

Autores: Wellington S. Silva Júnior, Monica Andrade Lima Gabbay e Rodrigo Nunes Lamounier

Editor Chefe: Marcello Bertoluci

Última revisão em: 25/01/2022

DOI: [10.29327/557753.2022-5](https://doi.org/10.29327/557753.2022-5) | [Cite este Artigo](#)

Introdução

Os esquemas de insulinoterapia para pessoas com DM1 devem mimetizar a secreção fisiológica de insulina que ocorre em indivíduos sem diabetes. A estratégia de eleição é a terapia basal-bolus, que deve ser instituída precocemente, com múltiplas aplicações diárias de insulina (múltiplas doses de insulina – MDI) ou com a bomba de infusão de insulina (sistema de infusão contínua de insulina – SICI).

Ao diagnóstico do DM1, os indivíduos apresentam insulinopenia e, portanto, encontram-se altamente propensos a evoluírem para a cetoacidose diabética (CAD), uma condição potencialmente grave, caracterizada por aumento de corpos cetônicos, acidose metabólica, hiperglicemia e distúrbios hidroeletrólíticos que resultam da diminuição acentuada da insulinemia e do subsequente aumento de substâncias contrarreguladoras, como catecolaminas, glucagon, cortisol e hormônio do crescimento.

A insulinoterapia em esquema intensivo, seja por MDI ou SICI, constitui a terapêutica fundamental desde as fases iniciais da doença, em todas as idades.^{1 2}

A estratégia de reposição de insulina, para pessoas com DM1, deve mimetizar a secreção fisiológica de insulina. Tradicionalmente, assume-se 50% da secreção como componente basal, ao longo de todo o dia, e os 50% restantes como componente prandial, em resposta às refeições. Deve-se usar insulinas basais para o componente basal, e insulinas prandiais para o componente prandial, preferentemente análogos de rápida ou ultrarrápida ação, com MDI ou SICI (ver tabela 1).^{2 3}

As necessidades diárias de insulina no DM1 podem ser estimadas a partir do peso corporal, tipicamente variando entre 0,4 U/kg/dia a 1,0 U/kg/dia. Doses maiores podem ser requeridas durante a puberdade, gestação ou infecções. Habitualmente, o componente prandial é

dividido em três a quatro bolus pré-prandiais por dia, com aplicação 30 minutos antes do início da refeição para a insulina humana regular, 20 min antes do início da refeição para os análogos rápidos⁴ e imediatamente antes da refeição para os análogos ultrarrápidos.⁵

A tabela 1 resume as formulações de insulina disponíveis no Brasil.

Tabela 1. Formulações de insulinas disponíveis no Brasil.

TIPO	NOME	INÍCIO	PICO	DURAÇÃO
Insulinas Basais				
Insulina intermediária	NPH	2-4h	4-10h	10-18h
Análogo de ação longa	Glargina U100	2-4h	-	20-24h
Análogo de ação intermediária	Detemir	1-3h	6-8h	18-22h
Análogo de ação ultra-longa	Glargina U300	6h	-	36h
	Degludeca	<4h	-	42h
Insulinas Prandiais				
Insulina Rápida	Regular (Humulin R/Novolin R)	30-60 min	2-3h	5-8h
Análogo de ação ultra-rápida	Asparte (Novorapid)	5-15 min	30min-2h	3-5h
	Lispro (Humalog)			
	Glulisina (Apidra)			
	Fast Aspartate (Fiasp)	2-5 min	1-3h	5h
	Inalada (Afrezza)	imediatamente	10-20 min	1-2h
Insulinas Pré-Misturadas				
NPH/Regular	70% NPH/30% R (Humulin 70/30)	30min-1h	3-12h	10-16h
NPL/Lispro	75% NPL/25% Lispro (Humalog Mix 25)	5-15 min	1-4h	
	50% NPL/50% Lispro (Humalog Mix 50)			
NPA/Asparte	70% NPA/ 30% Aspart (NovoMix 70/30)			

Recomendações

R1. Em pacientes com DM1 É RECOMENDADO iniciar o tratamento com insulina imediatamente após o diagnóstico clínico, para prevenir a descompensação metabólica e a cetoacidose diabética.

Classe I

Nível C

Sumário de evidências:

- Por questões éticas, não há estudos comparando tratar ou não tratar pacientes DM1 com insulina. Em situações de deficiência absoluta de insulina, como o DM1, a CAD pode se instalar de maneira rápida, especialmente na vigência de processos infecciosos, e o óbito pode ocorrer em poucas horas, mesmo após a admissão hospitalar.¹ Portanto, visando à prevenção da CAD, a insulinoterapia deve ser instituída o mais rapidamente possível após o diagnóstico de DM1. Se a CAD já estiver instalada, a insulinoterapia deverá seguir um protocolo que priorize a correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos, assunto abordado em outro capítulo destas Diretrizes.

R2. É RECOMENDADO utilizar esquemas de insulinoterapia que mimetizem a secreção de insulina, com o objetivo de atingir metas de controle glicêmico estabelecidas para a faixa etária.

Classe I

Nível C

Sumário de evidências:

- Este painel considera, com base em opinião de experts, que o esquema terapêutico deve ser individualizado de acordo com a disponibilidade de insulinas basal e prandial e com a idade, o peso corporal, o estágio puberal, o estilo de vida, a rotina individual, a duração e

fase do diabetes, o estado do local de aplicação de insulina, a atividade física, as intercorrências e os hábitos alimentares de cada paciente.² A prescrição envolve conhecimentos sobre os tipos de insulina, fator de sensibilidade, razão insulina/carboidrato, contagem de carboidratos, automonitorização glicêmica e manejo de insulina durante a atividade física e em situações de estresse.

R3. É RECOMENDADO que, em indivíduos com DM1, seja utilizado o tratamento intensivo com insulina basal e prandial, com múltiplas aplicações ou infusão subcutânea contínua de insulina.

Classe I

Nível B

Sumário de evidências:

- O estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT),⁶ desenhado para comparar a terapia intensiva vs. convencional de pessoas com DM1 quanto à incidência de complicações microvasculares, mudou o paradigma de tratamento do DM1. A terapia intensiva, com três ou mais injeções diárias de insulina ou com o SICI, reduziu e manteve a hemoglobina glicada (HbA1c) em relação ao grupo convencional atingindo o nadir aos 6 meses de tratamento, e cerca de 44% dos pacientes no grupo intensivo atingiram a meta de 6% (preconizada no estudo). Entretanto, a incidência de hipoglicemias graves também aumentou significativamente com o tratamento intensivo, especialmente naqueles com valores mais baixos de HbA1c.⁶ A incidência de retinopatia foi reduzida em 76%; a de neuropatia, em 60% e a de doença renal do diabetes, em 39%.⁶ Constatou-se uma relação curvilínea entre a HbA1c e a incidência de retinopatia e não foi evidenciado um ponto de corte a partir do qual reduções adicionais da HbA1c não trariam benefício.⁶
- Após o término do estudo DCCT, todos os pacientes migraram para o tratamento intensivo e permaneceram em seguimento como participantes do estudo observacional *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC).⁷ Apesar dos valores semelhantes de HbA1c, os pacientes que haviam sido randomizados para o tratamento

intensivo apresentaram menor incidência de complicações micro e macrovasculares.⁷⁻¹⁰

- Esses 2 estudos sustentam a recomendação de que a terapia intensiva com insulina seja o tratamento de escolha para o DM1, bem como a escolha da meta de HbA1c < 7% para diminuir a incidência de complicações crônicas micro e macrovasculares da doença, sem, contudo, implicar risco proibitivo de hipoglicemia.

R4. Os análogos de insulina de ação longa DEVEM SER CONSIDERADOS para insulinização basal, por apresentarem menor variabilidade glicêmica e menor incidência de hipoglicemia noturna, em comparação com a insulina NPH.

Classe IIa

Nível B

Sumário de evidências:

- Os análogos de ação longa (glargina U100, detemir), obtidos por meio da técnica de DNA recombinante, acarretam menor variabilidade glicêmica e menor risco de hipoglicemia em relação à insulina NPH.¹¹⁻¹² Isso pode ser justificado pelo perfil farmacocinético e farmacodinâmico dessas insulinas,¹³⁻¹⁴ que implicam maior previsibilidade de ação.¹¹⁻¹² Além disso, análogos de ação longa estão associados à menor frequência de hipoglicemia em relação à insulina NPH em pessoas com DM1.¹¹⁻¹⁵⁻¹⁶
- Crianças e adolescentes de 5 anos a 16 anos com DM1, tratados com insulina glargina U100, apresentaram melhor controle da glicemia em jejum para uma mesma HbA1c, bem como tendência à redução de hipoglicemias graves e hipoglicemias noturnas, em comparação com os tratados com insulina humana NPH.¹⁷
- Em um ensaio clínico multicêntrico, aberto, com duração de 26 semanas, a detemir (em duas doses diárias) foi comparada à glargina U100 (em dose única diária) em pessoas com DM1, ambas respectivamente associadas à insulina asparte.¹⁸ Esses análogos de ação longa mostraram-se igualmente eficazes no controle glicêmico, com risco global de hipoglicemia comparável. Entretanto, houve menos eventos de hipoglicemia diurna ou

noturna com a insulina detemir, em comparação com a glargina U100.¹⁸

R5. Os análogos de ação ultralonga PODEM SER CONSIDERADOS para insulinização basal de pessoas com risco aumentado para hipoglicemia, por estarem associados à menor incidência de hipoglicemia e à maior flexibilidade.

Classe IIb

Nível A

Sumário de evidências:

- A eficácia e o perfil de segurança dos análogos de ação ultralonga (glargina U300 e degludeca) em pessoas com DM1 foram avaliados em estudos clínicos de fase 3 utilizando como comparador a insulina glargina U100. No estudo EDITION 4, um ensaio clínico randomizado aberto com duração de seis meses, os participantes foram randomizados para aplicação diária de insulina glargina U300 ou glargina U100 em associação com insulina prandial em cada refeição. Glargina U300 demonstrou não-inferioridade em comparação com a glargina U100 na redução da HbA1c, a partir do período basal. As taxas de hipoglicemia geral, noturna e/ou grave foram similares entre os grupos ao final de seis meses. Entretanto, houve menor incidência de eventos hipoglicêmicos noturnos confirmados ou graves nas primeiras oito semanas do estudo com insulina glargina U300 (razão de eventos de 0,69; IC 95% 0,53-0,91). Não foram constatadas diferenças de resultados em virtude do horário de aplicação matinal ou noturno.¹⁹
- O estudo BEGIN *Basal-Bolus Type 1*²⁰ foi um ensaio clínico multicêntrico, aberto, *treat-to-target*, com duração de 52 semanas, que comparou a utilização da degludeca com a glargina U100 (ambas combinadas com insulina prandial em um regime de múltiplas doses diárias de insulina). Ao final de um ano, a eficácia na redução da HbA1c e a incidência de eventos hipoglicêmicos confirmados (< 56 mg/dL) foram semelhantes entre os grupos. Porém a incidência de hipoglicemias noturnas confirmadas foi 25% menor com degludeca em comparação com a glargina U100 (4,41 vs. 5,86 episódios por paciente-ano de exposição; p = 0,021).²⁰ Cabe ressaltar que esse estudo excluiu pessoas com

hipoglicemia grave recorrente ou com hipoglicemia assintomática. ²⁰

- Pessoas com DM1 de alto risco para hipoglicemias foram incluídas no estudo SWITCH 1,²¹ que comparou a insulina degludeca com glargina U100 quanto à incidência de hipoglicemia geral, noturna e/ou grave. A degludeca promoveu 11% de redução nas hipoglicemias sintomáticas ($p < 0,001$), 36% de redução nas hipoglicemias noturnas ($p < 0,001$) e 35% de redução nos episódios de hipoglicemia grave ($p = 0,007$), em comparação com a insulina glargina U100.²¹
- Dadas as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos análogos ultralongs, admite-se a possibilidade de alguma flexibilidade no horário de aplicação dessas insulinas frente a um evento inesperado, sem prejuízo no controle glicêmico e garantindo maior conveniência. Embora isso não tenha sido efetivamente testado para a insulina glargina U300 em população com DM1, a insulina degludeca foi testada no estudo BEGIN Flex T1.²² Nesse ensaio clínico aberto, *treat-to-target*, com duração de 26 semanas, a degludeca administrada em um regime flexível forçado (intervalo mínimo de 8 horas e máximo de 40 horas entre as doses) mostrou-se segura e não inferior ao uso da insulina degludeca ou glargina U100 administradas em horários fixos.²²

R6. Para a maioria dos indivíduos com DM1, É RECOMENDADO o uso de análogos de insulina de ação rápida ou ultrarrápida no esquema basal-bolus para reduzir o risco de hipoglicemia.

Classe I

Nível A

Sumário de evidências:

- A insulina bolus ou insulina prandial é um componente indispensável da terapia basal-bolus. Atualmente, estão disponíveis a insulina subcutânea humana de curta ação (regular), os análogos de insulina de ação rápida (lispro, asparte e glulisina), e as insulina análoga de ação ultrarrápida (asparte ultrarrápida e a insulina inalável tecnosfera).

- Metanálise recente, realizada pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), incluiu 18 ensaios clínicos randomizados comparando as insulinas análogas de ação rápida com a insulina regular em pessoas com DM1. Evidenciou-se redução de 32% nos episódios de hipoglicemia grave [RR 0,68 (IC 95% 0,60 a 0,77)] e de 45% nos episódios de hipoglicemia noturna [RR 0,55 (IC 95% 0,40 a 0,76)] em favor das insulinas análogas de ação rápida. Ressalta-se a grande heterogeneidade dos estudos incluídos na metanálise e o fato de que, em muitos deles, os episódios de hipoglicemia foram computados como eventos adversos e não como desfechos primários.³⁶
- Em outra revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados com o mesmo objetivo, as medianas das incidências de hipoglicemia grave na população com DM1 foram de 21,8 episódios e de 46,1 episódios por 100 pessoas-ano para os análogos rápidos e para a insulina humana regular, respectivamente.²³
- Em crianças pequenas, a aplicação da insulina lispro antes do jantar vs. insulina humana regular reduziu o risco de hipoglicemia noturna, sem comprometer a HbA1c, em um estudo aberto tipo *crossover*.²⁴

R7. É RECOMENDADO que a insulina prandial seja administrada antes de cada refeição por ser superior à injeção após o início da refeição para o melhor controle da glicemia pós-prandial.

Classe I

Nível B

Sumário de evidências:

- A aplicação de insulina análoga de ação rápida 15 min a 20 min antes das refeições demonstrou diminuir as excursões glicêmicas pós-prandiais em comparação com a aplicação no momento da refeição ou até 20 min depois.^{4,25} Em crianças pequenas, quando houver dúvida na ingestão total dos carboidratos programados, a aplicação dos análogos de insulina de ação rápida pode ser realizada após as refeições, mostrando-se tão eficaz quanto a insulina regular aplicada antes das refeições.²⁶

- A comparação direta entre os análogos de ação rápida não evidenciou diferenças no controle efetivo das excursões glicêmicas pós-prandiais promovido por esses agentes. Além disso, na vigência de hiperglicemia, recomenda-se que os análogos de insulina rápida sejam aplicados sempre com antecedência em relação à refeição.

R8. Quando houver incerteza em relação à ingestão alimentar e necessidade de flexibilização de horário, as insulinas ultrarrápidas **PODEM SER CONSIDERADAS** para aplicação após a refeição, por oferecerem vantagens em relação aos análogos de ação rápida.

Classe IIb

Nível B

Sumário de evidências:

- O análogo asparte ultrarrápida mostrou superioridade no controle da glicemia pós-prandial quando aplicado antes da refeição e não-inferioridade quando aplicado em até 20 min após o início das refeições, em comparação com o análogo de ação rápida aplicado antes da refeição.²⁷ O comportamento farmacocinético da insulina asparte ultrarrápida em pessoas com DM1 usuárias de sistema de infusão subcutânea contínua de insulina (SICI ou bomba de insulina) foi ainda mais pronunciado. Evidenciou-se um pico de ação 25 min mais cedo do que o da insulina asparte de ação rápida e houve redução da glicemia pós-prandial aos 30 min, 1 hora e 2 horas após o teste de refeição.²⁸
- Quando administrada junto às refeições, a insulina tecnosfera, de ação ultrarrápida e oralmente inalável, aumentou em duas horas por dia o tempo no alvo em comparação com a insulina asparte de ação rápida. A redução significativa da glicemia ocorreu a partir de 60 min após a administração. Houve diminuição do tempo de hipoglicemia em 9 minutos por dia, o que se deve à farmacocinética da insulina inalável tecnosfera, que atinge concentração máxima mais cedo em comparação com a insulina asparte de ação rápida (12 min a 15 min vs. 45 min a 60 min, respectivamente), além de menor duração de efeito. Observou-se também menor ganho de peso no grupo que usou a insulina

inalável tecnosfera. Ressalta-se, porém, que um terço dos pacientes apresentou tosse como efeito adverso, que desapareceu com a suspensão da insulina inalável tecnosfera.²⁹⁻³⁰

- Ambas as insulinas ultrarrápidas podem ser utilizadas imediatamente antes das refeições. A asparte ultrarrápida pode ser usada por crianças a partir de um ano de idade, enquanto a insulina inalável tecnosfera, somente para adultos a partir de 18 anos.

R9. É RECOMENDADO o sistema de infusão subcutânea contínua de insulina como opção terapêutica efetiva para a obtenção de controle glicêmico adequado, quando este não for possível de ser obtido com a terapia de múltiplas aplicações de insulina.

Classe I

Nível B

Sumário de evidências:

- O SICI é considerado padrão-ouro no tratamento intensivo, mas necessita de acompanhamento de equipe capacitada.³¹
- Quando se compara o SICI com MDI, a forma de monitorização da glicose associada ao tratamento parece influenciar os resultados. Em um estudo de vida real, noventa e quatro adultos com DM1 foram acompanhados por três anos, divididos em quatro grupos: dois com SICI e dois com MDI, sendo que, para cada modalidade, havia um grupo com monitorização contínua de glicose (CGM) e outro com glicemia capilar. Concluiu-se que o regime MDI + CGM teve resultados semelhantes à SICI + CGM, com melhor relação de custo-benefício, e que o uso de CGM foi superior à glicemia capilar em reduzir hipoglicemia e HbA1c. Vale ressaltar que o SICI utilizado no estudo não foi o de *closed-loop* híbrido.³²
- Em uma população especial (a das crianças pequenas) o SICI pode ser a única opção, já que a necessidade diária de insulina é muito baixa e doses inferiores a 0,5 U são

necessárias, o que é inviável na terapia com MDI. Por esta razão, a SBD, ADA e ISPAD recomendam o tratamento com SICI como a principal forma terapêutica para crianças pequenas.

R10. A reavaliação periódica das doses de insulina É RECOMENDADA para evitar a inércia clínica no tratamento.

Classe I

Nível C

Sumário de evidências:

- A dose total diária de insulina (DTD) irá depender do tempo de diagnóstico, idade, peso e estadiamento da puberdade. De modo geral, as crianças pequenas necessitam de doses menores de insulina por kg, comparadas a adultos e crianças maiores, enquanto adolescentes utilizam doses maiores que os demais grupos etários. Habitualmente, os lactentes necessitam de 0,3 U/kg/dia a 0,5 U/kg/dia; pré-púberes e adultos, de 0,7 U/kg/dia a 1,0 U/kg/dia; púberes, de 1,0 U/kg/dia a 2,0 U/kg/dia. Vale ressaltar que, no período de “lua-de-mel”, a DTD necessária é menor que 0,5 U/kg/dia. Em dias de doença, ao contrário, a necessidade de insulina aumenta.
- A necessidade de insulina basal costuma corresponder a 30% a 50% da DTD e o restante é reservado para insulina bolus, dividida antes das refeições. Nos lactentes, deve-se ter o cuidado de manter a dose de insulina basal em torno de 30% da DTD, em razão da grande irregularidade no ritmo de alimentação e gasto energético. Em adolescentes, a necessidade de basal pode ser de 50% a 55%. A distribuição das doses de bolus sofre grande variação individual. Essas doses deverão ser ajustadas de acordo com a glicemia pré-refeição, os alimentos que serão ingeridos, a atividade física e situações relacionadas a eventos de saúde.³³
- O ajuste da dose da insulina basal é realizado de acordo com a glicemia em jejum, e os ajustes das doses da insulina bolus, de acordo com as glicemias pré-prandial duas a três horas pós-refeição, considerando o fator de sensibilidade (FS) e a taxa de carboidrato do

momento. O FS representa o quanto 1 U de insulina prandial reduz a glicemia, e é sugerido pelo resultado da divisão de 2.000 pela DTD. Pode-se utilizar a divisão de 2.100 pela DTD em bebês e de 1.800 pela DTD em adultos.

- A taxa de carboidrato é obtida pela divisão de 400 pela DTI, e corresponde à quantidade de carboidrato que pode ser consumida de forma que a glicemia não seja alterada após a administração de 1 U de insulina.³⁴⁻³⁵

Tabela de Recomendações:

RECOMENDAÇÕES	CLASSE	NÍVEL
R1. Em pacientes com DM1 É RECOMENDADO iniciar o tratamento com insulina imediatamente após o diagnóstico clínico, para prevenir a descompensação metabólica e a cetoacidose diabética.	I	C
R2. É RECOMENDADO utilizar esquemas de insulinoterapia que mimetizem a secreção de insulina, com o objetivo de atingir metas de controle glicêmico estabelecidas para a faixa etária.	I	C
R3. É RECOMENDADO que, em indivíduos com DM1, seja utilizado o tratamento intensivo com insulina basal e prandial, com múltiplas aplicações ou infusão subcutânea contínua de insulina.	I	B
R4. Os análogos de insulina de ação longa DEVEM SER CONSIDERADOS para insulinização basal, por apresentarem menor variabilidade glicêmica e menor incidência de hipoglicemia noturna, em comparação com a insulina NPH.	IIa	B
R5. Os análogos de ação ultralonga PODEM SER CONSIDERADOS para insulinização basal de pessoas com risco aumentado para hipoglicemia, por estarem associados à menor incidência de hipoglicemia e à maior flexibilidade.	I	A
R6. Para a maioria dos indivíduos com DM1, É RECOMENDADO o uso de análogos de insulina de ação rápida ou ultrarrápida no esquema basal-bolus para reduzir o risco de hipoglicemia.	I	A

R7. É RECOMENDADA que a insulina prandial seja administrada antes de cada refeição por ser, assim, superior à injeção após o início da refeição no controle da glicemia pós-prandial.

R8. Quando houver incerteza em relação à ingestão alimentar e necessidade de flexibilização de horário, as insulinas ultrarrápidas PODEM SER CONSIDERADAS para aplicação após a refeição, por oferecerem vantagens em relação aos análogos de ação rápida.

R9. É RECOMENDADO o sistema de infusão subcutânea contínua de insulina como opção terapêutica efetiva para a obtenção de controle glicêmico adequado, quando este não for possível ser obtido com a terapia de múltiplas aplicações de insulina.

R10. A reavaliação periódica das doses de insulina É RECOMENDADA para evitar a inércia clínica do tratamento.

I	B
IIb	B
I	B
I	C

Referências

1. Beigelman PM. Severe diabetic ketoacidosis (diabetic “coma”). 482 episodes in 257 patients; experience of three years. *Diabetes*. 1971 Jul;20(7):490-500.
2. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:115-35.
3. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S98-S110.
4. Cobry E, McFann K, Messer L, Gage V, VanderWel B, Horton L, et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010 Mar;12(3):173-7.
5. Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, Mosenzon O, Rose L, Liang B, et al. Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Oct 10;20(12):2885-93.

6. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977-86.
7. Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 10;342(6):381-9.
8. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund J-YC, et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes*. 2006 Dec;55(12):3556-65.
9. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, 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 Dec 22;353(25):2643-53.
10. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population. *Diabetes Care*. 2016 Aug;39(8):1378-83
11. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R, et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Oct;19(8):571-9.
12. Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004 Jun;53(6):1614-20.
13. Porcellati F, Rossetti P, Ricci NB, Pampanelli S, Torlone E, Campos SH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the long-acting insulin analog glargine after 1 week of use compared with its first administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1261-3.
14. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittnig W, et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1107-12.
15. Hershon KS, Blevins TC, Mayo CA, Roskamp R. Once-daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2004

- Feb;10(1):10-7.
16. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2005 Jan;7(1):73-82.
 17. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K; Pediatric Study Group of Insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Apr;15(4):369-76.
 18. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med.* 2007 Jun;24(6):635-42.
 19. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojas M, Espinasse M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care.* 2015 Dec;38(12):2217-25.
 20. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-long acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN basal-bolus type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet.* 2012 Apr 21;379(9825):1489-97.
 21. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017 Jul 4;318(1):33-44.
 22. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):1154-62.
 23. 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 Apr 19;(2):CD003287.
 24. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, Edge JA, Ong KL, Watts AP, et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes

- mellitus. *Diabet Med.* 2003 Aug;20(8):656-60.
25. Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet Med.* 2018;35(3):306-16.
 26. Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Aug;26(8):2359-64.
 27. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care.* 2017 Mar 29;40(7):943-50.
 28. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe H-P, Renard E, DeVries JH, et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes Metab.* 2018 Dec 9;
 29. Bode BW, McGill JB, Lorber DL, Gross JL, Chang PC, Bregman DB, et al. Inhaled technosphere insulin compared with injected prandial insulin in type 1 diabetes: a randomized 24-week trial. *Diabetes Care.* 2015 Dec;38(12):2266-73.
 30. Akturk HK, Snell-Bergeon JK, Rewers A, Klaff LJ, Bode BW, Peters AL, et al. Improved postprandial glucose with inhaled technosphere insulin compared with insulin aspart in patients with type 1 diabetes on multiple daily injections: the STAT Study. *Diabetes Technol Ther.* 2018 Sep 15;20(10):639-47.
 31. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012 Apr 26;366(17):1616-24.
 32. Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, Hásková A, Flekač M, Matoulek M, et al. Glycemic outcomes in adults with T1D are impacted more by continuous glucose monitoring than by insulin delivery method: 3 years of follow-up from the COMISAIR Study. *Diabetes Care.* 2020;43(1):37-43.
 33. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Feb;2(2):133-40.
 34. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the

- international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019 Jun 8;42(8):1593-603.
35. Hanas R, Adolfsson P. Bolus calculator settings in well-controlled prepubertal children using insulin pumps are characterized by low insulin to carbohydrate ratios and short duration of insulin action time. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(2):247-52.
36. Relatório de recomendação n.º 245. CONITEC - fevereiro de 2017.
Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Insulinas_DiabetesTipo1_final.pdf.
-

Cite este artigo

Silva Júnior WS, Gabbay M, Lamounier R, Bertoluci M. Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: [10.29327/557753.2022-5](https://doi.org/10.29327/557753.2022-5), ISBN: 978-65-5941-622-6.