os pacientes com diagnóstico de DM1 que já fazem uso de insulina análoga deverão cumprir os critérios de manutenção de tratamento.

6.2 Adultos com o diagnóstico de diabetes latente autoimune (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults – LADA*)

Na suspeita clínica de diabetes latente autoimune do adulto, para o tratamento com insulina análoga de ação rápida ou prolongada, os pacientes deverão apresentar, além dos critérios de inclusão deste Protocolo, os seguintes exames: dosagem de peptídeo C, acrescida dos resultados da pesquisa e titulação de pelo menos um dos marcadores de autoimunidade (ICA ou Anticorpo Anti-Ilhota de Langerhans, IAA ou Anticorpo Anti-Insulina ou outros disponíveis). Fica a critério do médico assistente as situações em que os pacientes apresentem sintomas de insulinopenia e positividade para dosagem de peptídeo C ou a presença de um dos autoanticorpos relacionados com diabetes.

Os seguintes exames constam no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP):

02.02.06.028-4 - Dosagem de peptídeo C;

02.02.03.051-2 - Pesquisa de anticorpos anti-ilhota de Langerhans;

02.02.03.052-0 - Pesquisa de anticorpos anti-insulina.

6.3 Gestantes

O aconselhamento pré-concepcional deve ser incorporado aos cuidados rotineiros do diabetes, em todas as mulheres com potencial reprodutivo. O planejamento da gravidez deve ser discutido e a contracepção eficaz deve ser prescrita e usada até que a mulher esteja preparada e pronta para engravidar. Durante o aconselhamento, deve-se abordar a importância do controle glicêmico para reduzir o risco de anomalias congênitas, pré-eclâmpsia, macrosomia e outras complicações como retinopatia diabética ¹².

Em geral, deve-se proceder ao controle intensificado da glicemia e monitoramento rigoroso em mulheres grávidas com diabetes e naquelas com intenção de engravidar ¹³. A automonitorização de glicose no sangue deve ser feita em jejum e após as refeições ¹². Portanto, é indispensável que as gestantes recebam monitor de glicemia capilar e fitas reagentes para a realização de pelo menos três a quatro testes glicêmicos por dia ².

O controle glicêmico durante a gravidez é considerado ótimo quando os valores de glicemia pré-prandial ou em jejum são mantidos entre 65 e 95 mg/dL (até 99 mg/dL em mulheres com risco



de hipoglicemia), com um pico pós-prandial 1 hora após as refeições até 140 mg/dL e 2 horas após as refeições até 120 mg/dL. No entanto, em mulheres com histórico de hipoglicemia, deve-se estabelecer metas menos rigorosas baseadas na experiência clínica e na individualização do cuidado^{5,12}.

O tratamento indicado é a manutenção do esquema *basal-bolus* com múltiplas doses de insulina visando-se a obter o melhor controle metabólico possível antes da concepção (HbA1c < 6,5%) e mantendo-o durante toda a gestação. Gestantes com diabetes prévio devem realizar glicemias pré-prandiais e pós-prandiais para obterem controle glicêmico adequado. As glicemias pré-prandiais são recomendadas para as gestantes com DM1 prévio para ajuste na dose de insulina análoga de ação rápida. A monitorização das glicemias pós-prandiais está associada com controle glicêmico melhor e menor risco de pré-eclâmpsia^{5,10}.

No início do primeiro trimestre da gravidez, há um aumento da necessidade de insulina, seguido por uma diminuição da 9ª até à 16ª semanas, período em que pode ocorrer um aumento de episódios de hipoglicemia. Após a 16ª semana, o aumento rápido da resistência à insulina requer aumentos semanais de dose (cerca de 5% por semana) para alcançar os alvos glicêmicos estabelecidos. Há aproximadamente o dobro de necessidades de insulina no final do terceiro trimestre. Em geral, uma proporção menor da dose diária total deve ser dada como insulina basal (< 50%) e uma proporção maior (>50%) como insulina prandial. No final da gravidez, muitas vezes há um nivelamento ou uma pequena diminuição da necessidade de insulina¹².

Os análogos de insulina asparte, glargina e detemir comparados às insulinas humanas mostraram segurança quanto aos desfechos maternos e fetais em estudos meta-analisados que avaliaram ensaios clínicos e estudos observacionais em DM 1, DM 2 e DM gestacional. A lispro, no entanto, associou-se a maior peso ao nascimento e maior incidência de recém-nascidos grandes para a idade gestacional¹⁴.

As informações constantes em bula indicam que os análogos de insulina de ação rápida asparte (categoria A) pode ser usada na gestação, enquanto que a lispro (categoria B) pode ser usada com cautela e a glulisina deve ser evitada (categoria C)¹³. Quanto aos análogos de ação prolongada, o tratamento com detemir (categoria B) pode ser considerado durante a gravidez. A glargina (categoria C) não conta com estudo clínico controlado envolvendo mulheres grávidas. Estudos com animais, com doses de até 6 a 40 vezes a dose humana, não indicam efeitos prejudiciais diretos na gravidez. A degludeca também não conta com experiência clínica em mulheres grávidas; contudo, estudos de reprodução animal não revelaram quaisquer diferenças entre a degludeca e a insulina humana em relação à embriotoxicidade e teratogenicidade¹³. Portanto, esses medicamentos não devem ser utilizados por mulheres grávidas sem orientação médica.



No tratamento das gestantes com DM1, o médico assistente deverá avaliar em quais situações os benefícios superam os riscos e informar também por meio de relatório médico a necessidade do ajuste de dose.

O acompanhamento deve ser realizado preferencialmente por equipe especializada.

6.4 Lactantes e lactentes

O período imediato que segue o parto é tradicionalmente caracterizado pela necessidade menor de insulina em lactantes com DM1, bem como por aumento da demanda de glicose para prevenção de hipoglicemia materna. Em geral, nesse período a necessidade de insulina materna se reduzirá em 60% relativamente à dose total diária usada durante a gestação¹⁵.

Os recém-nascidos de mães com DM1 (lactentes) têm maior risco de hipoglicemia, distúrbios respiratórios e icterícia no período de pós-parto imediato, especialmente se o controle glicêmico materno não for otimizado. A hipoglicemia neonatal pode ser minimizada por meio de alimentação frequente do lactente (a cada três horas)¹⁵.

O aleitamento materno deve ser encorajado. Nas mulheres que amamentam poderá haver necessidade de redução da dose de insulina em mais aproximadamente 10% em relação à dose diária prévia à gestação¹⁵. Uma vez que a glicemia materna pode variar muito neste período, faz-se necessária uma monitorização mais frequente da glicemia capilar e correções de doses de insulina e de alimentação antes e após a amamentação. Não foram encontrados estudos randomizados que avaliassem qual a melhor forma para estes ajustes ou se há tipo preferencial de insulina, devendo-se individualizar os casos.

7 - TRATAMENTO

O tratamento do paciente com DM1 inclui cinco componentes principais: educação sobre diabetes, insulinoterapia, automonitorização glicêmica, orientação nutricional e prática monitorada de exercício físico¹⁰. É um tratamento complexo em sua prescrição e execução e exige a participação intensiva do paciente, que precisa ser capacitado para tal. O fluxograma terapêutico deverá ocorrer da seguinte forma: Insulina NPH associada à insulina regular; insulina NPH associada à insulina análoga de ação rápida e insulina análoga de ação rápida associada à insulina análoga de ação prolongada (**Apêndice 1**).

A educação dos pacientes e seus familiares para o autocuidado envolve processos de educação sobre alimentação saudável, contagem de carboidratos, prática de exercícios físicos,



identificação e tratamento da hipoglicemia, administração de insulina, insulinoterapia intensiva e AMG e a detecção de complicações. Os objetivos de controle glicêmico devem ser determinados individualmente, de acordo com a idade do paciente e a capacidade de identificar e tratar hipoglicemias (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Objetivos glicêmicos para pessoas com diabetes melito tipo 1

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

Fonte: SBD, 2017-2018⁵.

7.1 Fatores de adesão ao tratamento de diabetes

A adesão ao tratamento é um fator fundamental para o sucesso do tratamento das pessoas com diabetes; assim, recomenda-se reforçar esse aspecto em conjunto com a sua família e identificar possíveis barreiras que impedem a adesão ^{16,5}. O controle adequado da doença está relacionado a diversos fatores e inclui o entendimento da família acerca do DM1¹⁷. A adolescência é um estágio da vida que requer especial atenção, e demandas internas e externas, decorrentes das mudanças físicas, sociais e psíquicas podem levar à diminuição da adesão ao tratamento¹⁸. Estudos têm apontado que a adesão à terapia em adolescentes com DM1 é um problema desafiador que requer uma atenção multidisciplinar ^{19,20}. Paciente com transtornos mentais, como depressão e ansiedade, apresentam pior controle glicêmico²¹.

7.2 Tratamento não medicamentoso

As intervenções não medicamentosas são indispensáveis para um controle glicêmico adequado e referem-se à educação sobre diabetes e estímulo ao autocuidado, orientação nutricional e cessação do tabagismo²². Idealmente, o cuidado não médico do paciente com DM deve ser provido também por vários profissionais da área da saúde, incluindo enfermeiro, farmacêutico, nutricionista, psicólogo, cirurgião dentista, assistente social, educador físico e profissionais da área da educação ^{5,10}.



Os esforços da equipe devem ser focados na perspectiva do paciente, conhecendo a sua rotina e entendendo as suas respostas glicêmicas. Os pacientes devem adquirir conhecimentos e instituir hábitos em relação aos objetivos glicêmicos, automonitorização glicêmica, administração de insulina, identificação e tratamento de hipoglicemias, ajuste de doses de insulinas de acordo com o nível glicêmico, contagem de carboidratos e quantidade de carboidratos da refeição. O programa educacional precisa ser compatível com o nível de desenvolvimento cognitivo e adaptado à capacidade intelectual da criança, adolescente e dos familiares. Recomenda-se que os pais estejam completamente envolvidos no processo de educação e autogerenciamento do DM, e que a transição da responsabilidade sobre os cuidados com a doença seja realizada de maneira gradual e flexível, no momento apropriado e sob a supervisão de profissionais com experiência em educação em DM^{5,10}.

As recomendações nutricionais para uma alimentação saudável para a população geral são aplicáveis aos pacientes com DM1. A diferença consiste no fato de que as refeições devem estar relacionadas com a insulinoterapia e a prática de exercícios físicos, com o objetivo de atingir os alvos glicêmicos pré-determinados. O Guia Alimentar para a População Brasileira do Ministério da Saúde²³, aborda os princípios e as recomendações de uma alimentação adequada e saudável, considerando os múltiplos determinantes das práticas alimentares, ou seja, as diferenças regionais no que tange à disponibilidade, oferta e cultura alimentares. Assim, une-se o cuidado alimentar para o tratamento do diabetes. Maiores informações sobre contagem de carboidratos e fator de correção (FC) são apresentadas no **Apêndice 3** deste Protocolo e estão disponíveis no Manual de contagem de carboidratos para pessoas com DM da Sociedade Brasileira de Diabetes²⁴.

A atividade física regular sobre a saúde de indivíduos com DM1 está relacionada com melhora no condicionamento físico, na força muscular e na sensibilidade à insulina²⁵. As crianças com DM1, da mesma forma que crianças sem diabetes, devem ser encorajadas a realizar, pelo menos, 60 minutos de atividade física todos os dias¹⁰. Os adultos com diagnóstico de diabetes devem ser aconselhados a realizar, pelo menos, 150 minutos semanais de atividade física aeróbica no mínimo três vezes por semana, orientado por profissional capacitado²⁶.

Intervenções psicológicas para melhoria da adesão ao tratamento são eficazes para reduzir a HbA1c, embora o efeito verificado tenha sido pequeno²⁷, o que pode ser particularmente significativo em crianças e adolescentes²⁸.

O cuidado odontológico é importante para todas as pacientes com DM, visto que manifestações como a doença periodontal (gengivite e periodontite) podem prejudicar o controle



glicêmico. Outras manifestações bucais presentes em pacientes com DM com dificuldade de controle glicêmico são: xerostomia, hipossalivação, cárie dentária, síndrome da ardência bucal, glossodínia, candidíase oral e distúrbios da gustação¹.

Maior informação sobre o tratamento não medicamentoso recomendado para pessoas com DM pode ser encontrada nos Cadernos de Atenção Básica nº 35 – Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica²⁹ e nº 36 – Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica – Diabetes melito³⁰ e nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018⁵.

7.3 Tratamento medicamentoso

Pacientes com DM1 têm deficiência absoluta de insulina endógena, razão por que a insulinoterapia é obrigatória no tratamento³¹⁻³⁴.

Estudos nacionais apontaram que pacientes com baixa adesão aos esquemas insulínicos têm pior controle glicêmico, enquanto que indivíduos com maior adesão à dieta têm menos episódios de hipoglicemias e melhor adesão aos esquemas de insulina³⁵.

O tratamento intensivo com o uso de esquema basal-*bolus* com múltiplas doses de insulina NPH humana e insulina regular humana tornou-se o tratamento preconizado para pacientes com DM desde a década de 90. Além do controle dos sintomas de hiperglicemia, esse esquema mostrou-se capaz de reduzir o aparecimento e a progressão das complicações crônicas micro- e macrovasculares do diabetes³⁶⁻³⁹.

O esquema insulínico intensivo acarreta maior risco de hipoglicemias, incluindo hipoglicemias graves. O risco destas hipoglicemias pode ser três vezes maior quando em tratamento intensivo em comparação ao tratamento não intensivo, sendo um relevante fator limitante à eficácia da terapia insulínica intensiva. O ganho de peso também é observado e decorrente do tratamento intensivo³⁶⁻³⁹.

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



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

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

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

Adaptado de Weinert LS e colaboradores⁴⁰, SBD, 2017- 2018⁵.

Cabe ressaltar que o risco de episódios de hipoglicemia constitui relevante barreira na busca do controle glicêmico adequado, tendo em vista que hipoglicemias graves costumam cursar com sintomas neuroglicopênicos e prejuízo do nível de consciência, podendo levar a convulsão e coma⁴¹, bem como sequelas neurológicas irreversíveis. A ocorrência de hipoglicemias graves pode acarretar em limitação da autonomia do paciente para realização de atividades diárias comuns, como dirigir, e ainda ocasionar significativas limitações laborais.

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

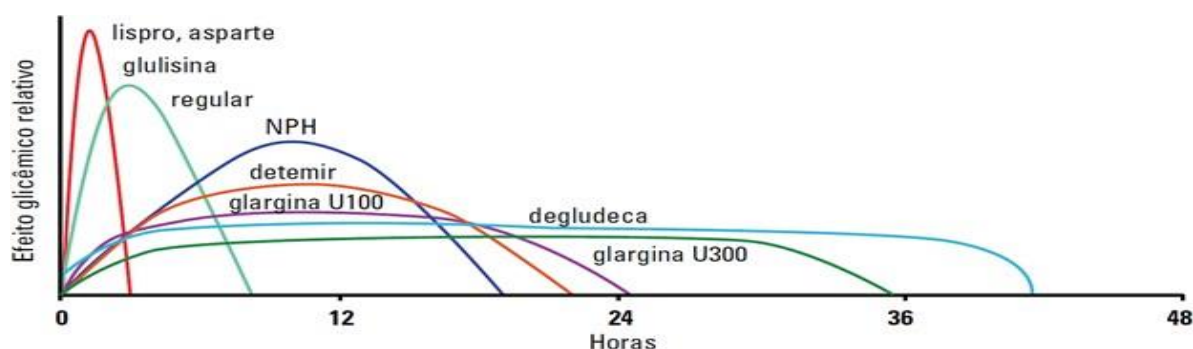


Figura 2 - Perfis de ação das diferentes insulinas e análogos de insulinas.

Fonte: SBD, 2017-2018⁵

7.3.1 Insulina NPH

A insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) é uma suspensão cristalina de insulina formada pela adição de uma molécula de protamina, que prolonga seu efeito e promove ação intermediária; assim, essas modificações deram origem a insulina com perfil cinético próprio. A insulina NPH não deve ser administrada em monoterapia; o seu uso dá-se em combinação com a insulina regular ou com a insulina análoga monomérica de ação rápida^{13, 42}.

7.3.2 Insulina humana de ação rápida (regular)

A insulina regular contém como princípio ativo a insulina humana monocomponente, hormônio idêntico àquele produzido pelo pâncreas humano, e não possui modificações em sua molécula. A insulina regular é uma insulina de ação curta utilizada para cobrir ou corrigir oscilações da glicose do período pós-prandial e também hiperglicemias aleatórias. Por ser uma insulina com perfil de segurança conhecido, foi utilizada como comparador em muitos estudos que avaliaram análogos de insulina de ação rápida com eficácia semelhante no controle glicêmico⁴³⁻⁴⁷.

7.3.3 Análogo de insulina de ação rápida

Este grupo é formado por três representantes: asparte, lispro e glulisina. Todas possuem farmacocinética semelhante, com início de ação em 5-15 minutos, pico de ação em 1-2 horas e duração de 3-4 horas (**Tabela 2**). Esta farmacocinética é consequência da redução da capacidade desses análogos de se agregarem no tecido subcutâneo, resultando em comportamento de insulina monomérica⁴⁷.



Em quatro meta-análises que compararam os análogos de insulinas de ação rápida à insulina regular no tratamento de pessoas com DM 1, os análogos de ação rápida foram associados a uma discreta melhora no controle glicêmico (redução média 0,1% a 0,15% na HbA1c) ⁴³⁻⁴⁷ e à redução dos episódios de hipoglicemia grave e noturna, ainda que para este último desfecho tenha sido observada uma alta heterogeneidade nos resultados dos estudos ⁴³⁻⁴⁷.

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

Adicionalmente, foi conduzida uma busca na literatura para identificar evidências sobre a comparabilidade dos análogos de insulinas de ação rápida. Uma coorte retrospectiva que avaliou o uso das insulinas asparte e lispro identificou que não houve diferenças estatisticamente significativas nas chances de se ter um evento hipoglicêmico, complicações ou diminuição da HbA1c entre qualquer das comparações ⁴⁸⁻⁵⁰.

Recente revisão sistemática, realizada pela Sociedade Brasileira de Diabetes, comparou os análogos de insulina de ação rápida com a insulina humana regular. Os objetivos primários foram glicemia pós-prandial e frequência de hipoglicemias (total, noturnas e graves). Os autores concluem que os análogos de insulina de ação rápida foram superiores à insulina humana regular nos seguintes desfechos: episódios de hipoglicemia (-7%), hipoglicemia noturna (-45%), hipoglicemia grave (-32%), glicemia pós-prandial (-19,44 mg/dL) e HbA1c (-0,13%) ⁵¹.

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

Os pacientes que usaram preparações de insulina de diferentes marcas não diferiram em relação à dose diária de insulina ou HbA1c ⁵². Assim, não há evidências que impossibilitem a transição do paciente pelo uso de um dos análogos de insulina de ação rápida (lispro, asparte e glulisina) identificada nos estudos relatados. Deve-se optar pela prescrição da insulina análoga de ação rápida com melhor resultado de custo-minimização a ser disponibilizada pelo Ministério da Saúde (MS). Informações acerca da distribuição, dispensação da insulina análoga de ação rápida e orientações



aos profissionais de saúde serão divulgadas por esse Ministério periodicamente, conforme cada período aquisitivo.

7.3.4 Análogo de insulina de ação prolongada

As análogas de insulina de ação prolongada possuem quatro representantes: glargina U100, detemir, degludeca e glargina U300. Cada insulina análoga é formada por sequência de aminoácidos semelhante à insulina humana, diferindo apenas pela troca de alguns desses aminoácidos. As modificações nas sequências de aminoácidos proporcionam diferentes padrões de solubilidade aos fármacos e, conseqüentemente, perfis de absorção diferenciados.

A glargina 100U/mL apresenta duração de ação de aproximadamente 24 horas, indicada para pacientes a partir de dois anos de idade, sem picos, permitindo administração uma vez por dia para a maioria dos pacientes com DM1¹³.

A glargina 300U/mL apresenta efeito maior em relação à glargina 100U/mL (até 36 horas)⁵³. É um medicamento indicado para pacientes a partir de seis anos de idade, que necessitam de insulina basal (longa duração) para o controle da hiperglicemia. É administrada uma vez ao dia¹³.

A detemir¹³ liga-se de forma reversível à albumina, resultando em absorção lenta, sem picos expressivos, com duração de ação entre 18 e 22 horas, e é indicada para pacientes a partir de 1 ano de idade.

A degludeca, permanece em depósito solúvel no tecido subcutâneo, sendo lenta e continuamente absorvida na circulação, resultando em ausência de picos, baixa variabilidade dos níveis insulinêmicos e duração de ação de até 42 horas, e é indicada para pacientes a partir de 1 ano de idade permitindo aplicação diária sem horário específico, desde que com mais de 8h de intervalo após a última aplicação ^{13,54}.

Diversos estudos clínicos compararam as eficácia e segurança dos análogos de insulina de ação prolongada entre si. Para a comparação de insulina glargina *versus* detemir, foram consideradas três revisões sistemáticas, nas quais não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa na redução dos níveis de HbA1c. Adicionalmente, estudo demonstrou não haver diferenças significativas ou clinicamente relevantes na taxa de hipoglicemia grave entre as insulinas glargina e detemir⁵⁵. Cinco estudos clínicos randomizados incluídos em outra revisão⁵⁶ não relataram mortes em ambos os braços, quando comparadas detemir uma vez por dia e glargina uma vez por dia.



No tocante à avaliação de insulina glargina U100/mL *versus* degludeca, foram incluídas três revisões sistemáticas que demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa entre as insulinas na redução dos níveis de HbA1c. Dois estudos^{57 55} não encontraram diferenças clinicamente relevantes na taxa de hipoglicemia grave entre as insulinas glargina e degludeca. Estudos^{57,58} demonstraram que a degludeca está associada a uma menor taxa de episódios hipoglicêmicos noturnos. Embora a taxa de eventos adversos graves tenha sido menor para insulina degludeca do que para glargina, não houve diferença entre as insulinas em relação ao risco de mortalidade total e de eventos cardiovasculares graves. Por fim, na comparação de insulina detemir *versus* degludeca apenas Dawoud et al. (2018)⁵⁵ demonstraram que não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as insulinas em relação à redução dos níveis de HbA1c e nas taxas de episódios de hipoglicemia grave.

Em suma, os análogos de insulina de ação prolongada demonstram benefício clínico modesto, sendo o seu efeito mais proeminente para o controle da hipoglicemia grave e noturna. Seu uso como esquema basal de insulina para DM1 parece beneficiar mais os pacientes que apresentam episódios recorrentes de hipoglicemia.

Deve-se optar pela prescrição da insulina análoga de ação prolongada (elegível para uso adulto e pediátrico) com melhor resultado de custo-minimização a ser disponibilizada pelo Ministério da Saúde. Informações acerca da distribuição, dispensação da insulina análoga de ação prolongada e orientações aos profissionais da saúde serão divulgadas por esse Ministério periodicamente, conforme cada período aquisitivo.

7.4 Administração das Insulinas

A via de administração usual das insulinas é a subcutânea (SC). A aplicação SC pode ser realizada nos braços, abdômen, coxas e nádegas. A velocidade de absorção varia conforme o local de aplicação, sendo mais rápida no abdômen, intermediária nos braços e mais lenta nas coxas e nádegas. Há variações da cinética da insulina se injetada em segmentos envolvidos na prática de atividades ou de exercícios, como por exemplo, nos membros superiores e inferiores².

A insulina regular deve ser injetada 30 minutos antes das refeições; a insulina análoga de ação rápida deve ser injetada cinco a 15 minutos antes das refeições ou imediatamente após; a insulina análoga de ação prolongada, de uma forma geral, pode ser administrada uma vez ao dia, sempre no mesmo horário, ou conforme as especificidades de cada medicamento².



Para correção da hiperglicemia de jejum ou da pré-prandial, escolhe-se uma insulina basal (intermediária) ou insulina análoga de ação prolongada, enquanto que para tratamento da hiperglicemia associada às refeições (pós-prandial) seleciona-se uma insulina de ação rápida ou insulina análoga de ação rápida².

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

Maior informação sobre técnicas de aplicação de insulina pode ser encontrada no **Apêndice 2** deste Protocolo e estão disponíveis no Caderno de Atenção Básica nº 36 (Estratégias para o Cuidado da Pessoa com Doença Crônica – Diabetes melito)³⁰ e nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes⁵.

7.5 Uso de seringas e canetas de insulina

As insulinas são administradas por meio de seringas graduadas em unidades internacionais (UI) ou canetas de aplicação. Ambas são apresentadas em vários modelos, sendo que alguns permitem até mesmo o uso de doses de 0,5 unidade de insulina. Assim como as seringas, as canetas podem ser usadas com agulhas de diferentes comprimentos. Agulhas de 4 milímetros e com camada de silicone torna a aplicação menos dolorosa, podendo facilitar a adesão do paciente ao tratamento. A escolha da agulha e das técnicas de aplicação desses medicamentos pela caneta segue, em geral, as mesmas orientações da aplicação de insulina por meio de seringas^{29,30,58,59}.

As seringas são os dispositivos mais utilizados no Brasil e possuem escala graduada em unidades adequadas à concentração da insulina U-100, disponível no Brasil. As seringas para insulina com agulha fixa, sem dispositivo de segurança, estão disponíveis em três apresentações: capacidade para 30, 50 e 100 UI. A seringa com capacidade para 100 UI é graduada de duas em duas unidades, para 30 e 50 UI a escala é de uma em uma unidade e seringas para 30 UI com escala de meia em meia unidade. É importante ressaltar que essas duas últimas (de 30 e 50 UI) permitem a administração de doses ímpares. Para os profissionais da saúde, que devem usar seringa de insulina com agulha fixa e dispositivo de segurança para realizar aplicação, estão disponíveis seringas com capacidade para 50 e 100 UI^{29,30,58,59}.

A caneta de aplicação de insulina tem se tornado uma opção popular nos últimos anos. Entre as suas vantagens em relação à seringa, estão a praticidade no manuseio e transporte, além da opção de uso com agulhas mais curtas e finas. Essas vantagens proporcionam maior aceitação



social e melhor adesão ao tratamento, melhorando, conseqüentemente, o controle glicêmico^{29,30,58,59}. Considerando a diversidade de canetas disponíveis no mercado, que podem se diferenciar pela marca, graduação e dose máxima por aplicação, o paciente deve utilizar a técnica de aplicação disponibilizada pelo fabricante.

7.6. Sistema de infusão contínua de insulina (SICI) ou bomba de insulina

Os sistemas de infusão contínua de insulina (SICI) são conhecidos como bomba de insulinas e constituem dispositivos mecânicos com comando eletrônico que injetam insulina de forma contínua, a partir de um reservatório, para um cateter inserido no subcutâneo, geralmente na parede abdominal (região periumbilical), nádegas ou, ocasionalmente, coxas. Estes aparelhos simulam a fisiologia normal, com liberação contínua de insulina (basal) e por meio de aplicações em pulso (*bolus*) nos horários de refeições ou para correções de hiperglicemia⁵⁸.

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

A Portaria nº 38/SCTIE/MS, de 11 de setembro de 2018, tornou pública a decisão de não incorporar o sistema de infusão contínua de insulina para tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes melito tipo 1, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. O relatório da CONITEC que tratou do Assunto (relatório de nº 375 setembro de 2018, está disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_BombaInfusaoInsulina_Diabetesl.pdf.

[Foram realizadas buscas na literatura, considerando todas as bombas de insulina disponíveis no mercado e não apenas a marca do demandante. Foram selecionados quatro estudos, dois deles apresentaram qualidade alta, um estudo de qualidade moderada e outro de baixa qualidade, conforme a ferramenta AMSTAR. Os desfechos avaliados foram os níveis de hemoglobina A glicosilada (HbA1c) e episódios de hipoglicemia. A redução dos níveis de HbA1c nos estudos selecionados variou de 0,18% a 0,55%. No entanto, este valor não é considerado clinicamente significativo. Os eventos de hipoglicemia leve, grave e noturna não demonstraram diferenças significativas entre os grupos em uso do SICI e MDI, em crianças e adultos com DM1. Não foram identificadas evidências suficientes em relação a eventos adversos, complicações tardias do diabetes e mortalidade.]



8 – FÁRMACOS

- Insulina NPH 100U/mL suspensão injetável;
- Insulina regular 100U/mL solução injetável;
- Insulina Análoga de ação rápida 100U/mL solução injetável; e
- Insulina Análoga de ação prolongada 100U/mL solução injetável.
- Insulina Análoga de ação prolongada 300U/mL solução injetável.

9 - ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Em geral, a dose total diária de insulina para indivíduos com DM1 com diagnóstico recente ou logo após episódio de cetoacidose diabética varia de 0,5 a 1 unidade por quilograma por dia (UI/kg/dia)^{10,5,60}. Esta dose depende da idade, peso corporal, estágio puberal, tempo de duração da doença, estado do local de aplicação de insulina, do número e da regularidade das refeições, do automonitoramento, da HbA1c pretendida, do tipo, frequência e intensidade das atividades físicas e das intercorrências (infecções e dias de doença)⁶¹.

Durante a fase de remissão parcial (lua de mel), a dose diária total de insulina administrada é geralmente <0,5 UI/kg/dia⁶² e posteriormente, com a evolução da doença, a necessidade diária de insulina aumenta para 0,7 a 1 UI/kg/dia em crianças pré-púberes, podendo alcançar 1 a 2 UI/kg/dia durante a puberdade ou, em situações de estresse (físico ou emocional), indo até 1,2 a 1,5 UI/kg/dia, situações reconhecidas como de resistência à ação da insulina (**Quadro 2**)^{60,6263}.

A dose da insulina basal diária deve variar de 40% a 60% da dose total de insulina utilizada na tentativa de mimetizar a secreção endógena de insulina, utilizando para isso a insulina NPH (ação intermediária) em duas a três aplicações diárias ou as insulinas de ação prolongada (uma a duas vezes ao dia). O restante da dose diária recomendada deve ser administrado em forma de *bolus* (com insulina regular ou insulina análoga de ação rápida) antes das refeições (5 a 15 minutos antes ou imediatamente após para insulina análoga de ação rápida ou 30 minutos antes para insulina regular) com vistas a atingir metas de glicemias pré- e pós-prandiais^{62,64}.

O ajuste na dose das insulinas pode ser necessário em pacientes que tiveram um aumento de suas atividades físicas, mudaram sua dieta habitual ou durante doenças concomitantes¹³.



Quadro 2 - Dose total diária de insulina e insulina basal recomendada para pessoas com diabetes melito tipo 1

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

Fonte: Adaptado de Tamborlane et al., 2012⁶³

9.1 Insulina humana NPH (basal)

A dose total diária da insulina basal NPH, deverá corresponder à metade da dose total diária de insulina. Na **Tabela A do Apêndice 3** estão descritas as doses totais diárias da insulina NPH, de acordo com o grupo etário, que deverá ser administrada duas a três vezes ao dia e eventualmente, quatro vezes ao dia (a maior parte dos pacientes usa três vezes: antes do desjejum, antes do almoço e antes de dormir ou 22h) ^{65, 66,5}.

A última dose de NPH do dia deve ser administrada antes de dormir, aproximadamente às 22 horas ou 8 horas antes do despertar do paciente. A utilização de doses de NPH antes do jantar pode provocar pico de ação durante a madrugada, causando hipoglicemias noturnas e concentrações reduzidas de insulina no período do amanhecer quando, geralmente, há piora na ação da insulina ^{65, 66,5}. Os pacientes que usam uma ou duas doses elevadas de insulina NPH podem apresentar hipoglicemia, se atrasarem ou omitirem refeições, devido ao pico pronunciado destas doses de NPH.

O ajuste das doses das insulinas basais deve ser de acordo com as glicemias pré-prandiais, glicemias no período do sono e a presença de hipoglicemias entre as refeições e no período de sono. Caso ocorra queda ou elevação da glicemia maior do que 30 mg/dL, no período de sono ou entre as refeições, procede-se à redução ou aumento da última dose de insulina basal em 10% a 20%, respectivamente. Esta excursão glicêmica deve ser observada sem que haja lanches entre as refeições principais, correção de hiperglicemia pós-prandial e lanches e *bolus* (prandial e de correção) antes de dormir para avaliação do controle glicêmico noturno. Caso ocorra hipoglicemia, pela omissão dos lanches entre as refeições principais ou por atraso de uma das refeições ou no período noturno, sugere-se redução da última dose de insulina basal administrada antes da hipoglicemia, em 10% a 20% ^{65,66}.



9.2 Análogo de insulina de ação rápida e insulina regular (*bolus*)

Administra-se a insulina regular 30 minutos antes das refeições principais, em três aplicações diárias. A insulina regular possui limitações quanto ao seu uso como insulina *bolus* porque deve ser administrada, no mínimo, 30 minutos antes das refeições, dificultando o ajuste de dose de acordo com a ingestão de carboidratos na refeição e a glicemia pré-prandial. Por este motivo, calcula-se uma dose fixa a ser administrada antes das refeições principais. Uma forma de calcular estas doses da insulina regular é utilizar metade da dose total diária de insulina (UI/Kg/dia), distribuídas nas três refeições principais, de acordo com a ingestão de alimentos^{62,64}.

A principal via de aplicação é subcutânea (SC); excepcionalmente, podem ser utilizadas as vias intravenosa (IV) ou intramuscular (IM) para o tratamento de CAD. Alternativamente, pode ser utilizado um esquema de dose fixa para a refeição associada ao *bolus* de correção (**Apêndice 3**).

A dose de insulina em *bolus* corresponde à insulina de ação rápida administrada previamente às refeições, para metabolização dos carboidratos ingeridos (*bolus* prandial ou da alimentação) e para correção de hiperglicemias (*bolus* de correção). A insulina análoga de ação rápida pode ser administrada imediatamente antes ou, em situações de exceção, imediatamente após as refeições. O ideal é que corresponda a 50% ou mais da dose total diária de insulina e que seja administrada antes das refeições principais, de acordo com a ingestão de carboidratos e níveis glicêmicos. Desta forma, a dose de insulina de ação rápida (*bolus*) administrada antes das refeições é composta de duas doses: o *bolus* prandial e o *bolus* de correção, calculados separadamente, somadas e administrados juntos^{5,65-67}.

9.3 Análogo de insulina de ação prolongada

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



clínica.

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

Estabelecer os objetivos glicêmicos é o primeiro passo para iniciar a insulino-terapia intensiva ^{5,10}. É importante que os pacientes calculem a sua dose de *bolus* de correção de acordo com os objetivos glicêmicos e as glicemias pré-prandiais, e assim sejam envolvidos no gerenciamento do diabetes.

10 - TEMPO DE TRATAMENTO - CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

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

Pacientes em uso de insulina análoga de ação rápida ou prolongada, quando não comprovarem a manutenção do bom controle, avaliados por meio dos critérios de manutenção de tratamento deste Protocolo, devem ter o tratamento interrompido e retornar ao uso da insulina basal. Recomenda-se que estes pacientes tenham a adesão à terapia avaliada e realizadas as intervenções educativas com foco na adesão à terapia. Ressalte-se aqui que, antes da interrupção do tratamento com insulina análoga as medidas para melhorar a adesão devem ser reforçadas e registradas em prontuário do paciente.



11 - BENEFÍCIOS ESPERADOS

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

12 - MONITORIZAÇÃO

A monitorização da glicemia pelo paciente (automonitorização da glicemia - AMG) é indicada para todos os pacientes com DM1¹⁰. Os dados e a frequência da AMG podem ser obtidos por sistemas que realizam o *download* e a análise das glicemias estocadas no glicosímetro. Em unidades de saúde nas quais não é possível realizar o *download* dos dados dos glicosímetros, pode ser solicitado aos pacientes o registro das suas glicemias em tabelas e por um período de no mínimo 15 a 30 dias, com a análise dos resultados durante a consulta com profissionais da saúde.

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

O controle glicêmico pode ser avaliado por glicemias capilares de jejum e pós-prandiais 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-se fazer a medida no início do tratamento e a cada três meses, podendo ser realizada apenas semestralmente para aqueles pacientes com controle ótimo²².

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

Cabe destacar que a avaliação do controle glicêmico não deve se restringir à HbA1c, pois outros critérios importantes são: a frequência de hipoglicemias, principalmente as noturnas, graves



e a variabilidade glicêmica (VG). A VG é um dos parâmetros do controle glicêmico que vem ganhando importância e foi demonstrada associação entre a VG da glicemia de jejum e hipoglicemias, hipoglicemias noturnas e graves⁶⁸. A adesão à terapia e a melhora do controle glicêmico dependem da utilização de um esquema de insulino terapia individualizado e que atenda a todos esses parâmetros de controle glicêmico, sem comprometimento da qualidade de vida do paciente⁶⁹.

Melhor controle metabólico e menor número de hipoglicemias em pacientes com DM1 estão associados com a realização de maior número de testes e ajuste adequado da terapêutica conforme seus resultados. Esta é uma medida que deve ser buscada durante todo o acompanhamento do paciente⁷⁰. No entanto, seu uso deve ser racional, e a distribuição das tiras reagentes segue as normas de cada local, recomendando-se pelo menos três a quatro testes por dia e aumentando a o fornecimento segundo as necessidades do paciente.

13 - ACOMPANHAMENTO

Os pacientes com DM1 devem manter acompanhamento por toda vida, visto que a doença é crônica e o tratamento será permanente. Este deve ser feito com avaliação clínica e laboratorial, pelo menos duas vezes ao ano, sempre que possível com médico especialista (endocrinologista), e as complicações crônicas devem ser rastreadas anualmente, a partir do 5º ano de duração da doença ou antes, na puberdade ou diante de outra situação a critério clínico. Maior informação acerca das avaliações, exames e periodicidade é apresentada no **Apêndice 4**.

A retinopatia diabética deve ser rastreada com exame de fundo de olho⁷¹; a doença renal diabética com a determinação da albuminúria, preferencialmente, em amostra isolada de urina corrigida pela creatinina e creatinina sérica; e a neuropatia periférica diabética pelo exame neurológico dos pés com pesquisa das sensibilidades térmica, vibratória e protetora, esta última avaliada por meio do monofilamento de Semmes-Weinstein de 10 gramas^{72,5,10,73}. É importante que seja realizado rastreamento da doença celíaca em pacientes com DM1, estes devem ser acompanhados conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Celíaca Portaria SAS/MS nº 1149, de 11 de novembro de 2015. Maior informação sobre avaliação de pé diabético é apresentada no **Apêndice 5**.

Além disso, todos os pacientes com DM1 devem ter a pressão arterial medida ao menos



duas vezes por ano, e o perfil lipídico deve ser avaliado ao menos uma vez ao ano. A avaliação das complicações macrovasculares deve ser realizada em todo paciente sintomático ⁷². Nos pacientes assintomáticos, a avaliação pode ser feita a partir da estratificação do seu risco cardiovascular de modo individualizado, com a utilização das ferramentas disponíveis para avaliação de risco, segundo as Diretrizes Brasileiras e a indicação de exames laboratoriais dependerá do risco de cada paciente ⁷⁴.

14 - REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

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

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

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

15 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

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

REFERÊNCIAS

1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 13th Edition ed2016.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(Suppl 1):S11-S24.



3. Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et al., Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia* (2019) 62:1167–1172 <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4863-8>
4. 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
5. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo : Editora Clannad, 2017.
6. 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.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente / Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2001. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_etnicas.pdf
8. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B. al Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA.* 2007 Jun 27;297(24):2716-24.
9. 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.
10. American Diabetes Association –ADA a. Standard of Medical Care in Diabetes 2019: Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1
11. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Type 2 diabetes in adults: management. Published date: December 2015 Last updated: August 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Disponível em http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1
13. Bulário ANVISA. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em: 16 de maio de 2019.
14. Wang Lv S, J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):749-56.
15. Ringholm L. et al. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 659–667, 2012
16. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes mellito tipo 1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco-Osteba; 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA n.º 2009/10. Disponível em: www.diabetes.org.br
17. Safyer A W, Hauser S T, Jacobson A M, Bliss R, Herskowitz R D, Wolfsdorf J I, Wertlieb D. The impact of the family on diabetes adjustment: A developmental perspective, *Child & Adolescent Social Work Journal*, 1993, vol. 10 2(pg. 123-140).
18. Greco-Soares Juliana Prytula, Dell'Aglio Débora Dalbosco. Adesão ao tratamento em adolescentes com diabetes mellito tipo 1. *Psic., Saúde & Doenças* [Internet]. 2017 Ago [citado 2019 Out 21]; 18(2): 322-334. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1645-00862017000200004&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.15309/17psd180204>.
19. Gandhi K, Vu BK, Eshtehardi SS, Wasserman RM, Hilliard ME. Adherence in adolescents with Type 1 diabetes: strategies and considerations for assessment in research and practice. *Diabetes Manag (Lond).* 2015;5(6):485–498. doi:10.2217/dmt.15.41



20. Datye KA, Moore DJ, Russell WE, Jaser SS. A review of adolescent adherence in type 1 diabetes and the untapped potential of diabetes providers to improve outcomes. *Curr Diab Rep*. 2015;15(8):51. doi:10.1007/s11892-015-0621-6
21. Whittemore R; Kanner, S, Singleton S, Hamrin V; Chiu J, Grey M. Correlates of depressive symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 3,3:135-143. 2002.
22. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S64-S74. ADA 2017 b
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia Alimentar para a População Brasileira. 2ª edição. Brasília; Ministério da Saúde, 2014. Disponível em : http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf
24. Manual de contagem de carboidratos. Sociedade Brasileira de diabetes. 2016. Disponível em <http://www.diabetes.org.br/publico/images/manual-de-contagem-de-carboidrato2016.pdf>
25. Colberg SR, Riddell MC. Physical activity: regulation of glucose metabolism, clinical management strategies, and weight control. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013.
26. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. *Diab Care* 2014; 37:S14-S80.
27. Viana LV, Gomes MB, Zajdenverg L, Pavin EJ, Azevedo MJ, Group BTDS. Interventions to improve patients' compliance with therapies aimed at lowering glycated hemoglobin (HbA1c) in type 1 diabetes: systematic review and meta-analyses of randomized controlled clinical trials of psychological, telecare, and educational interventions. *Trials*. 2016;17:94.
28. 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.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Caderno de Atenção Básica nº 35. Brasília: Ministério da Saúde, 2014ª. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_pessoa_doenca_cronica_cab35.pdf
30. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica Diabetes melito. Caderno de Atenção Básica nº 36. Brasília: Ministério da Saúde, 2014^b. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/caderno_36.pdf
31. Abdelghaffar S, Attia AM. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes melito in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD006691.
32. 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.
33. Liu C, Wu D, Zheng X, Li P, Li L. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes melito: a meta-analysis. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(2):142-8.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.



38. 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
39. 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.
40. Weinert LS, Leitão CB, Schmidt MI, Schaan BD. Diabetes Mellitus: 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.
41. edersen-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
42. ATKINSON; M. A. Type 1 Diabetes mellitus. *Williams Textbook of Endocrinology*. Thirteenth Edition, 2016.
43. 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.
44. Brasil. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Insulinas análogas de ação rápida para Diabetes mellitus Tipo 1. Brasília: 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Insulinas_DiabetesTipo1_final.pdf
45. Holleman F, Gale EA. Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia*. 2007;50(9):1783-90.
46. 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
47. 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.
48. Racsa PN, Meah Y, Ellis JJ, Saverno KR. Comparative Effectiveness of Rapid-Acting Insulins in Adults with Diabetes. *J Manag Care Spec Pharm*. 2017 Mar;23(3):291-298. doi: 10.18553/jmcp.2017.23.3.291. PubMed PMID: 28230457.
49. Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E, Van Leendert R. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2005 Nov;37(11):702-7. PubMed PMID: 16308840.
50. Philotheou A, Arslanian S, Blatniczky L, Peterkova V, Souhami E, Danne T. Comparable efficacy and safety of insulin glulisine and insulin lispro when given as part of a Basal-bolus insulin regimen in a 26-week trial in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Mar; 13(3):327-34. doi: 10.1089/dia.2010.0072. Epub 2011 Feb 3. PubMed PMID: 21291333; PubMed CentralPMCID: PMC3045789.
51. Melo KFS et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2019 Jan 3;11:2.
52. Mianowska B, Szadkowska A, Pietrzak I, Zmysłowska A, Wegner O, Tomczonek J, Bodalski J, Młynarski W. Immunogenicity of different brands of human insulin and rapid-acting insulin analogs in insulin-naïve children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2011 Mar;12(2):78-84. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00659.x. PubMed PMID: 20522172.



53. 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.
54. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(9):787-800.
55. Dawoud D, O'Mahony R, Wonderling D, Cobb J, Higgins B, Amiel SA. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2018 Feb;21(2):176-84.
56. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2014;349(oct):1-13. Available from: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5459.long>
57. Zhang Ji L; P, Zhu D, Lu J, Guo X, Wu Y, et al. Comparative effectiveness and safety of different basal insulins in a real-world setting. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Jan 29];19(8):1116-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28230322>
58. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes: Aplicação de insulina: dispositivos e técnica de aplicação 2014-2015. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/002-Diretrizes-SBD-Aplicacao-Insulina-pg219.pdf>
59. Sociedade Brasileira de Diabetes. Atualização sobre hemoglobina glicada (a1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. 2018. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/images/banners/posicionamento-3-2.pdf>
60. Bolli GB. Insulin treatment in type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2006;12 Suppl 1:105-9.
61. 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.
62. 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.
63. Tamborlane WV, Sikes KA. Insulin therapy in children and adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Mar;41(1):145-60.
64. 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.
65. Melo, KFS e Calliari, LEP. Tratamento do Diabetes mellitus Tipo 1. In: Tratado de Endocrinologia. 2014.
66. Subramanian S, Baidal D, Skyler JS, Hirsch IB. The Management of Type 1 Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2016 Nov 16. Acesso: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279114/>
67. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. *JAMA* 2003; 289:2254-2264
68. DeVries JH, Bailey TS, Bhargava A, Gerety G, Gumprecht J et al.,. Day-to-day fasting self-monitored blood glucose variability is associated with risk of hypoglycaemia in insulin-treated patients with type 1 and type 2 diabetes: A post hoc analysis of the SWITCH Trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Mar;21(3):622-630.
69. Associação Brasileira De Diabetes, 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/>
70. American Diabetes Association ADA. 4. Lifestyle Management. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S33-S43. ADA 2017 a



71. Nathan DM, Bebu I, Lachin JM. Frequency of Evidence-Based Screening for Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med*. 2017;377(2):195.
72. American Diabetes Association. ADA 2017^c 10. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S88-S98.
73. International Hypoglycaemia Study Group (IHSG). Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2017 Jan;60(1):3-6. DOI: 10.2337/dc16-2215
74. 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, INSULINA ANÁLOGA DE AÇÃO RÁPIDA E INSULINA ANÁLOGA DE AÇÃO PROLONGADA.

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

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

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

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

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

- insulinas regular, NPH, análogas aspartate e lispro: classificadas na gestação como categoria B (estudos em animais não mostraram anormalidades, embora estudos em mulheres não tenham sido feitos; o medicamento deve ser prescrito com cautela);
 - insulina análoga glulisina: classificada na gestação como categoria C: não se sabe ao certo os riscos do uso na gravidez; portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico.
 - insulina análoga degludeca: não há experiência clínica com a insulina degludeca em mulheres grávidas, portanto, caso engravide, devo avisar imediatamente o médico.
 - insulina análoga detemir: mulheres grávidas, ou que planejam engravidar, ou que estejam amamentando devem procurar seu médico para orientação quando estiver usando este medicamento, pois um ajuste na dose de insulina pode ser necessário durante a gravidez, e, particularmente após o parto.
 - insulina análoga glargina: categoria de risco na gravidez C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.
 - efeitos adversos das insulinas: hipoglicemia (sintomas de baixo nível de açúcar no sangue) é o efeito mais comum, e pode se manifestar com suor frio, pele fria e pálida, dor de cabeça, batimento cardíaco rápido, enjoo, sensação de muita fome, alterações temporárias na visão, sonolência, sensação incomum de cansaço e fraqueza, nervosismo ou tremores, sensação de ansiedade, sensação de desorientação, dificuldade de concentração. Também pode ocorrer alergia (vermelhidão, inchaço, coceira) e alteração no local de aplicação (por isso a importância de não aplicar sempre no mesmo lugar) e ganho de peso.
 - contraindicação em casos de hipersensibilidade (alergia) ao fármaco ou aos componentes da fórmula.
- Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

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

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

- ☐ insulina NPH
- ☐ insulina regular
- ☐ insulina análoga de ação rápida

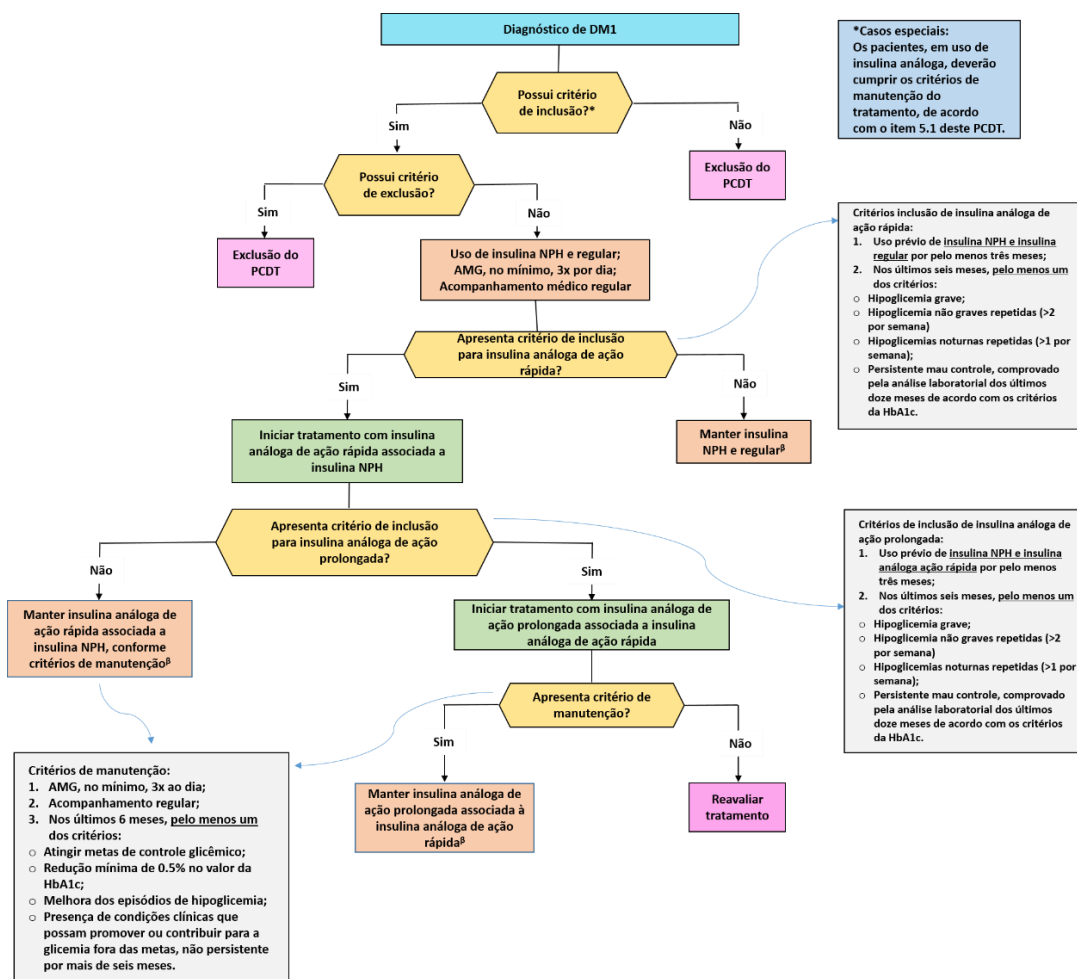
☐ insulina análoga de ação prolongada	Local:	Data:
Nome do paciente:		
Cartão Nacional do SUS:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico:		
CRM:	RS:	
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

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



APÊNDICE

Fluxograma de tratamento Diabetes Mellito Tipo 1



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



APÊNDICE

ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA

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

COMO PREPARAR A INSULINA

1

SERINGA DE 1cc
CADA SUBDIVISÃO = 2 UNIDADES

SERINGA DE 0,5 cc
CADA SUBDIVISÃO = 1 UNIDADES

2

Lavar as bem as mãos com água e sabão

3

Limpar a tampa do frasco usando algodão com álcool.

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

4

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

5

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

6

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

7

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

8

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



COMO APLICAR A INSULINA

1

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



3

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

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



2

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

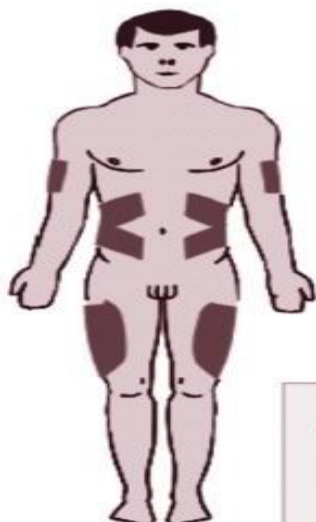


4

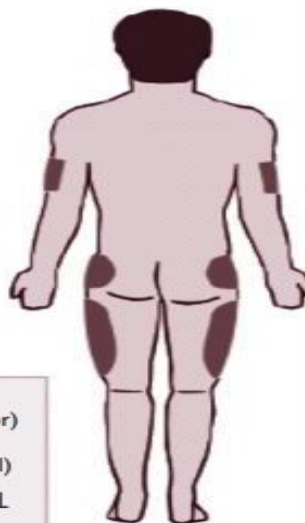
Injetar insulina, empurrando o êmbolo até o final. Retirar a seringa e fazer uma leve pressão no local, usando o algodão com álcool.



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



FRENTE



COSTAS

BRACOS
(parte externa e superior)
COXAS
(parte anterior e lateral)
REGIÃO ABDOMINAL
REGIÃO GLÚTEA

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

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



APÊNDICE 3

INSULINOTERAPIA INTENSIVA EM ESQUEMA BASAL-BOLUS

Insulina *bolus*: fator de correção e contagem de carboidratos

O FC corresponde à redução da glicemia após a administração de 1U de insulina de ação rápida e deve ser ajustado individualmente, de acordo com a AMG. O FC pode ser estabelecido de acordo com a faixa etária (**Tabela A**). O FC deve ser ajustado em 10% a 20%, caso as glicemias duas a três horas após as doses de correção atinjam valores inadequadamente altos ou baixos^{1,2} e devem ser testados em períodos diferentes do dia. Em geral, os pacientes possuem maior resistência na ação da insulina pela manhã, comparada à tarde e à noite, o que implica em dose maior nesse período. O mesmo paciente, por exemplo, poderá necessitar de FC de 40 pela manhã, 50 na maior parte do dia e 60 à noite.

Bolus de Correção

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

Bolus de Correção = Glicemia Atual - Objetivo Glicêmico

FC

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

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

Tabela A - Fator de Correção (FC) e Relação Carboidrato/insulina (R C/I) de acordo com a idade ^{2,3}.

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

Outra forma de estabelecer o *bolus* de correção, para pacientes com limitações cognitivas, consiste em elaborar escala para dose de *bolus* de acordo com a glicemia pré-prandial, somada à dose fixa de insulina prandial para cada uma das refeições principais (**Quadro A**). Ver abaixo um exemplo de escala a ser utilizada⁴.

Quadro A - Exemplo de escala a ser utilizada

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



Bolus Prandial

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

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

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

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

R C/I

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

Esta dose poderá ser administrada imediatamente após a refeição, caso não seja possível prever a quantidade carboidratos que será ingerida pelo paciente. Geralmente, há necessidade de uma dose maior de insulina para a mesma quantidade de carboidratos no jejum quando comparado ao almoço e jantar. Nesta refeição, mais comumente, os adultos com DM1 utilizam 1U de insulina para cada 5 a 10 g de carboidratos. É importante ressaltar que o *bolus* prandial a ser administrado antes de dormir, deverá utilizar relações carboidrato/insulina maiores, para evitar hipoglicemias durante o sono. Por exemplo, pode-se prescrever inicialmente, para adultos, uma relação carboidrato/insulina de 20 a 25 g/1 U de insulina para este horário. Caso o lanche entre as refeições principais contenha mais do que 15 a 20 g de carboidratos haverá necessidade de aplicação de insulina de ação rápida^{1,3}.

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

O ajuste da relação carboidrato/insulina ou da dose fixa de *bolus* prandial deverá ser realizado de acordo com a avaliação das glicemias antes e duas a três horas após as refeições, de preferência em refeições nas quais as glicemias pré-prandiais estejam dentro do alvo glicêmico. Caso a glicemia pós-prandial de uma das refeições esteja consistentemente abaixo ou acima do alvo glicêmico (por exemplo, para adultos geralmente utilizamos como objetivo pós-prandial glicemias entre 90 e 140 mg/dL), deve-se aumentar ou reduzir a relação carboidrato/insulina em 1 a 2 g/1U, respectivamente⁶. Atualmente, encontra-se disponível para suporte aos pacientes, aplicativos gratuitos⁷ para a realização dos cálculos das doses de insulina *bolus* de correção e prandial.

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

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

O ajuste das doses das insulinas basais deve ser de acordo com as glicemias pré-prandiais, glicemias no período do sono e a presença de hipoglicemias entre as refeições e no período de sono. Caso ocorra queda ou elevação da glicemia maior do que 30 mg/dL, no período de sono ou entre as refeições, sugere-se a redução ou aumento da última dose de insulina basal em 10% a 20%, respectivamente. Esta excursão glicêmica deve ser observada sem que haja lanches entre as refeições principais, correção de hiperglicemia pós-prandial e lanches e *bolus* (prandial e de correção) antes de dormir para avaliação do controle glicêmico noturno. Caso ocorra hipoglicemia, pela omissão dos lanches entre as refeições principais, por atraso de uma das refeições ou no período noturno; sugere-se a redução da última dose de insulina basal administrada antes da hipoglicemia, em 10% a 20%^{5,4}.



CONTAGEM DE CARBOIDRATOS

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

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

O carboidrato é nutriente com maior efeito sobre a glicemia, visto que 100% do que é ingerido se transforma em glicose.

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

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

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

Exemplo prático de contagem de carboidratos:

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

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

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

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

REFERÊNCIAS

1. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. JAMA 2003; 289:2254-2264
2. Tamborlane WV1, Sikes KA. Insulin therapy in children and adolescents. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012 Mar;41(1):145-60.
3. Melo, KFS e Calliari, LEP. Tratamento do Diabetes melito Tipo 1. In: Tratado de Endocrinologia. 2014
4. Melo KFS et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes melito: a systematic review and meta-analysis. Diabetol Metab Syndr. 2019 Jan 3;11:2.
5. Subramanian S, Baidal D, Skyler JS, Hirsch IB. The Management of Type 1 Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2016 Nov 16. Acesso: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279114/>
6. Sociedade Brasileira de diabetes. Manual de contagem de carboidratos, 2016. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/publico/images/manual-de-contagem-de-carboidrato2016.pdf>
7. Sociedade Brasileira de diabetes. APP oficial e atualizado de Contagem de Carboidrato da SBD, 2019. <https://www.diabetes.org.br/profissionais/app-oficial-e-atualizado-de-contagem-de-carboidrato-da-sbd>



APÊNDICE 4

AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DOS PACIENTES COM DIABETE MELITO TIPO 1

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

*Recomenda-se que a HbA_{1c} seja realizada a cada 3 a 6 meses em crianças e adolescentes, como no mínimo duas medidas anuais. Para adultos, com controle estáveis, recomenda-se duas medidas anuais

Referências

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



APÊNDICE 5

AValiação DO Pé Diabético

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

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

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

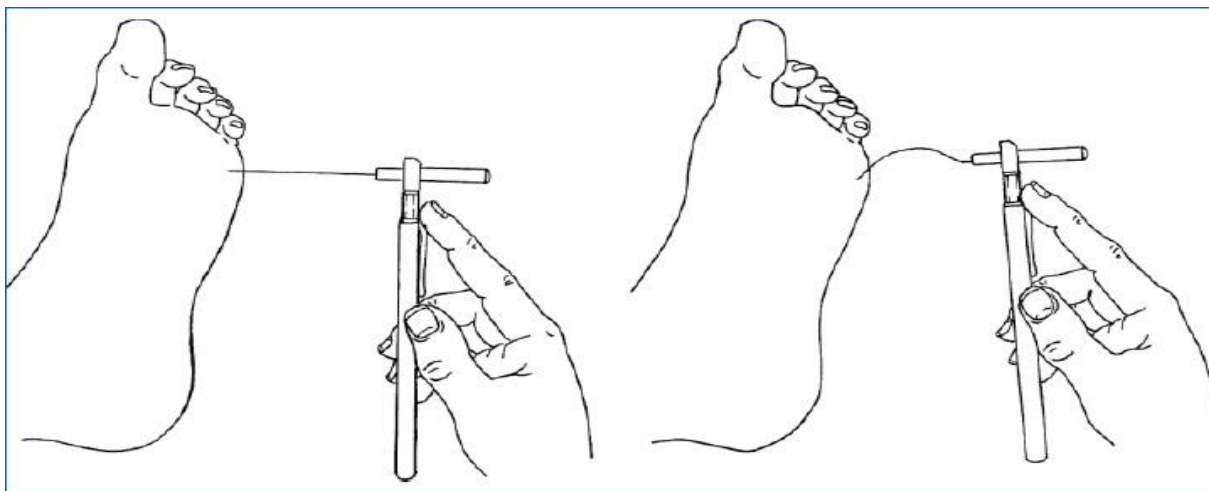
No exame físico do pé diabético é necessário avaliar a presença das condições citadas relacionadas ao pé neuropático ou pé isquêmico e no pé diabético misto, onde podem ser encontradas alterações das 2 condições concomitantemente.

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

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

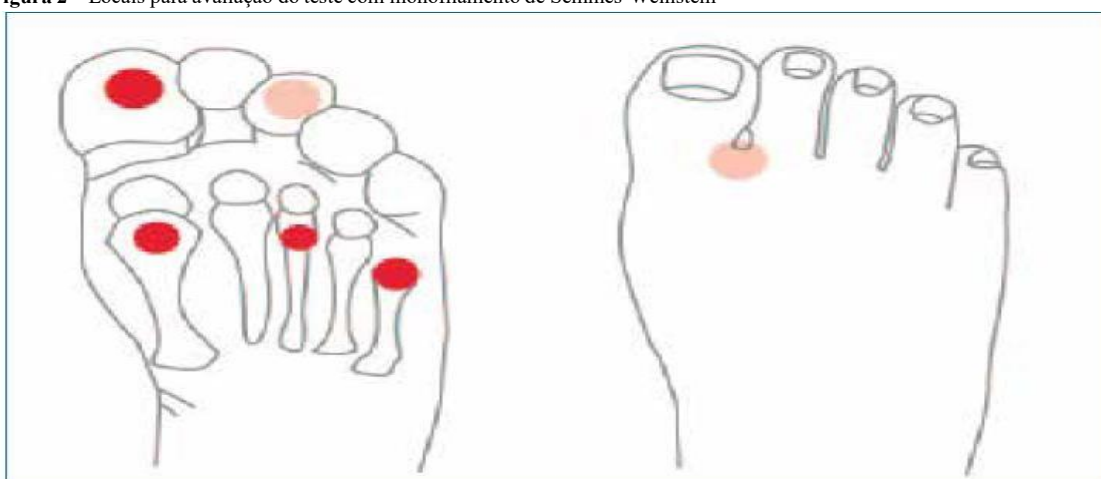
Quadro 1- Método de Avaliação da sensibilidade tátil utilizando o teste com monofilamento de 10 gramas de Semmes-Weinstein

1- Esclarecer o paciente sobre o teste. Solicitar ao mesmo que diga “sim” cada vez que perceber o contato com o monofilamento.
2- Aplicar o monofilamento adequado (10 gramas) perpendicular à superfície da pele, sem que a pessoa examinada veja o momento do toque.
3- Pressionar com força suficiente apenas para encurvar o monofilamento, sem que ele deslize sobre a pele.
4- O tempo total entre o toque para encurvar o monofilamento e sua remoção não deve exceder 2 segundos.
5- Perguntar, aleatoriamente, se o paciente sentiu ou não a pressão/toque (Sim ou Não) e onde está sendo tocado (Pé direito ou esquerdo).
6- Serão pesquisados quatro pontos (pontos vermelhos-escuro), ambos os pés.
7- Aplicar duas vezes no mesmo local, alternando com pelo menos uma vez simulada (não tocar), contabilizando no mínimo três perguntas por aplicação.
8- A percepção de sensibilidade protetora está presente se duas respostas forem corretas das três aplicações.
9- A percepção da sensibilidade protetora está ausente se duas respostas forem incorretas das três aplicações.



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

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



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

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

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

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

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



REFERÊNCIAS

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



APÊNDICE 6

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), o sítio eletrônico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) para identificação das tecnologias disponíveis e tecnologias demandadas ou recentemente incorporadas.

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

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

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

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

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

2 Buscas na literatura para elaboração do PCDT

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

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

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

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

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

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

Quadro 1: Pergunta PICO

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

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



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

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

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

**Quadro 3: Buscas sobre intervenções terapêuticas**

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 10/07/2017	"Diabete melito, Type 1"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] AND (Meta- Analysis[ptyp] AND ("2014/11/01"[PDA T] : "3000/12/31"[PDA T]) AND "humans"[MeSH Terms])	19	8 Motivo das exclusões: foram excluídos 11 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (4), que não apresentavam desenho de revisão sistemática ou meta-análise (2), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (associação de DM com outras doenças, terapias específicas para complicações crônicas do DM – 4) e que eram sobre medicamentos ou terapias não disponíveis no Brasil (1).
Embase Data da busca: 10/07/2017	'insulin dependent diabete melito/exp AND 'therapy/exp AND [meta analysis]/lim AND [humans]/lim AND [2014-2017]/py	121	13 Motivos das exclusões: foram excluídos 105 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (26), que não apresentavam desenho de revisão sistemática ou meta-análise (23), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (associação de DM com outras doenças, terapias específicas para complicações crônicas, avaliações de incidência de complicações do DM, desfechos não clinicamente relevantes – 38), que eram sobre medicamentos ou terapias não disponíveis no Brasil (8) e que foram publicados somente no formato de resumo em evento científico (10). Três estudos foram excluídos por já terem sido incluídos em buscas anteriores.
Cochrane Library Data da busca: 10/07/2017	MeSH descriptor: [Diabete melito, Type 1] explode all trees	29	6 Motivos das exclusões: foram excluídos 23 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (12), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (terapias específicas para complicações crônicas, avaliações de incidência de complicações do DM, desfechos não clinicamente relevantes – 10), que eram sobre medicamentos ou terapias não disponíveis no Brasil (1).

Foram também realizadas buscas sobre diagnóstico, conforme quadro 4:

Quadro 4: Busca por diagnóstico

Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
Medline (via PubMed) Data da busca: 10/07/2017	"Diabete melito, Type 1"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] AND "humans"[MeSH Terms])	102	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 meta-análise (7), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (associação de DM com outras doenças, terapias específicas para complicações crônicas, avaliações de incidência de complicações do DM, desfechos não clinicamente relevantes – 56), que eram sobre medicamentos ou terapias não disponíveis no Brasil (7) e que não foram realizados em humanos (1). Três estudos foram excluídos por já terem sido incluídos em buscas anteriores.
Embase Data da busca: 10/07/2017	'insulin dependent diabete melito/exp AND 'diagnosis/exp AND [meta analysis]/lim AND [humans]/lim	71	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 meta-análise (30), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (associação de



Base	Estratégia	Localizados	Selecionados
			DM com outras doenças, terapias específicas para complicações crônicas, desfechos não clinicamente relevantes – 14), e que foram publicados somente no formato de resumo em evento científico (1). Um estudo foi excluído por já ter sido incluído em buscas anteriores.
Cochrane Library Data da busca: 10/07/2017	(MeSH descriptor: [Diabetes mellitus, Type 1] explode all trees) AND (MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees)	5	1 Motivos das exclusões: foram excluídos 4 estudos, por serem estudos que não foram realizados em pacientes com DM1 (2), com desfechos que não eram de interesse para o PCDT (terapias específicas para complicações crônicas, avaliações de incidência de complicações do DM – 2).

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

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



Tabela 1: Buca de evidência para tratametno - Medline

Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
1 - Rughooputh et al. PLoS One 2015, 10(12):e0145505. Protein Diet Restriction Slows Chronic Kidney Disease Progression in Non-Diabetic and in Type 1 Diabetic Patients, but Not in Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Glomerular Filtration Rate as a Surrogate.	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs de no mínimo 12 meses de duração	15 estudos, emDM tipo 1, em DMtipo 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 meta-análise deste subgrupo exclusivo
2 - Heller et al. Diabet Med 2016, 33(4):478-87. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia.	Meta-análise de 6 ECRs multicêntricos, controlados, abertos, fase 3a, objetivando tratar até o alvo, com 26-52 semanas de duração	Original, dois estudos em DMtipo 1: Glargina, n=316, Degludeca, n=637 Extensão, dois estudos em DM tipo 1: Glargina, n=316, Degludeca, n=801	Glargina vs. degludeca	Hipoglicemias no turnas	Menores taxas de hipoglicemia noturna com degludeca vs. glargina (97 a 203 episódios/100 PYE, dependendo da definição)	Não realizada revisão sistemática previamente à meta-análise
3 - Pillay et al. Ann Intern Med 2015, 163(11):836-47. Behavioral Programs for Type 1 Diabete melito: A Systematic Review and Meta-analysis.	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs, ensaios clínicos não randomizados, coortes, estudos tipo antes e depois	36 estudos em DM tipo 1, 31 eram ECRs	Programas comportamentais vs. cuidado usual	HbA1c, qualidade de vida, complicações crônicas do diabetes, mortalidade, aderência ao tratamento, mudanças 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	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs	11 estudos (n = 373), 5 em DM	Insulina oral vs. insulina subcutânea	Glicemia de jejum, glicemia	Sem diferença nos desfechos primários entre as vias de administração das insulinas,	Grandes variações metodológicas entre os estudos.



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
compared to subcutaneous insulin: a systematic review and meta-analysis.		tipo 2, 6 em DM tipo 1.		pós-prandial, insulinemia. Desfechos secundários: eventos adversos	exceto pela rapidez maior de ação da insulina oral.	
5 - ojciechowski et al. Pol Arch Med Wewn 2015, 125(3):141-51. Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs	16 estudos, 11 em DM tipo 1 (n=3447)	Insulina regular vs. insulina aspart	HbA1c Glicemias pós-prandiais Hipoglicemias, hipoglicemias graves, hipoglicemias noturnas	Maior redução da HbA1c com aspart (-0,11%; 95% CI, -0.16 to -0.05). Menor glicose pós-prandial com aspart vs. regular (desjejum: -1.40 mmol/l; 95% CI, -1,72 to -1.07, almoço, -1.01 mmol/l; 95% CI, -1,61 to -0.41, e jantar, -0.89 mmol/l; 95% CI, -1,19 a -0,59). Menor risco de hipoglicemia noturna com aspart (RR 0,76; 95% CI, 0,64-0,91) Sem diferença quanto ao risco de hipoglicemia grave entre as insulinas	4 ECRs recrutaram crianças
6 - Wang et al. Prim Care Diabetes, 2015, 9(5):362-9. Effects comparison between low glycemic index diets and high glycemic index diets on HbA1c and fructosamine for patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs e estudos de caso-controle	19 estudos, n=840, 5 em DM tipo 1 (n=191)	Dietas com baixo índice glicêmico vs. com alto índice glicêmico	HbA1c Frutosamina	Maior redução da HbA1c com dietas de baixo índice glicêmico (-0,42, 95%CI=-0,69 a -0,16, P<0,01). Maior redução da frutosamina com dietas de baixo índice glicêmico (-0,44, 95%CI=-0,82 a -0,06, P=0,02). Apenas DM tipo 1, 11 estudos: Sem diferença entre as dietas (HbA1c -0,17, 95%CI=-0,77 a 0,44)	Análises principais agregam dados de DM tipo 1 e DM tipo 2; n muito pequeno quando considerados apenas pacientes com DM tipo 1
7 - Yardley et al. Diabetes Res Clin Pract 2014, 106(3):393-400. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes.	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs	6 ECRs em DM tipo 1 (n=323)	Exercício aeróbico ou de força vs. controle por no mínimo 2 meses, 2 vezes/semana	HbA1c Capacidade funcional Dose de insulina IMC Eventos adversos	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).	A meta-análise principal envolveu 4 estudos, e 280 participantes; dos 191 do grupo exercício, 148 eram de um único estudo. Neste estudo o treinamento era combinado (aeróbico + de



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
						força); nos demais, o treinamento era de força. Risco de vieses não claro. Não reportadas hipoglicemias. Grupos controle não tinham visitas frequentes – o efeito da intervenção poderia ter se devido apenas à maior frequência de contato com profissionais de saúde.

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



Tabela 2 - Busca Embase para tratamento.

Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
1 - Khalifah et al. Pediatric Diabetes (2017). The effect of adding metformin to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus children: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Pacientes com DM tipo 1 com idade entre 6 a 19 anos de idade. n=325	Todos pacientes em uso de insulina, grupo ativo recebeu Metformina na dose que variou de 1000 a 2000mg vs. controle com placebo.	Desfecho primário: HbA1c, desfechos secundários: qualidade de vida, IMC, perfil lipídico, dose total de insulina e frequência de cetoadicose diabética.	A adição de Metformina reduziu a dose total de insulina em unit/kg/d= -0.15, IC 95%, -0,24, -0,06), e reduziu IMC kg/m ² (-1,46, IC 95%: -2,54, 0,38), e efeito semelhante na HbA1c = -0,05%, IC 95% -0,19, 0,29).	Apenas 6 ECR, média de idade: 15 anos. Não há descrição do tipo de insulina utilizada. Variação de tempo de seguimento entre 3 e 9 meses.
2 - Guo et al. Diabetes Research and Clinical Practice 2016, 121 (184-191). The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs com estudos em paralelo ou crossover.	Pacientes com DM tipo 1, n=228.	Grupo ativo usando inibidores DPP4 e insulina vs. grupo controle apenas com insulina.	Desfechos primários: HbA1c e dose total de insulina e frequência de hipoglicemias como desfecho secundário.	O uso de inibidores de PP4 não reduziu HbA1c -0,0 (IC 95% -0,16, 0,15), mas foi associado a menor dose de insulina - 2, 41UI/Kg/dia (IC95% -3,87, -0,94), Sem redução de hipoglicemias.	Apenas 6 ECR, 4 estudos com Sitagliptina, 1 com Vildagliptina e 1 com Saxagliptina. Um estudo incluiu pacientes com diabetes tipo 1 do adulto. Não relatam tipos de insulina em uso.
3 - Ashrafian et al. Obesity Surgery (2016) 26:8 (1697-1704). Type 1 Diabete melito and Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisão sistemática e meta-análise de estudos retrospectivos.	Pacientes com DM tipo 1, n=142	Intervenção cirúrgica em todos os pacientes, sem grupo controle.	Desfechos: redução de peso, HbA1c, dose total de insulina.	A cirurgia bariátrica produziu redução de peso corporal: 37kg (IC 95%: 23,9-50), redução de HbA1c 0,78% (IC 95%: 0,3-1,24), redução de dose de insulina 0,30UI/Kg/dia (0,17-1,44) e redução dos níveis de PAS, PAD, triglicerídeos e LDL e aumento dos níveis de HDL.	Sem descrição do tipo de insulina utilizada.
4 - Viana et al. Trials (2016) 17:1 Interventions to improve patients' compliance with therapies aimed at lowering glycated hemoglobin (HbA1c) in type 1 diabetes: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled clinical trials of psychological, telecare, and educational interventions	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Pacientes com DM tipo 1, n=1782.	Intervenções: psicológica ou telecuidados ou educação ou psicoeducação.	HbA1c	Apenas a intervenção psicológica mostrou redução na HbA1c -0.310%; (IC 95%, -0.599 a -0.0210).	Sem descrição do tipo de insulina utilizada.
5 - Chow et al. Journal of Obesity	Revisão sistemática e meta-análise	Pacientes obesos com DM tipo 1,	Intervenção cirúrgica em todos	Desfechos: redução de IMC, HbA1c,	Ocorreu redução do IMC de 42,50±2,65	Não há descrição do tipo de insulina





Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
(2016) A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes for Type 1 Diabetes after Bariatric Surgery		IMC maior ou igual a 35kg/m ² . n=86. Seguimento: 12 meses	os pacientes, sem grupo controle.	dose total de insulina.	kg/m ² para 29±1,76, redução de dose total de insulina de 98± 26 UI/dia para 36± 15 e redução de HbA1c 8,46±0,78% para 7,9± 0,55 todos de maneira significativa.	usada. <i>Bypass</i> gástrico em Y de Roux- ocorreu em 69% dos pacientes, gastrectomia <i>sleeve</i> foi feita em 15% e derivação biliodigestiva em 14%.
6 - Liu et al. International Journal of Endocrinology (2016). The Effect of Metformin on Adolescents with Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Pacientes com DM tipo 1, n=301.	Todos pacientes em uso de insulina, grupo ativo recebeu Metformina na dose que variou de 1000 a 2000mg vs. controle com placebo.	Desfecho primário: HbA1c, Desfechos secundários:, IMC, peso, dose total de insulina	Redução da HbA1c em favor do grupo metformina -0,37%, (IC 95%: -0,64,-0,09), bem como redução no IMC e peso respectivamente: -0,36, (IC 95%: -0,59, -0,14); e -1,93, (IC 95%: -2,58, -1,27) e redução da dose total de insulina - 0,11 UI/kg/d (IC 95%: -0,15-0,06).	5 ECRs, não descreve tipos de insulina em uso.
7 - Dawoud et al. Value in Health (2015) 18:7 (A339). Basal insulin regimens: Systematic review, network meta-analysis, and cost-utility analysis for the National Institute For Health and Care Excellence (NICE) Clinical guideline on type 1 diabetes melito in adults	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	DM tipo 1.	Sete grupos de tratamento: Insulina NPH 1 ou 2 ou 4 vezes/dia, insulina Detemir 1 ou 2x/dia, Insulina Glargina e Insulina Degludeca.	HbA1c, frequência de hipoglicemias e análise de custo-efetividade.	Insulina determir duas vezes/dia reduziu a HbA1c em -0,48% vs. insulina NPH até 4x/dia reduziu em -0,01%. A insulina Determir foi a insulina mais custo efetiva entre as insulinas avaliadas.	Publicação de resumo em anais de congresso. Sem descrição do número de pacientes por grupo estudado.
8 - Liu et al. Diabetes Technology and Therapeutics (2015) 17:2 (142-148) Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes melito: A meta-analysis	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 Metformina, bem como mínimas reduções no perfil lipídico em favor da Metformina.	8 ECRs. Não há descrição do tipo de insulina usada.
9 - Bell et al. The Lancet Diabetes and Endocrinology (2014) 2:2 (133-140). Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: A	Revisão sistemática e Meta-análise de ECRs	DM tipo 1 uso de múltiplas doses de insulina ou bomba de insulina.	Contagem de carboidratos vs. dieta convencional	HbA1c	No geral, não houve redução na HbA1c - 0,35% (IC 95%: - 0,75, 0,06). Porém, nos pacientes adultos ocorreu uma redução significativa em favor da contagem	599 adultos e 104 crianças com DM tipo 1. Não há descrição do tipo de insulina usada.



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
systematic review and meta-analysis					de carboidratos: 0,64% (IC95%: - 0,91, -0,37).	
10 - Jones et al. Primary Care Diabetes (2014) 8:2 (91-100). Motivational interventions in the management of HbA1c levels: A systematic review and meta- analysis	Revisão sistemática e meta-análise de ECRs	Pacientes com diabetes, sendo n=1223 com dm tipo 1 e n=1895 com dm tipo 2	Intervenção motivacional (sessões de aconselhamento que variaram entre 15 a 60 minutos) ao longo de 5 a 12 meses de seguimento.	HbA1c	Não ocorreu benefício no grupo ativo: 0,17% (-0,09, 0,43).	Elevada heterogeneidade entre os artigos, sem separação entre o tipo de DM.
11 - Kähler et al. BMJ Open (2014) 4:8 Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabete melito: A systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials	Revisão sistemática e Meta-análise de ECRs	DM tipo 1, n=2254.	Tratamento intensivo de insulina vs. tratamento convencional	Avaliação de todas as causas de mortalidade, morte cardiovascular, doença microvascular, neoplasias, IMC, peso, hipoglicemias, custos, efeitos adversos, qualidade de vida e cetoacidose diabética.	Não houve diferença significativa no controle glicêmico intensivo em relação ao desfecho de mortalidade geral (RR 1,16, IC 95%: 0,65 , 2,08) ou para mortalidade cardiovascular (RR 0,49, IC 95%: 0,19, 1,24). Ocorreu redução do desfecho macrovascular composto e nefropatia respectivamente: 0,63 IC 95%: 0,41, 0,96) e RR: 0,37 (IC 95%: 0,27,0,50). O risco de hipoglicemia foi maior no grupo intensivo: RR 1,40 (IC 95%: 1,01- 1,94).	Sem avaliação sobre o tipo de insulina. A análise de TSA mostrou poder insuficiente para diferenças de 10%.
12 - Schmidt et al. Diabetic Medicine (2014) 31:8 (886- 896). Effects of advanced carbohydrate counting in patients with Type 1 diabetes: A systematic review	Revisão sistemática e Meta-análise de ECRs e estudos observacionais	DM tipo 1 uso de múltiplas doses de insulina ou bomba de insulina.	Contagem de carboidratos vs. dieta convencional nos ECR	HbA1c, peso, hipoglicemias,	Redução na HbA1c variou de 0,0%– 1,2% em favor da contagem de carboidratos e redução de hipoglicemias, sem diferença no peso corporal.	Sem avaliação sobre o tipo de insulina.

Tabela 3 Busca Cochrane para tratamento



Referencia	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
1 - Fullerton et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, 2. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes melito	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs	12 ECRs em DM1 (n=2230), com seguimento mínimo de 1 ano	Controle glicêmico com diferentes alvos	Redução do risco de aparecimento de complicações crônicas do diabetes com controle glicêmico mais intensivo vs. menos intensivo	Retinopatia: 6,2% vs. 23,2%, RR 0,27 (95% CI 0,18 a 0,42; P < 0,00001) Doença renal do diabetes: 6,3% vs. 28,4%; RR 0,56 (95% CI 0,46 a 0,68; P < 0,00001) Neuropatia: 4,9% vs. 13,9%; RR 0,35 (95% CI 0,23 a 0,53; P < 0,00001).	Eventos cardiovasculares foram raros, portanto não puderam ser considerados
2 - Langendam et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, 1. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes melito	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs	22 ECRs em DM1 incluídos na RS; 8 ECRs em DM1 incluídos na meta-análise	Qualquer tipo de sistema de monitorização glicêmica (CGM) vs. monitorização glicêmica convencional.	HbA1c Hipoglicemias Episódios de cetoacidose Qualidade de vida Satisfação com o tratamento	Redução de HbA1c com CGM+BISI vs. MDI+glicemia capilar: -0,7%, 95% CI -0,8% a -0,5%, 2 ECRs; n= 562, I 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 melito	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs	23 ECRs em DM1 (análogos de longa duração, n=3872 e NPH, n= 2915, controle)	Insulina NPH vs. Análogos de insulina de longa duração	HbA1c Glicemia jejum Hipoglicemias Ganho de peso Mortalidade relacionada ao tratamento Mortalidade relacionada ao diabetes Mortalidade total Qualidade de vida Complicações crônicas do 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 multiple insulin injections for type 1 diabetes melito.	Revisão sistemática com meta-análise de ECRs (crossover ou em paralelo)	23 ECRs em DM1 (n=976)	BISI vs. múltiplas doses de insulina	HbA1c Glicemia jejum Glicemia pós-prandial Hipoglicemias Qualidade de vida Peso Dose de insulina Eventos adversos Mortalidade total Complicações crônicas do diabetes Custos	Redução de HbA1c com BISI (-0,25% 95% CI -0,1 a -0,4) I ² =50%. Sem diferença para hipoglicemias	



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

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



Tabela 4 - Busca Medline para diagnóstico.

Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
1 - Floyd B et al. J Diabetes SciTechnol 2012, 6(5):1094-102. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes melito.	Revisão Sistemática e Meta-análise	- Número de ECRs: 14 - Número de pacientes: 1.188 - 97,4% DM tipo 1	- Intervenção: monitoramento glicêmico contínuo (CGM) - Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)	Determinar (1) a eficácia e segurança do CGM e SMBG retrospectivos e em tempo real; (2) diferenças no controle glicêmico entre o CGM em tempo real e retrospectivo	- Oito estudos utilizaram CGM em tempo real e oito estudos utilizaram CGM retrospectivo - Comparado com SMBG, CGM foi associado com uma redução significativa de HbA1c [Δ HbA1c $-0,5\% \pm 0,5\%$ ($P=0,002$) versus $-0,2\% \pm 0,3\%$ ($P=0,006$); $p=.006$ entre os grupos] e uma redução incremental de HbA1c 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 meta-análise, somente os resultados dos estudos - Apesar de estatisticamente significativos, os resultados são clinicamente pouco importantes (redução de HbA1c e tempo de hipoglicemia)
2 - Szypowska et al. Eur J Endocrinol 2012, 166(4):567-74. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials.	Revisão Sistemática e Meta-análise	- Número de ECRs: 7 - Número de Pacientes: 948 - Todos com DM tipo 1	- Intervenção: Monitoramento glicêmico contínuo em tempo real (RT-CGM) - Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)	- Desfecho primário: níveis de HbA1c - Desfechos secundários: hipoglicemias maiores e menores, área sob a curva do CGM média $< 3,89$ mmol/l, área sobre a curva do CGM média $> 9,99$ mmol/l, efeitos adversos e qualidade de vida (QoL).	- Houve uma redução significativa nos níveis de HbA1c (MD $-0,25\%$ IC95% $-0,34$ a $-0,17$; $P<0,001$) nos pacientes com RT-CGM comparada com os pacientes com SBGM. - Essa redução foi observada também nos pacientes em uso de bomba de insulina, pacientes com controle metabólico considerado bom e ruim. - Não houve diferença em relação a frequência de episódios de hipoglicemia maiores (6 RCTs, $n=864$, RR $0,69$ IC 95% $0,41-1,14$; $P=0,15$) ou menores. - A área sob a curva do CGM média $< 3,89$ mmol/l foi significativamente reduzida nos grupos RT-CGM comparado a pacientes monitorados com SBGM em dois estudos. Outros autores não demonstraram diferença entre os grupos. - Devido as diferenças nos parâmetros utilizados para avaliar qualidade de vida, esses dados não foram incluídos na meta-análise.	- Estudos pequenos foram incluídos (n variava de 28 a 154 pacientes) - Apenas dois dos 7 estudos fizeram análise por intenção de tratar e a maioria apresentava ao menos uma limitação metodológica - Pela alta heterogeneidade dos resultados relacionados a hipoglicemia total, este desfecho não foi metanalisado - Devido as diferenças nos parâmetros utilizados para avaliar qualidade de vida, esses dados não foram incluídos na meta-análise - Apesar de estatisticamente significativo, o resultado de redução da HbA1c é clinicamente pouco relevante
3 - Wojciechowski et al. Pol ArchMed Wewn 2011, 121(10):333-43. Efficacy and safety comparison of continuous glucose monitoring and	Revisão sistemática e meta-análise	- Número de ECRs: 14 - Número de pacientes: 1.268 - Todos com DM tipo 1	- 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 de episódios de hipo e hiperglicemia	- 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 $-0,19$)	- Incluídos somente estudos com mais de 3 meses de duração - A definição de hipoglicemia foi diferente entre os estudos, assim como a medida de associação desse desfecho. Tudo isso limitou a sua avaliação. - Novamente estudos muito pequenos foram incluídos



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis.					- A magnitude dos efeitos foi similar em crianças e adolescentes comparados a adultos - Quando avaliados os diferentes tipos de CGM, apenas dispositivos de CGM em tempo real demonstraram melhora no controle glicêmico - Resultados conjuntos de 4 estudos demonstraram uma redução no número de eventos hipoglicemiantes no grupo CGM (-0,32 IC9% -0,52 a -0,13)	- Vários dos estudos incluídos apresentavam limitações metodológicas - Foram incluídos no grupo CGM dois métodos: retrospectivo e prospectivo, que apresentaram resultados diferentes - Apesar de estatisticamente significativos, o tamanho de efeito dos resultados é pequeno
4 - Lopes Souto et al. NutrHosp 2011, 26(3):425-9. Physical exercises on glycemic control in type 1 diabetes melito.	Revisão Sistemática	- Número de estudos: 13 estudos observacionais	Exposição em estudo: atividade física	- Desfechos: controle glicêmico em pacientes com T1DM.	- Não foi realizada meta-análise, somente descrição sumária dos artigos encontrados (tabela 1 do artigo) - Dois estudos observaram associação da atividade física com níveis de HbA1c - Três estudos não observaram associação de atividade física com diversos desfechos relacionados ao controle glicêmico	- A revisão sistemática está pobremente descrita, assim como os resultados, limitando a sua interpretação e análise - Não foi realizada meta-análise de nenhum desfecho, somente relatados os estudos encontrados - Não é descrita qualidade dos artigos, avaliação de vies de publicação - Pelas diversas falhas metodológicas descritas acima, essa RS deve ter seus resultados vistos com muito cuidado
5 - Szypowska et al. Pol Arch Med Wewn. 2011 Jul-Aug;121(7-8):237-46. Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática e meta-análise	- Número de ECRs: 10 - Número de pacientes: 3.825 - Todos com DM tipo 1	- Intervenção: análogo detemir - Controle: insulina NPH	- Primários: níveis de HbA1c - Secundários: glicemia de jejum, peso, episódios hipoglicêmicos graves, episódios hipoglicêmicos em um dia, episódios hipoglicêmicos noturnos graves	- 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 graves (RR 0,665 IC95% 0,547 a 0,810), episódios hipoglicêmicos noturnos (RR 0,877 IC95% 0,816 a 0,942) - Menor ganho de peso (-0,779 kg IC95% -0,992 a -0,567) em pacientes usando detemir comparado com NPH	- Somente foram incluídos ECRs com mais de 12 semanas de duração - Os ECRs não eram cegados e vários deles apresentavam outras limitações metodológicas - Praticamente todos os estudos contaram com verba da indústria farmacêutica - A diferença observada no desfecho primário (HbA1c, -0,073) é muito pequena
6 - Pickup et al. BMJ 2011, 343:d3805. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of	Revisão sistemática e meta-análise	- Número de ECRs: 6 - Número de pacientes: 892 - Todos com DM tipo 1	- Intervenção: monitoramento glicêmico contínuo (CGM) - Controle: Automonitoramento glicêmico (SMGB)	- Primários: HbA1c e área abaixo da curva de hipoglicemia - Secundários: hipoglicemia grave	- Melhora dos níveis de HbA1c naqueles pacientes randomizados para uso de CGM: -0,30% IC95% -0,43% a -0,17% - Esta melhora foi maior nos pacientes com HbA1c maior no início dos estudos e que mais frequentemente usaram os sensores - Em relação à hipoglicemia, a redução da área sob a curva de hipoglicemia foi de -0,28 nos pacientes em uso de CGM, correspondendo a uma redução de 23%	- Somente incluídos estudos com mais de dois meses - Utilizados dados individuais dos pacientes - Estudos não cegados - Foram feitos diversos modelos matemáticos de redução de HbA1c e hipoglicemias que devem ser vistos com cuidado



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data.						- Os resultados relacionados a hipoglicemia também devem ser vistos com cuidado
7 - González Blanco et al. Diabetes Technol Ther 2011, 13(9):907-11. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática e meta-análise	- Número de Estudos: 4, todos observacionais - Número de pacientes: 786 - Todas com DM tipo 1 e gestantes	Intervenção: análogo lispro Controle: insulina regular	Desfechos fetais (abortos, nascimento prematuro, idade gestacional, macrosomia, mortalidade, malformações, hipoglicemia) of life)	- Não foi observada diferença em relação ao controle glicêmico, desfechos obstétricos e fetais - O único desfecho diferente entre os grupos foi o risco de fetos grandes para idade gestacional, que foi maior no grupo que usou lispro (RR 1,38 IC95% 1,14-1,68)	-Foram somente incluídos estudos observacionais (coortes retrospectivas) - Pequeno número de estudos (4)
8 - Hood et al. Pediatrics 2009, 124(6):e1171-9. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: a meta-analysis.	Revisão sistemática e meta-análise	- 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 meta-análise	- 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, graves 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 diabete melito: a systematic review and meta-analysis.	Revisão sistemática e meta-análise	- 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 frutamina, episódios de hipoglicemia maiores e menores, área média da curva diária sobre controle contínuo < 3,89mmol/l, área média diária da curva sobre controle contínuo > 9,99mmol/l. Ajustes na dose de insulina, efeitos adversos locais e aderência.	- Sem diferença nos níveis de HbA1c (-0,02% IC95% -0,29 a 0,25 P=0,87) - Um estudo somente avaliou o nível de frutamina, sem diferença entre os grupos - Não foram relatados episódios de hipoglicemia grave 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 novos medicamentos. - Resultados muito limitados pelas diversas falhas metodológicas dos estudos incluídos.
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	Revisão sistemática e meta-análise - Critérios de Elegibilidade: - Objetivo: Determinar se intervenções psicológicas tem algum efeito sobre o controle glicêmico em pacientes com DM tipo 1.	- 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 continua 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



Referência	Desenho	Amostra	Intervenção/ Controle	Desfechos	Resultados	Observações
of randomised controlled trials.						
12 - Palmer et al. Curr Med Res Opin 2004, 20(11):1729-46 Cost-effectiveness of detemir-based basal/bolus therapy versus NPH-based basal/bolus therapy for type 1 diabetes in a UK setting: an economic analysis based on meta-analysis results of four clinical trials.	Meta-análise sem revisão sistemática	- Número de estudos incluídos: 4 ECRs - Número de pacientes: 1.336 - Todos com DM tipo 1	Intervenção: analógo detemir Controle: insulina NPH	Custo-efetividade do tratamento com insulina Detemir em aplicação Basal/Bolus para aplicação no sistema de saúde britânico	- Baseados nos resultados da meta-análise, que observou melhora da HbA1c, diminuição de hipoglicemias e peso - Utilizado modelo de Markov, com custos diretos e indiretos baseados no sistema britânico de saúde - Diminuição das complicações do DM e aumento de 0,09 QUALY, com custo de 19.285 libras esterlinas por QUALY	- Não foi realizada revisão sistemática - Aplicados valores do sistema de saúde britânico - Validade externa muito prejudicada
13 - Davey et al. ClinTher 1997, 19(4):656-74. Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis.	Revisão sistemática e meta-análise	- 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 meta-análise foi realizada utilizando apenas 6 dos 8 ECR de fase III. - Desfechos de pouca importância clínica - Estudo com muitas limitações