

Posicionamento Oficial SBD

nº 01/2020

**CONDUTA TERAPÊUTICA NO DIABETES
TIPO 1: ALGORITMO SBD 2020**

SBD
SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
DIABETES



Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 1:
Algoritmo SBD 2020

COORDENAÇÃO MÉDICA:

Dra. Monica A. L. Gabbay – CRM-SP: 51.628

Professora Afiliada da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
Pós-doutorado em Endocrinologia pela Unifesp
Coordenadora do Ambulatório de Tecnologia em Diabetes do Centro de Diabetes da Unifesp
Coordenadora do Departamento de DM1 da Sociedade Brasileira de Diabetes

EDITORES MÉDICOS:

Dra. Denise Reis Franco – CRM-SP: 54.481

Diretora Médica do Centro de Pesquisas Clínicas (CPCLIN). Diretora da Associação de Diabetes Brasil (ADJ).
Coordenadora do Departamento de Diabetes Tipo 1 da Sociedade Brasileira de Diabetes

Dr. Edson Perrotti – CRM-AL: 3.874

Mestre em Endocrinologia pela Universidade Federal de Alagoas
Diretor Médico do Centro de Doenças Crônicas – Diabetes, Obesidade e Hipertensão (CEDOHC)

Dra. Luciana Roesch Schreiner – CRM-RS: 21.087

Professora Adjunta da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)
Coordenadora do Ambulatório de Diabetes Tipo 1 do Hospital São Lucas da PUCRS

Dr. Luis Eduardo Calliari – CRM-SP: 57.147

Professor-Assistente da Unidade de Endocrinologia Pediátrica da Santa Casa de São Paulo

Dra. Marcia Puñales – CRM-RS: 21.400

Endocrinologista Pediátrica e Preceptora do Instituto da Criança com Diabetes e Hospital Criança
Conceição - Grupo Hospitalar Conceição
Doutora em Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Dra. Melanie Rodacki – CRM- RJ: 5266144-9

Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Dra. Monike Lourenço Dias – CRM-GO: 9.414

Doutora em Ciências (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (UFG)

Dra. Patricia Dualibi – CRM-SP: 86.022

Endocrinologista Coordenadora do Ambulatório de Gestante com Diabetes do Centro de Diabetes da
Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Dr. Rafael Machado Mantovani - CRM-MG: 38.221
Endocrinologista Pediátrico do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Chefe da Residência em Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG

Dr. Raphael Del Roio Liberatore Junior – CRM-SP: 56.940
Endocrinologista Pediátrico – Livre-Docente em Pediatria
Professor-Associado ao Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP)
Responsável pelo Ambulatório de Diabetes de Crianças e Adolescentes

Dra. Susana Viegas Chen – CRM-RJ: 5380531-9
Endocrinologia Pediátrica pela Santa Casa de São Paulo

Dr. Wellington Santana da Silva Júnior – CRM-MA: 5.188
Doutor em Ciências pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Professor Adjunto da Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

COORDENAÇÃO EDITORIAL:

Dr. Augusto Pimazoni Netto – CRM-SP: 11.970
Doutor em Ciências (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)
Coordenador do Grupo de Educação e Controle do Diabetes do
Hospital do Rim da Unifesp

Sumário

- 6 -

PREFÁCIO

- 7 -

CONDUTA TERAPÊUTICA NO DIABETES TIPO 1: ALGORITMO SBD 2020

- 7 -

TIPOS DE INSULINA

- 8 -

INSULINAS HUMANAS

- 9 -

ANÁLOGOS DE INSULINA

- 9 -

ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO RÁPIDA

- 10 -

ANÁLOGO DE INSULINA DE AÇÃO ULTRARRÁPIDA

- 11 -

ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO LONGA

- 11 -

ANÁLOGOS DE AÇÃO ULTRALONGA

- 12 -

INSULINA INALÁVEL

- 12 -

PRÉ-MISTURAS DE INSULINA

- 17 -

CÁLCULO DO BOLUS DE ALIMENTAÇÃO

- 18 -

CÁLCULO DO BOLUS PARA CORREÇÃO

- 18 -

CÁLCULO DO BOLUS TOTAL

- 19 -

COMO CALCULAR O BOLUS TOTAL

- 20 -

ASPECTOS PRÁTICOS DA TERAPIA COM INSULINA

- 22 -

HIPOGLICEMIA

- 22 -

SITUAÇÕES ESPECIAIS

- 22 -

EXERCÍCIOS

- 23 -

GESTAÇÃO

- 25 -

CRIANÇAS PEQUENAS

- 26 -

DIAS DE DOENÇA

- 26 -

COMO PROCEDER EM DIAS DE DOENÇA

- 27 -

MONITORIZAÇÃO GLICÊMICA

- 29 -

REFERÊNCIAS

PREFÁCIO

O tratamento do paciente com diabetes tipo 1 é um desafio constante na busca de mimetizar a secreção fisiológica de insulina pelo pâncreas.

Nestes quase 100 anos da descoberta da insulina, houve muito progresso, que a tornou mais “fisiológica”, com menor risco de hipoglicemia e garantindo mais flexibilidade na vida do paciente.

A Sociedade Brasileira de Diabetes, por meio do seu Departamento de DM1, vem com este projeto contribuir para que possamos escolher a insulina mais adequada a cada perfil de paciente, levando em consideração suas características clínicas, econômicas e sociais.

Dra. Monica A. L. Gabbay

Coordenação Médica

CONDUTA TERAPÊUTICA NO DIABETES TIPO 1: ALGORITMO SBD 2020

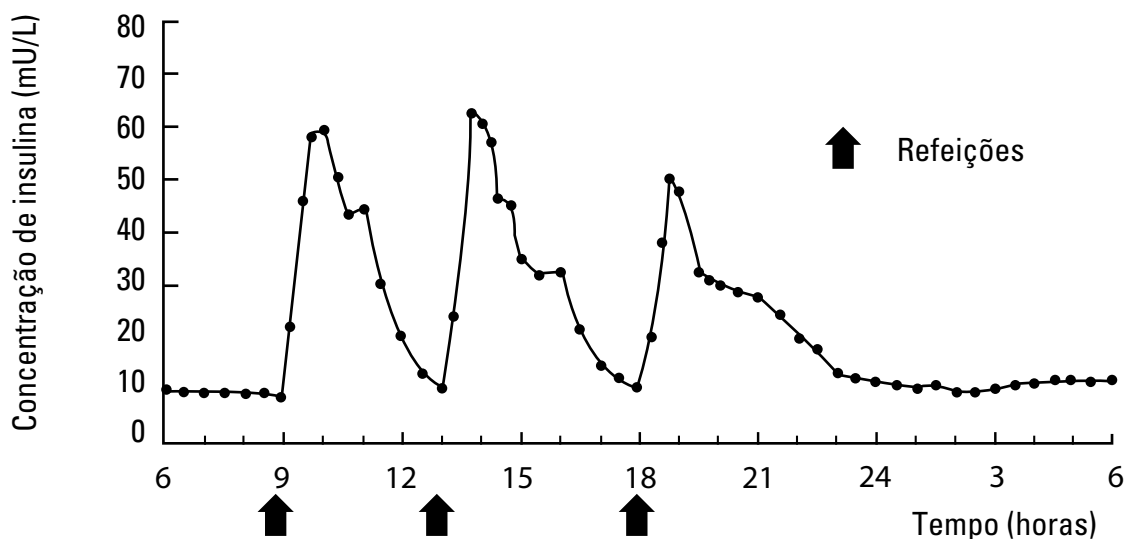
O *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada por destruição das células betapancreáticas e deficiência completa de insulina, sendo o tratamento, portanto, baseado fundamentalmente na reposição desse hormônio. Atualmente, sabe-se que a insulinoterapia deve mimetizar a secreção fisiológica de insulina que ocorre nos indivíduos saudáveis.

FISIOLOGIA

Em jejum, com glicemia entre 80 e 90 mg/dL, a liberação de insulina pelo pâncreas ocorre em taxa basal próxima a 25 ng/kg/min. Se os níveis de glicose no sangue aumentarem em duas ou três vezes o normal, a liberação de insulina pelo pâncreas terá um aumento acentuado, podendo chegar a taxas de aproximadamente 250 ng/kg/min, ou seja, a concentração plasmática de insulina aumenta quase 10 vezes dentro de 3 a 5 minutos após a elevação aguda do nível de glicose. A estimulação submáxima ocorre com a glicemia acima de 140 mg/dL.

A estabilidade dos níveis glicêmicos em torno de 90 mg/dL é alcançada por meio do equilíbrio entre a absorção intestinal de glicose, sua entrada no fígado e a captação nos tecidos periféricos, como músculo e tecido adiposo. Em jejum, a insulina é secretada em baixas quantidades (o correspondente basal no tratamento insulínico). Níveis aumentados e estimulados de insulina (o correspondente ao basal no tratamento insulínico) ocorrem nas refeições e em situações diversas que ocasionem elevação da glicemia. (Figura 1)

Figura 1. Perfil normal de secreção de insulina



Adaptada de: Phillips P. *Insulins in 2002. Aust Prescr. 2002;25(2):29-31.*

TIPOS DE INSULINA

Para desenvolver um esquema de insulinoterapia, há a necessidade de se conhecer as insulinas disponíveis para uso. A seguir, descrevemos as insulinas existentes atualmente e suas principais características.

INSULINAS HUMANAS

INSULINA REGULAR

Insulina humana regular (R) deve ser usada para correções de hiperglicemias ou como insulina pré-prandial, com aplicação 30 a 45 minutos antes da refeição, para que o pico de ação coincida com a absorção do alimento. Apresenta um pico de ação (entre 1 e 2 h), com grande variação intra- e interindividual. Seu aspecto é límpido e não exige mistura (agitação manual) prévia à sua aplicação, para homogeneização e estabilização.

Vantagens

- Pode ser misturada à insulina NPH.
- Baixo custo, sendo distribuída gratuitamente por todo o Brasil.
- Está em uso desde 1921, embora atualmente bem mais purificada, já tendo sido testada em todas as idades e gestantes.
- Principal insulina para uso no tratamento de cetoacidose diabética.

Desvantagens

- Pelo seu perfil de ação, necessidade de aplicar muito tempo antes da refeição e o maior risco de hipoglicemia tardia.

INSULINA DE AÇÃO INTERMEDIÁRIA (NPH – *Neutral Protamine Hagedorn*[®])

A insulina NPH é obtida pela adição de protamina à insulina regular humana, o que retarda a absorção da insulina após sua aplicação no subcutâneo. É utilizada como insulina de ação basal, devendo ser aplicada 2 a 4 vezes ao dia, com duração da sua ação menor que 24 h (10 a 18h). Apresenta um pico de ação (entre 4 e 10 h) com bastante variação intra- e interindividual, responsável pela maior parte de suas desvantagens.

Seu aspecto é turvo, exige mistura (agitação manual) prévia à sua aplicação, para homogeneização e estabilização. Estudos comparativos e metanálises comparando NPH a outras insulinas basais não são consistentes quanto às diferenças em valores de HbA1c, em parte devido a alguns estudos serem do tipo *treat-to-target*, mas demonstram maior frequência de episódios de hipoglicemias noturnas e/ou graves e maior ganho de peso com insulina NPH.²

Vantagens

- Única insulina basal que pode ser misturada à insulina regular ou a análogos de ação rápida, na mesma seringa, quando os horários de ambas as aplicações coincidem. Essa estratégia pode melhorar a adesão na fase inicial do tratamento ou em pacientes resistentes às múltiplas injeções diárias de insulina (MDI). Para se efetuar a mistura na mesma seringa, é fundamental que a insulina regular seja colocada na seringa antes da insulina NPH.
- Baixo custo, sendo distribuída gratuitamente por todo o Brasil.
- Está em uso há mais de 30 anos, já tendo sido testada em todas as idades e gestantes.

Desvantagens

- Pico e tempo de ação: o pico de ação leva a horários mais rígidos das refeições e redução do tempo em jejum, além de hipoglicemias noturnas.
- Homogeneização: deve ser próxima de 10 segundos para os frascos e de 60 segundos para os refis de caneta, **(Figura 2)** ou serão ainda maiores a variabilidade e previsibilidade de tempo de início, pico e duração de ação.
- Necessidade de múltiplas aplicações diárias.

Figura 2. Frascos e refis (esquerda) contendo insulinas NPH de diferentes laboratórios, homogeneizadas após pelo menos 30 ciclos de agitação manual. Os mesmos recipientes (direita) após 12 h na posição vertical



Adaptada de: Lucidi P, et al. *Diabetes Metab.* 2018;44(4):368-72.³

ANÁLOGOS DE INSULINA

ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO RÁPIDA

Análogos de insulina de ação rápida (AAR) são insulinas humanas modificadas em suas moléculas para permitir a transformação dos hexâmeros em monômeros de maneira mais rápida, simulando assim ação mais fisiológica dessas insulinas, com maior cobertura das variações da glicemia no período pós-prandial imediato e menor risco de hipoglicemia tardia. Esses benefícios são observados por sua menor variabilidade na absorção, uma vez que os AAR são absorvidos mais rapidamente quando comparados à insulina regular humana, atingindo as concentrações séricas necessárias e causando pico mais precocemente e, assim, diminuem as excursões pós-prandiais de maneira mais efetiva. Além disso, como têm tempo de ação mais curto, reduzem o risco de hipoglicemias tardias provocado, muitas vezes, pela soma de ação das diferentes insulinas.

Embora o controle glicêmico a longo prazo possa ou não ser modificado de forma efetiva quando comparado à insulina regular, o uso de AAR de maneira adequada permite maior flexibilidade no tratamento e melhor ajuste no momento da aplicação, devendo ser aplicado 15 minutos antes ou mesmo durante ou após a refeição, em algumas situações como crianças pequenas, com padrão alimentar imprevisível.

Atualmente, existem três AAR no mercado brasileiro: as insulinas lispro (Humalog®), asparte (Novorapid®) e glulisina (Apidra®). Todas elas apresentam pelo menos uma modificação em suas cadeias de aminoácidos, provocando pequenas diferenças nos tempos de ação de cada uma. A escolha depende das características, principalmente das refeições de cada paciente, permitindo individualização de cada tratamento. Têm início de ação em torno de 10-15 minutos, com pico entre 1 a 2 h e duração variando entre 4 e 5 h no máximo, devendo ser utilizadas no período pré-prandial em todas as refeições, incluindo lanches.

Os AAR têm indicação de uso em pacientes em esquema basal-*bolus* antes das refeições e também em doses de correção caso ocorra hiperglicemia ao longo das 24 h do dia, podendo ser utilizados por via subcutânea, em múltiplas doses diárias, conforme necessidade e contagem de carboidratos, ou em sistemas de infusão contínua de insulina subcutânea (SICI).

Vantagens

- Início rápido e curta duração de ação.
- Pico precoce, simulando a secreção de insulina pela célula beta.
- Ação mais fisiológica, em relação a insulina regular.
- Redução dos episódios de hipoglicemia, em relação a insulina regular.

Desvantagens

- Custo mais alto que a insulina regular.

ANÁLOGO DE INSULINA DE AÇÃO ULTRARRÁPIDA

Atualmente, uma nova formulação da insulina asparte, de ação ainda mais rápida (FIASP®, em inglês, *fast-acting insulin aspart* ou *faster-aspart*), foi lançada e já está disponível no Brasil. Nela, a adição de nicotinamida e arginina permite uma absorção inicial ainda mais precoce da insulina, representando uma ação mais semelhante à da secreção fisiológica das células betapancreáticas. A concentração sérica é duas vezes mais precoce comparada à asparte e o efeito na redução da glicose pós-prandial é mais potente e mais precoce.

Em estudos, tanto a asparte quanto a *fast-acting aspart* demonstraram redução similar da HbA1c, no número de hipoglicemias graves, e apresentaram perfil de segurança similar. Porém, a *fast-acting aspart* evidenciou um incremento significativamente menor da glicemia pós-prandial e que se manteve estável por 52 semanas (período do estudo).⁴

Por ter um início de ação mais precoce, sua administração pode ser realizada de 0 a 2 minutos antes até imediatamente após a refeição, não havendo necessidade de esperar para realizar a refeição. Dessa forma, há mais flexibilidade para aplicação. Está indicada para pacientes a partir de 1 ano de idade.

Vantagens

- Início mais rápido que a asparte e curta duração de ação.
- Exposição maior nos primeiros 30 minutos, mais fisiológico para corrigir hiperglicemia pós-prandial.

Desvantagens

- Poucos estudos disponíveis e pouco tempo de uso no mercado.

ANÁLOGOS DE INSULINA DE AÇÃO LONGA

As técnicas de DNA recombinante propiciaram o desenvolvimento de análogos sintéticos de insulina com maior polimerização no subcutâneo, lentificando sua absorção e diminuindo os picos de absorção. Os primeiros análogos sintéticos de ação basal foram as insulinas glargina U100 e detemir, chamadas de análogos de “ação longa”, “ação lenta” ou “ação prolongada”.

Os análogos de ação longa (AAL) têm ação mais prolongada e previsível que a NPH, promovendo menor frequência global de hipoglicemias, menor ganho ponderal, menor variabilidade intra- e interindividual e melhor previsibilidade de ação em relação à insulina NPH. Estudos comparativos e metanálises não são consistentes em demonstrar melhora da HbA1c com a utilização dos AAL em relação à NPH, mas com a utilização dos sistemas de monitoração contínua da glicose (CGM), que fornecem um parâmetro mais preciso para avaliação do controle glicêmico, demonstraram-se menor risco de hipoglicemias e menor variabilidade glicêmica com esses análogos de insulina.² Em parte, a ausência de diferença de HbA1c se deve ao fato de os estudos serem *treat-to-target*.

O análogo de insulina glargina U100 (Lantus®, Basaglar®) tem a duração de 20 a 24 h. O horário de aplicação deve ser individualizado e respeitado todos os dias, sendo menores os índices de hipoglicemia noturna com a aplicação matinal. A aplicação sugerida é em dose única, entretanto em 15% a 30% dos pacientes pode haver a necessidade de fracionamento em duas doses quando houver hiperglicemia inexplicada próxima ao horário de sua aplicação. Seu uso está liberado a partir dos 2 anos, e é medicação Classe C de segurança na gestação.

O análogo de insulina detemir (Levemir®) apresenta ligação à albumina sérica, tem duração aproximada de 12 a 20 h, devendo ser administrado preferentemente em horários fixos. Entretanto, em bebês e crianças pode ser ministrado em aplicação única, sendo liberado a partir de 1 ano de idade e além de ser considerado classe A para gestantes.

Os AAL dispensam homogeneização pré-aplicação e não permitem a pré-mistura com insulinas R e UR, com risco de alteração da farmacocinética das insulinas (principalmente das prandiais).

ANÁLOGOS DE AÇÃO ULTRALONGA

Os análogos de insulina de ação ultralonga, degludeca (Tresiba®) e a glargina U300 (Toujeo®), representam a evolução da insulinização basal. Esses agentes apresentam maior estabilidade farmacocinética, em virtude de uma absorção mais lenta a partir do depósito subcutâneo. Essa menor taxa de absorção é determinada por mecanismos distintos: formação de multi-hexâmeros com a degludeca e menor área de superfície do precipitado com a glargina U300. Consequentemente, esses produtos apresentam perfil de ação mais estável e prolongado, possibilitando maior comodidade posológica e segurança.

A degludeca e a glargina U300 são de aplicação única diária e exclusivamente para uso subcutâneo. Além disso, não podem ser misturadas a outras insulinas ou análogos. Quando comparados à glargina U100, ambos os análogos de ação ultralonga promovem menor incidência de hipoglicemias em um perfil variado de pacientes, incluindo menor incidência de hipoglicemias noturnas e/ou graves em pacientes com DM1 de alto risco para eventos hipoglicêmicos.^{5,6}

Há particularidades desses produtos que também oferecem vantagens para o uso clínico. A insulina degludeca permite uma maior flexibilidade no horário de aplicação sem prejuízo do controle glicêmico. Se um paciente se esquecer de aplicar a degludeca, por exemplo, ele poderá injetá-la quando se recordar, desde que a próxima dose não esteja a menos de 8 h. No caso da glargina U300 há um menor volume de aplicação por se tratar de formulação concentrada, a glargina U300 acarreta um menor volume de aplicação. Essa é uma característica particularmente útil para aliviar o desconforto das aplicações em pacientes com necessidade de doses muito elevadas de insulina.⁷

INSULINA INALÁVEL

Apesar dos progressos alcançados com as insulinas análogas de ação rápida, quando comparadas à insulina humana, muitos pacientes com DM1 ainda têm dificuldade em alcançar o controle desejado da glicose pós-prandial, e mesmo com os avanços na rapidez de absorção dos AAR no subcutâneo, esse tempo ainda não consegue impedir perfeitamente alguma elevação imediata da glicemia, com eventual hipoglicemia pós-prandial tardia.

A insulina inalável Afrezza[®] foi recentemente aprovada pela Anvisa, como insulina para uso prandial, em pacientes maiores de 18 anos com DM1 e DM2. A insulina inalável – insulina tecnosfera (IT) –, que consiste na insulina humana recombinante em pó seco adsorvida em um excipiente inerte de partículas de fumaril-dicetopiperazina (FDKP), possui um diâmetro aerodinâmico de 2-2,5 µm, adequado para deposição em pulmões, permitindo a rápida absorção na circulação sistêmica através da parede alveolar. A rápida absorção se deve à combinação da larga área de superfície para absorção e a fina barreira alveolar entre o ar e o sangue. Aproximadamente 20% do FDKP é depositado na garganta e engolido depois da inalação e eliminado pelas fezes.

O início da ação da IT começa depois de 12 min, atinge o pico de ação em 35-55 min e declina entre 90-270 min (dose-dependente). Dessa forma, a insulina inalável pode ser aplicada no momento da alimentação ou em até 20 min após. O inalador é parte essencial do sistema de aplicação da medicação, é pequeno, de plástico, deve ser trocado a cada 15 dias e não necessita limpeza durante o uso.

Nos estudos clínicos de pacientes com DM1, a IT demonstrou menor incidência de hipoglicemia, menor ganho de peso, redução de HbA1c semelhante à comparada a insulina análoga rápida asparte, mas com maior incidência de tosse.⁸

INSULINAS PRÉ-MISTURAS

INSULINAS BIFÁSICAS OU PRÉ-MISTURAS

Insulinas bifásicas são preparações com misturas de insulinas de ação prandial com insulinas de ação intermediária em porcentagens específicas e fixas. No Brasil, são comercializadas:

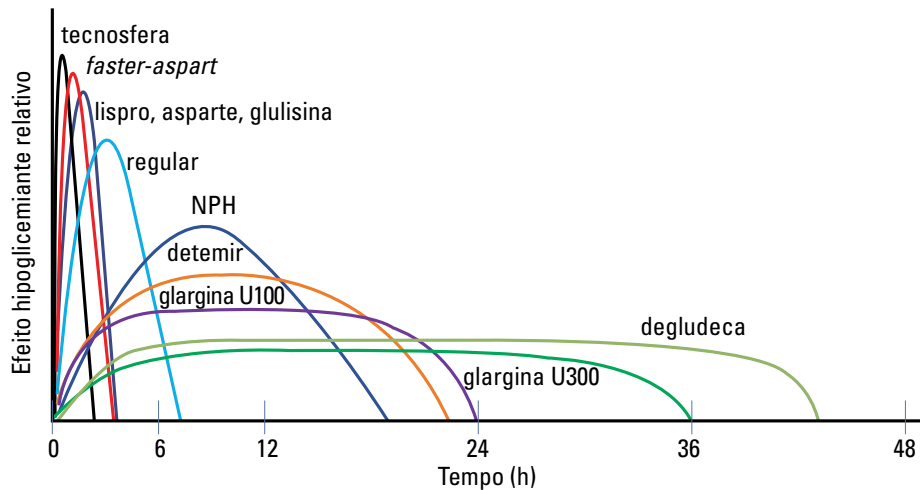
- NPH + Regular – 70/30 – Humulin 70/30[®]
- Asparte protaminada + asparte – NovoMix 30[®]
- NPL (lispro protaminada) + lispro – Humalog Mix 25[®] (75/25) e Humalog Mix 50[®] (50/50)

São pouco utilizadas em pacientes com DM1, pela impossibilidade de ajuste mais preciso do *bolus* prandial. Entretanto, podem ser úteis em pacientes com restrições visuais, motoras ou cognitivas limitantes para a mistura manual de insulinas, ou em pacientes resistentes ao esquema basal-*bolus*, quando o número menor de aplicações poderia possibilitar maior adesão ao tratamento. Como são protaminadas, têm as mesmas desvantagens da insulina NPH, acrescidas da impossibilidade de ajuste preciso do *bolus* alimentar e de apresentar dois picos de ação. Além disso, a proporção 70/30 não atende a distribuição basal-*bolus* preconizada para DM1.

Tabela 1. Representação gráfica dos tempos de ação das insulinas humanas e análogos de insulina⁹⁻¹¹

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS DAS INSULINAS E ANÁLOGOS			
INSULINA	INÍCIO DE AÇÃO	PICO DE AÇÃO	DURAÇÃO DO EFEITO TERAPÊUTICO
Insulina de Ação Intermediária			
NPH	2-4 h	4-10 h	10-18 h
Insulina de Ação Rápida			
Regular	0,5-1 h	2-3 h	5-8 h
Análogos de Ação Rápida			
Asparte (Novorapid®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-2 h	3-5 h
Análogos de Ação Ultrarrápida			
<i>Faster-aspart</i> (Fiasp®)	0-10 min	0,35-2 h	3-5 h
Inalável tecnosfera (Afrezza®)	12 min	35-55 min	1,5-4,5 h
Análogos de Ação Longa			
Glargina (Lantus®, Basaglar®)	2-4 h	Mínimo	20-24 h
Detemir (Levemir®)	1-3 h	6-8 h	12-20 h
Análogos de Ação Ultralonga			
Glargina U 300 (Toujeo®)	6 h	Ausente	36 h
Degludeca (Tresiba®)	2 h	Ausente	42 h
Insulinas em Pré-misturas			
70% NPH/30% regular	0,5-1 h	3-12 h (duplo)	10-16 h
75% NPL/25% lispro	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
50% NPL/50% lispro	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
70% NPA/30% asparte	5-15 min	1-4 h (duplo)	10-16 h
NPH: protamina neutra Hagedorn; NPL: protamina neutra lispro; NPA: protamina neutra asparte.			

Figura 3. Representação gráfica relativa do perfil de ação das insulinas disponíveis no Brasil



Adaptado de: McMahon GT et al. Intention to treat - Initiating insulin and the 4-T Study. *N Engl J Med* 2007; 357 (17):1759-61.¹²

Tabela 2. Idade mínima para uso dos análogos de insulina de acordo com as agências regulatórias EMA (*European Medicines Agency*), FDA (*Food and Drug Administration*) e Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)

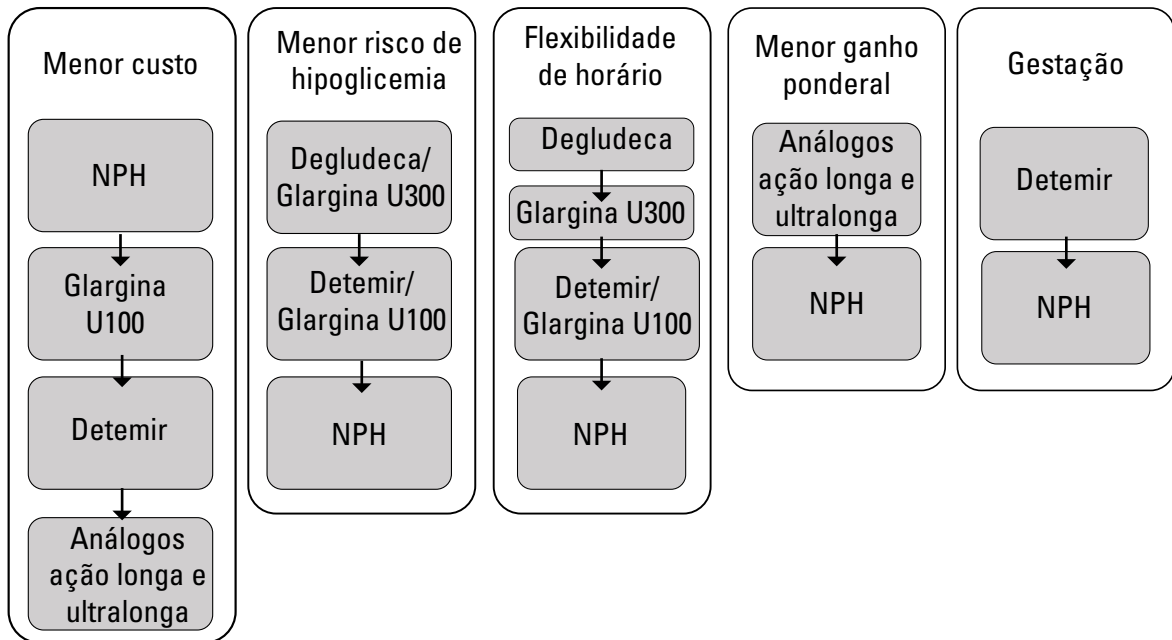
	EMA	FDA	Anvisa
Inalável (Afrezza®)	----	18 anos	18 anos
Faster-aspart (FIASP®)	1 ano	1 ano	1 ano
Lispro (Humalog®)	2 anos	3 anos	2 anos
Asparte (Novorapid®)	2 anos	2 anos	2 anos
Glulisina (Apidra®)	6 anos	4 anos	4 anos
Glargina (Lantus®, Basaglar®)	2 anos	6 anos	2 anos
Detemir (Levemir®)	1 ano	2 anos	1 ano
Degludeca (Tresiba®)	1 ano	1 ano	1 ano
Glargina U300 (Toujeo®)	6 anos	6 anos	18 anos

Esquemas de insulinização

A insulinoterapia intensiva deve ser feita em esquema basal-*bolus*, com MDI ou com SICI. O esquema basal-*bolus* inclui um aporte de insulina destinado a controle da glicemia predominantemente nos períodos sem alimentação, para evitar a lipólise e a liberação hepática de glicose (insulina basal), em associação a doses suplementares de insulina, destinada ao controle da glicemia pós-prandial e/ou correção de picos de hiperglicemia.

Em pacientes utilizando MDI, podem ser utilizados como insulinas basais tanto a insulina NPH, de ação intermediária, quanto análogos de insulina de ação longa (glargina U100 ou detemir) ou ação ultralonga (glargina U300 ou degludeca). Para *bolus*, podem ser utilizados insulina regular, análogos de insulina de ação rápida (asparte, glulisina ou lispro) ou ultrarrápida (FIASP®) por via subcutânea, além de insulina inalatória. Múltiplas associações são possíveis, desde que haja combinação de uma insulina basal com uma insulina em *bolus*. O esquema deve ser individualizado de acordo com a idade, o estágio puberal, o estilo de vida, os horários, a atividade física e os hábitos alimentares de cada paciente.

Figura 4. Sugestão de escolha de insulinas basais de acordo com a prioridade clínica

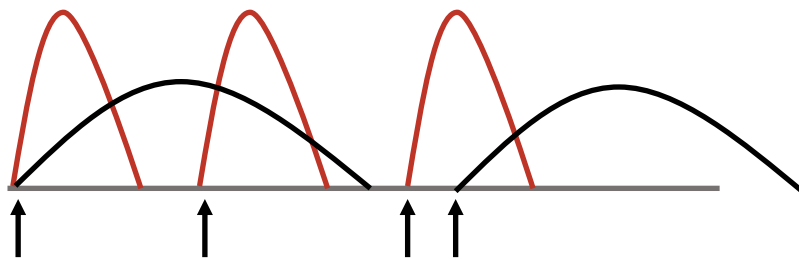


Entre as opções de insulina basal para pacientes com DM1 em MDI, o número de doses diárias recomendadas geralmente é de 3 injeções/dia para insulina NPH (antes do café da manhã, almoço e ceia), 2 injeções/dia para insulina detemir (de 12/12 h) e uma vez ao dia para insulina glargina U100, U300 ou insulina degludeca. Ocasionalmente, a glargina U100 pode ser dividida em 2 tomadas. Como a insulina NPH possui picos pronunciados, pacientes em uso de insulina NPH devem ter horários bem definidos para suas refeições,

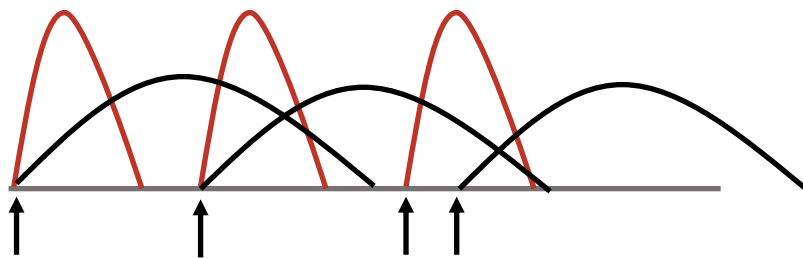
além de obrigatoriamente realizarem 6 refeições ao dia (café da manhã, colação, almoço, lanche da tarde, jantar e ceia). (Figura 5)

Figura 5. Terapia basal-bolus com insulina NPH e Regular (R) ou análogo rápido (AR)

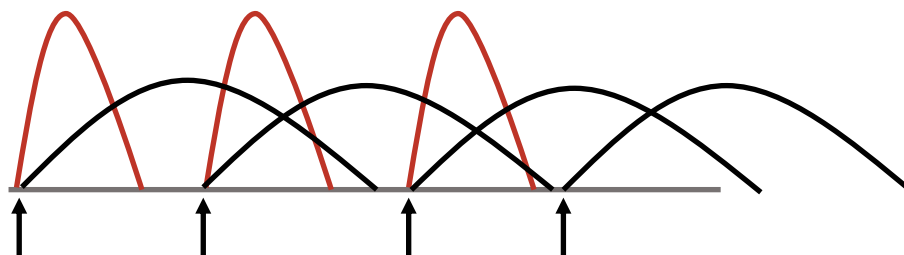
A – 2 NPH (AC e AD) + 3 R/AR (AC, AA, AJ)



B – 3 NPH (AC, AA e AD) + 3 R/AR (AC, AA, AJ)



C – 4 NPH (AC, AA, AJ e AD) + 3 R/AR (AC, AA, AJ)



R/AR
NPH

AC = antes do café; AA = antes do almoço; AJ = antes do jantar; AD = antes de dormir

A insulina em *bolus* deve ser aplicada antes das refeições ou quando é necessária a correção rápida da glicose. A insulina pré-prandial em *bolus* deve ser aplicada de acordo com o alimento ingerido (*bolus* de alimentação) e a glicose no momento da medição (*bolus* para correção). Muitos pacientes realizam o método de contagem de carboidratos (CHO) e variam a dose de insulina não apenas conforme a glicose no momento da medicação, mas também conforme os alimentos ingeridos em cada refeição.

Para pacientes que não realizam contagem de CHO, a quantidade de CHO de cada uma das refeições do dia deve ser fixa, sem variações de um dia para o outro, e estabelecida de acordo com as preferências do paciente e suas necessidades nutricionais. Nesses casos, o *bolus* de alimentação será sempre o mesmo, para cada uma das refeições (café da manhã, almoço, lanches, jantar, ceia), mas pode diferir entre essas refeições. A correção da hiperglicemia é o que fará o *bolus* diferir. Tais mudanças na dose de insulina de acordo com a glicose no momento da medição são feitas levando-se em conta o fator de sensibilidade (FS), isto é, quanto 1U de insulina é capaz de reduzir a glicose daquele paciente.

A insulina regular deve ser administrada pelo menos meia hora antes das refeições, enquanto os análogos de ação rápida de insulina devem ser administrados 15 minutos antes das refeições e a *fast-acting-aspart* deve ser administrada 5 minutos antes das refeições. O uso de análogos de insulina de ação rápida ou ultrarrápida resulta em menor risco de hipoglicemia, menos hiperglicemias pós-prandiais (1-2 h após as refeições), maior conveniência e melhor qualidade de vida em relação ao uso de insulina regular.

São vantagens da terapia basal-*bolus* com os análogos de insulina: o melhor controle glicêmico, menos hipoglicemias, maior flexibilidade na alimentação e atividade física, menor ganho ponderal (especialmente com detemir). As desvantagens são o maior número de picadas e as dificuldades nos cálculos de dose de *bolus*.

Para pacientes com SICI, insulinas de ação rápida ou ultrarrápida são utilizadas tanto para aporte basal quanto para *bolus*. Para cobertura basal, doses pré-programadas dessas insulinas são liberadas lentamente ao longo de 24 h. A velocidade de infusão pode variar ao longo do dia conforme necessidades individuais de cada paciente. Em algumas SICI, há suspensão da dose basal de insulina na vigência ou na previsão de hipoglicemia. Em sistemas mais modernos, há ajuste automático da dose de insulina basal conforme níveis de glicose mensurados no líquido intersticial. Para o cálculo do *bolus*, geralmente são pré-programados parâmetros que permitem que a própria bomba calcule uma dose de insulina sugerida para cada refeição (alvo, FS e relação insulina/carboidrato-RIC). Antes da refeição, o paciente deve informar a quantidade de carboidrato a ser ingerida e a glicose atual. Com esses parâmetros, a bomba é capaz de calcular uma dose sugerida para uso naquela situação. Vale ressaltar que, para o cálculo da dose total de insulina (DTI), subtraímos 20% da DTI em MDI e fazemos os cálculos com os mesmos parâmetros anteriormente descritos para o *bolus* (FS e RIC).

Antes de iniciar ou ajustar a terapia de insulina atual, é importante estabelecer metas glicêmicas personalizadas para o paciente. Atualmente, a *American Diabetes Association* recomenda objetivos glicêmicos individualizados. Para a maioria dos pacientes, os alvos glicêmicos incluem: glicose plasmática pré-prandial de 80-130 mg/dL; glicose plasmática pós-prandial <180 mg/dL; HbA1c <7%, enquanto a Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda, respectivamente, <100 mg/dL, <160 mg/dL e HbA1c <7%.

Geralmente, a dose inicial de insulina diária total é de 0,2 a 0,5 unidades/kg de peso em crianças e 0,3 a 0,7 unidades/kg de peso em adolescentes e adultos. Doses maiores podem ser necessárias em pacientes com diagnóstico realizado a partir de um episódio de cetoacidose diabética. As doses devem ser tituladas de acordo com as glicemias capilares ou a glicose mensurada no líquido intersticial até que os alvos glicêmicos sejam atingidos. Durante o "período de lua de mel", os requisitos de insulina podem manter-se na faixa de 0,2 a 0,5 U/kg/dia, mas durante a puberdade a necessidade aumenta para 1,2 a 1,5 U/kg/dia, podendo chegar a 2 U/kg/dia.

A dose diária de insulina deve ser distribuída de modo que a insulina basal corresponda a menos de 50% da dose total diária de insulina. O excesso de insulina basal aumenta o risco de hipoglicemias de madrugada e entre as refeições e não consegue controlar adequadamente a glicose pós-prandial.

CÁLCULO DO *BOLUS* DE ALIMENTAÇÃO

A contagem de carboidratos deve ser incentivada sempre que possível. Para isso, o *bolus* de alimentação, em cada refeição, é definido de acordo com a ingestão alimentar programada para a refeição e a RIC, ou seja, quantos gramas de carboidratos 1 unidade de insulina é capaz de cobrir. A RIC pode ser obtida pela fórmula 400 a 500/DTI. Alternativamente, a RIC pode ser iniciada como 1 unidade para cada 20-30 g de carboidrato para crianças, 1 U para cada 10 a 15 g para adolescentes e 1 unidade para cada 15 g para adultos. Outra forma de iniciar a contagem de carboidratos nos adultos é considerar o peso do paciente, utilizando a **tabela 3**.

Tabela 3. Relação insulina carboidratos em adultos de acordo com o peso

Peso (kg)	RIC (1U/g)
45-49	1:16
49,5-58	1:15
58,5-62,5	1:14
63-67	1:13
67,5-76	1:12
76,5-80,5	1:11
81-85	1:10
85,5-89,5	1:9
90-98,5	1:8
99-107,5	1:7
≥ 108	1:6

CÁLCULO DO *BOLUS* PARA CORREÇÃO

O FS pode ser calculado pela fórmula 1800/dose total de insulina em uso, considerando que é necessária a individualização, sendo comum usar nas crianças a fórmula 2000/dose total de insulina. Para o cálculo do *bolus* de correção utilizando o FS, é importante estabelecer o alvo glicêmico e conhecer a glicose atual. A quantidade de insulina a ser administrada é estabelecida pela equação da glicemia atual – glicemia alvo/FS. Caso seja difícil para o paciente realizar esse cálculo a cada refeição, o FS também pode ser usado para construir tabelas simplificadas com a dose a ser aplicada conforme a glicemia encontrada.

CÁLCULO DO *BOLUS* TOTAL

A dose de *bolus* total pode ser obtida somando o *bolus* para alimentação e o *bolus* para correção. Há aplicativos para cálculo de *bolus* e contagem de carboidratos, que podem ser muito úteis na prática clínica. Alguns fatores podem alterar a quantidade de insulina em *bolus* a ser administrada, como atividade física, setas de

tendência no CGMS e insulina ativa. Caso atividade física esteja programada para o período pós-prandial, a dose de insulina deve ser ajustada conforme o tipo e tempo de atividade. Para pacientes em uso de sensores de glicose, o cálculo do *bolus* pode ser alterado de acordo com as setas de tendência. Além disso, em usuários de SICI, a dose de insulina em *bolus* sugerida pode ser automaticamente alterada de acordo com a quantidade estimada de insulina ativa circulante.

COMO CALCULAR O *BOLUS* TOTAL

- 1) Calcular a quantidade de carboidratos ingerida (no caso de administração pré-prandial). Calcular a dose de insulina necessária para cobrir a refeição de acordo com a RIC

Exemplo:

Ingestão de 90 g de carboidratos e RIC 1:15

Dose calculada: $90/15 = 6$ unidades

- 2) Observar a glicose aferida. Calcular a correção de acordo com o fator de sensibilidade e o alvo da glicose (na maioria dos casos 100 mg/dL para período pré-prandial e personalizar para período pós-prandial)

Exemplo:

Alvo glicêmico 100 mg/dL; glicose atual 220 mg/dL. Fator de sensibilidade 40 mg/dL

Dose calculada:

$220 - 100/40$

$120/40 = 3$ unidades

Ao final, os 2 valores devem ser adicionados para cálculo final do *bolus*.

No exemplo acima, o valor total seria $6 + 3 = 9$ unidades.

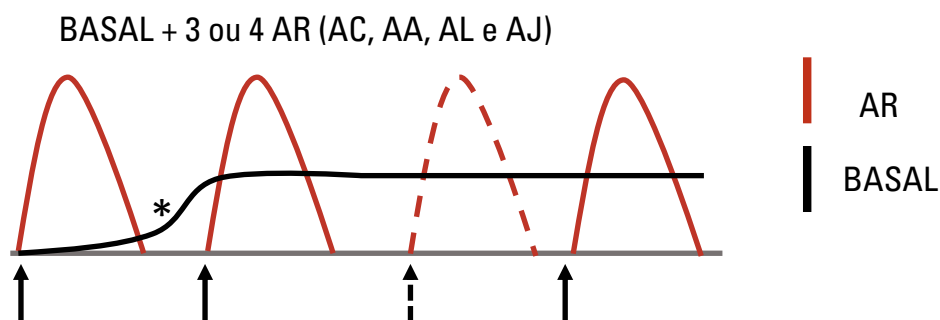
ASPECTOS PRÁTICOS DA TERAPIA COM INSULINA

Substituição da insulina NPH pelo análogo glargina (uma vez ao dia) ou detemir (duas vezes ao dia) – reduzir a dose do análogo de ação longa em 20% para evitar hipoglicemia caso o paciente esteja com bom controle glicêmico em uso de NPH. Caso o paciente esteja hiperglicêmico previamente à troca de insulinas, pode-se manter a dose total de insulina basal.

A titulação da dose de análogos de ação longa deve ser feita a cada 2-3 dias, a partir da glicemia pré-aplicação (p. ex.: glicemia de jejum se a aplicação é matinal), em 10% a 20% de aumento ou redução (lembrando que a hiperglicemia matinal exige monitoração na madrugada, para diferenciação entre efeito Somogyi, alvorecer, falta de insulina basal ou de insulina prandial do jantar/ceia). Alguns pacientes apresentam diminuição da glicemia entre 4-6 h da aplicação dos análogos de ação longa (especialmente glargina U100), o que pode ser

minimizado com o fracionamento ou redução de doses. Pode ser necessário o aumento de dose de AAL nos períodos pré-menstruais ou situações de estresse (10-20%).

Figura 6. Terapia basal-bolus com análogo de insulina de ação rápida e de ação longa ou ultralonga (glargina U100, glargina U300 e degludeca 1x ao dia ou detemir 2x ao dia)

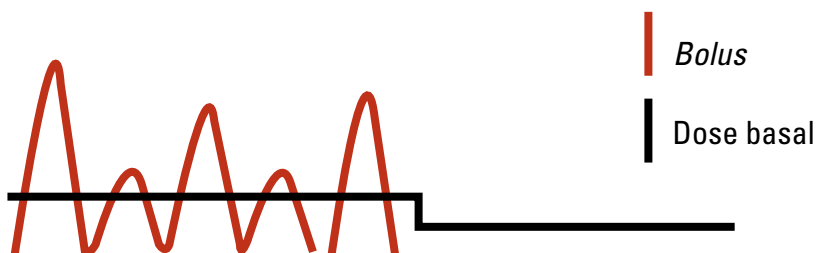


AC = antes do café; AA = antes do almoço; AL = antes do lanche; AJ = antes do jantar;

* Os análogos de ação ultralonga não apresentam curva ascendente inicial com as repetidas aplicações

Figura 7. Terapia basal-bolus com sistema de infusão contínua de insulina (SICI)

SICI – Basal + Bolus AC, AA, AJ e antes dos lanches



AC= antes do café; AA=antes do almoço; AJ= antes do jantar

Alguns cuidados devem ser tomados ao se transferir pacientes com DM1 em uso de NPH ou análogo de ação longa para os análogos de ação ultralonga. Para transferência de pacientes em uso de NPH para glargina U300, recomenda-se uma redução de 20% da dose. Para pacientes em uso de glargina U100, a troca por glargina U300 pode ser na proporção 1:1. A mudança da insulina basal para degludeca pode ser feita na proporção 1:1 para a maioria dos pacientes. Entretanto, nos pacientes com DM1 transferidos da insulina basal duas vezes

ao dia, ou com HbA1c < 8,0% no momento da transferência, a redução da dose deve ser considerada (inicialmente em 10%), seguida pelo ajuste individual. Cabe ressaltar que, para os análogos de ação ultralonga, deve-se aguardar pelo menos 3 a 4 dias para se proceder com o ajuste de dose.

Insulina inalável na prática clínica

A IT é embalada para uso único em *blisters* de diferentes cores nas doses de 4 U (azul), 8 U (verde) e 12 U (amarelo). Os cartuchos foram elaborados com uma conversão mais conservadora para reduzir o risco de hipoglicemia durante a transição de subcutânea para inalável (proporção 1:1,6). Assim, 4 U IT equivale a 2,5 U da insulina análoga rápida, 8U IT equivale a 5 U da insulina análoga rápida e 12 U IT equivale a 7,5 U da insulina análoga rápida.

Início da terapia

Nos pacientes iniciando a terapia com insulina, recomenda-se iniciar com 4U de IT e realizar a titulação com avaliação da glicemia pré e pós-refeição para ajustes de dose. Para paciente em uso prévio de insulina prandial, realizar a conversão usando o fator de 1,5 e depois titular.

Ajustes de dose

No algoritmo abaixo, descrevemos a sugestão para ajuste de dose de IT de acordo com a glicemia pós-prandial: **(Figura 8)**

Observações:

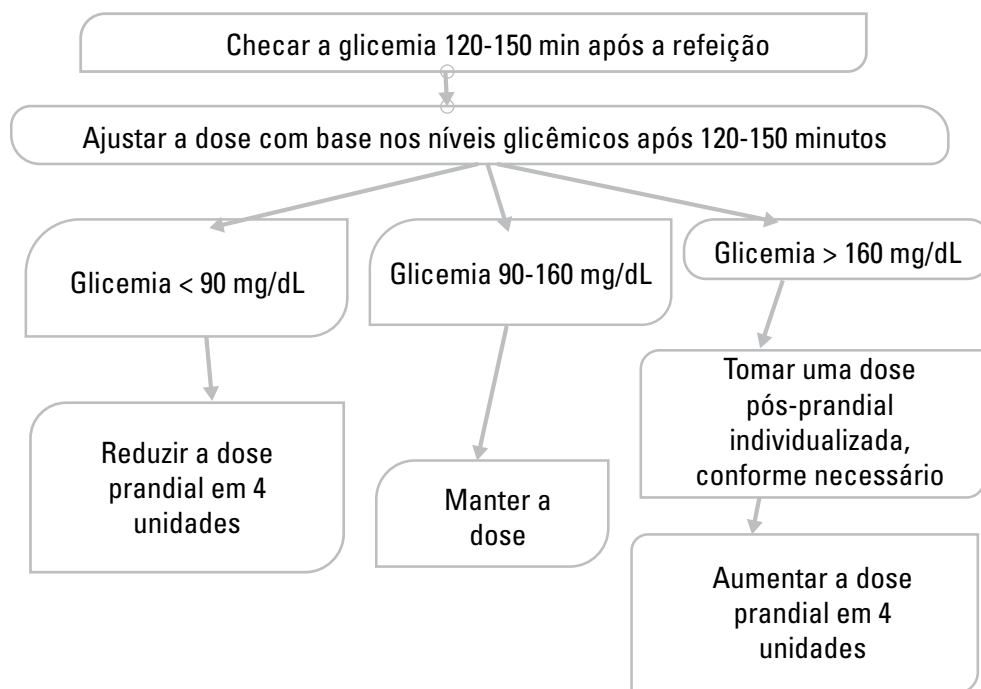
- A IT é contraindicada para indivíduos tabagistas, com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e asmáticos.
- **Não é uma insulina recomendada para o tratamento da cetoacidose diabética.**
- A IT não é recomendada para pacientes que fumam ou que tenham parado de fumar recentemente.
- Antes de se iniciar a IT, elaborar um histórico médico detalhado, exame físico e espirometria (determinação do volume expiratório forçado no 1º segundo – VEF1), para identificar possíveis doenças pulmonares, em todos os pacientes. Recomenda-se avaliação da função pulmonar antes do início, 6 meses após e depois anualmente.
- A função pulmonar (VEF1) foi monitorada de perto durante o desenvolvimento da IT. Ocorreu um declínio no VEF1 de pelo menos 15% em 6% dos indivíduos tratados com insulina inalável em comparação com 3% dos indivíduos tratados com comparador. As alterações na função pulmonar foram pequenas e não progressivas e foram resolvidas após a descontinuação da IT.
- Os estudos não demonstraram aumento do risco de neoplasia pulmonar com IT.

HIPOGLICEMIA

A hipoglicemia é a complicação aguda mais comum e temida no tratamento do DM1. Os episódios de hipoglicemia ocorrem devido ao desequilíbrio entre a dose de insulina administrada e o consumo alimentar. O excesso absoluto de insulina pode ser resultado de uma administração equivocada de insulina, seja

uma troca do tipo ou simplesmente o aumento da quantidade aplicada. Quando há uma ingestão reduzida de carboidratos, omissão de refeições ou aumento da utilização de glicose (durante o exercício, por exemplo), o excesso de insulina é relativo e pode culminar em episódios de hipoglicemia.

Figura 8. Algoritmo de ajuste de dose da IT



Adaptada de: Visentin R, et al. Diabetes Technol Ther. 2016;18(9):574-85.⁹

São fatores de risco para hipoglicemia as crianças menores de 6 anos; diabetes de longa duração; barreiras ao acesso de insumos para o tratamento; ambiente familiar desfavorável. Somam-se a esses fatores as comorbidades, como doença celíaca, doença de Addison, hipotireoidismo, insuficiência renal e distúrbios psiquiátricos.

No dia a dia, deve-se sempre dar atenção a situações de maior risco, como a prática programada de exercícios físicos, assim como as atividades ao acaso; à ingestão de álcool; à ocorrência prévia de episódios graves de hipoglicemia e às doenças intercorrentes que cursam com redução da absorção intestinal (gastroenterites).

Na vigência de hipoglicemia, os pacientes são orientados à administração oral de carboidrato de rápida absorção. Em adultos, deve-se administrar 15 g de carboidratos (pastilhas de glicose) de forma a incrementar os níveis glicêmicos em aproximadamente 45-65 mg/dL, enquanto na faixa etária pediátrica o tratamento da hipoglicemia deve ser feito com 0,3 g/kg de carboidratos, de forma a aumentar a glicemia entre 35-40 mg/dL em 15 minutos. Na prática, para crianças pré-escolares, são geralmente necessários de 3 a 5 g de carboidratos, para os escolares, 7 a 10 g de carboidratos e, para adolescentes, 10 a 15 g. São exemplos de carboidratos de ação rápida para correção de hipoglicemia: 1 colher de chá de açúcar (5 g), 1 colher de sobremesa de açúcar (10 g), 1 colher de sopa de açúcar (15 g), 1 colher de sopa de mel (12 g), 200 mL de suco de laranja (15 g), 150 mL de refrigerante comum (15 g), gel de glicose (Glinstan[®] – 15 g) e pastilha de glicose (Glicofast[®] – 3 g).

SITUAÇÕES ESPECIAIS

EXERCÍCIOS

Os exercícios podem ser divididos em:

- 1) Exercício aeróbico, que se caracteriza por movimentos rítmicos, repetitivos e contínuos, do mesmo grande grupo muscular, feitos durante pelo menos 10 minutos por sessão. Apresenta duração mais prolongada, porém com baixos níveis de contração muscular. Utiliza gorduras, alguma proteína e carboidratos para obter oxidação mitocondrial no músculo, sendo metabolismo aeróbico a forma primária de produção de energia. Exemplos são a caminhada, corrida, ciclismo, natação, hidroginástica e esportes de *endurance*, entre outras modalidades esportivas.
- 2) Exercício de resistência, que se caracteriza pelo uso da força muscular para trabalhar contra carga de resistência e/ou movimentar pesos. São exercícios anaeróbicos e se caracterizam por alta intensidade das contrações musculares. Como exemplos temos o levantamento de peso, exercícios com máquinas de musculação e atividades isométricas.

Durante o exercício aeróbio, a produção endógena (hepática) de glicose aumenta consideravelmente. Isso ocorre de forma coordenada com o aumento da captação de glicose pelo tecido muscular periférico, induzido pelo exercício, e essa regulação se liga intrinsecamente à ação da insulina e do glucagon. O exercício leve ou moderado estimula a secreção de glucagon, que eleva a glicogenólise e a gliconeogênese. O glucagon ainda estimula o metabolismo de aminoácidos e a oxidação de gorduras, fornecendo precursores e energia para a gliconeogênese. A diminuição da insulina durante a atividade física é fundamental para a plena resposta glicogenolítica ao exercício; experimentalmente, quando não se reduzem os níveis de insulina, o aumento da produção endógena de glicose diminui 50%. Esse efeito sobre o glicogênio é importante para manter a glicose estável durante o exercício físico aeróbico, já que, aumentando-se a sensibilidade à insulina e o gasto energético, haveria tendência à hipoglicemia, o que na prática não ocorre pela ação dos hormônios contrarreguladores. Ao contrário, no exercício de alta intensidade (>80% VO_2 máx), os níveis de adrenalina e noradrenalina aumentam até 15 vezes em relação ao valor basal, e a produção de glicose se eleva até sete vezes durante o exercício anaeróbico. De forma compensatória, nos indivíduos sem diabetes, os níveis de insulina dobram logo após uma sessão de exercício físico de alta intensidade, fazendo com que a glicemia retorne ao normal em até 60 minutos.

No exercício de intensidade leve e moderada, observa-se o predomínio dos ácidos graxos como fonte de energia, enquanto no de intensidade elevada a principal fonte passa a ser a glicose. Dessa forma, nos indivíduos com DM1 é importante realizar o aporte ou não de glicose e o aumento ou redução dos níveis de insulina, ambos (insulina e glicose) concatenados conforme os níveis glicêmicos prévios, a intensidade e a duração do exercício proposto. **(Tabelas 4 e 5)**

No indivíduo com DM1, no qual a insulina não aumenta, pode haver hiperglicemia após exercício de alta intensidade, que pode ser evitada com o uso de uma pequena dose adicional de insulina rápida no meio da atividade ou após o término, com atenção para o fato de que esse exercício aumentará a sensibilidade à insulina, podendo favorecer a hipoglicemia tardia.

GESTAÇÃO

A necessidade de insulina muda continuamente ao longo da gestação. As mudanças incluem uma diminuição da resistência à insulina (RI) no primeiro trimestre e um aumento na segunda metade da gravidez. É importante a atenção à

diminuição de RI no primeiro trimestre, pois nesse momento da gestação a mulher tem maior propensão a hipoglicemias. Por outro lado, no final do segundo trimestre e na maior parte do terceiro trimestre, acontece um aumento da demanda por insulina devido ao aumento dos hormônios gestacionais (como o lactogênio placentário) e ao fator de necrose tumoral.

Tabela 4. Sugestões de conduta conforme a glicemia pré-exercício¹³

Glicemia pré-exercício	Conduta
<90 mg/dL	Ingerir 15-30 g de carboidratos de ação rápida antes do início do exercício, dependendo da atividade individual e pretendida; algumas atividades de curta duração (30 minutos) ou de intensidade muito alta (treinamento com pesos, treinamento em intervalos etc.) podem não exigir qualquer ingestão adicional de carboidratos. Para atividades prolongadas com intensidade moderada, consumir carboidratos adicionais, conforme necessário (0,5-1,0 g/kg de massa corporal por hora de exercício), com base nos resultados dos testes de glicose no sangue.
90-150 mg/dL	Consumir carboidratos a partir do início do exercício (0,5-1,0 g/kg de massa corporal por hora de exercício), dependendo do tipo de exercício e da quantidade de insulina.
150-250 mg/dL	Iniciar o exercício e atrasar o consumo de carboidratos até que os níveis de glicose no sangue sejam <150 mg/dL.
250-350 mg/dL	Testar cetonas e não realizar nenhum exercício se estiverem presentes em quantidades moderadas a grandes. Iniciar exercício de intensidade leve a moderada. O exercício intenso deve ser adiado até que os níveis de glicose sejam <250 mg/dL, pois o exercício intenso pode exacerbar a hiperglicemia.
≥350 mg/dL	Testar cetonas e não realizar nenhum exercício se estiverem presentes em quantidades moderadas a grandes. Se as cetonas estiverem negativas (ou traços), considerar a correção conservadora da insulina (por exemplo, correção de 50%) antes do exercício, dependendo do <i>status</i> de insulina ativa. Iniciar exercício leve a moderado e evitar exercícios intensos até diminuir os níveis de glicose.

Tabela 5. Sugestões de redução de *bolus* de insulina para refeições que antecedem os exercícios em até 90 minutos¹³

Intensidade do exercício	Duração de 30 min	Duração de 60 min
Aeróbio leve (25% VO ₂)	- 25%	- 50%
Aeróbio moderado (50% VO ₂ máx)	- 50%	- 75%
Aeróbio pesado (70-75% VO ₂ máx)	- 75%	Não avaliado
Aeróbio intenso/anaeróbio (>80% VO ₂ max)	Não avaliado	Não avaliado

Para obter um controle glicêmico adequado em mulheres com DM1, devem-se utilizar esquemas intensivos de insulinização, com MDI com insulina de ação intermediária, de curta ação, análogo de rápida ação ou SICI. Os análogos de insulina de ação rápida, como as insulinas asparte e lispro, são seguros durante a gestação e levam a melhora dos níveis de glicemia pós-prandial e a diminuição da ocorrência de hipoglicemias.⁷ A insulina humana NPH ou o análogo de ação longa detemir são opções seguras de insulina basal na gestação, enquanto o análogo de insulina glargina tem, pela FDA, classificação C para uso na gestação. Não existem, até o momento, estudos conclusivos com o uso dos análogos de insulina glulisina e degludeca durante a gestação.

A maioria dos estudos não mostrou superioridade do uso da SICI em relação ao tratamento intensivo em termos de doses usadas de insulina, controle glicêmico e ocorrência de eventos maternos e fetais adversos, mas sugere que seu uso é seguro na gravidez. O uso da bomba não parece aumentar a cetoacidose diabética.

Após o parto, as necessidades de insulina caem abruptamente e, muitas vezes, nos dias subsequentes, a dose deve ser ajustada para 30% da dose final na gestação ou para a dose pré-gravídica.

CRIANÇAS PEQUENAS

O tratamento do DM1 em crianças pequenas (<5 anos) é um grande desafio, visto que nessa faixa etária são mais propensas a hipoglicemias, principalmente as formas mais graves, assim como hiperglicemias significativas por receio de correção, em um período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso central.

Em lactentes e pré-escolares, no tratamento em esquema basal-*bolus*, recomenda-se que a dose total da insulina basal seja em torno de 30-35%. Além disso, recomenda-se que a cobertura do carboidrato seja maior que a quantidade de insulina aplicada para realizar as devidas correções, tentando alcançar o alvo glicêmico. Desse modo, a regra para sugerir as doses difere das crianças maiores ou adultos, utilizando-se para o cálculo do FS a regra de 2.500 a 3.500 divididos pela DTI e para a razão insulina carboidrato a divisão 300 ou 350 pela DTI.

É importante ressaltar que crianças menores, principalmente lactentes, muitas vezes são amamentadas e que o leite materno necessita ser quantificado e considerado na contagem do carboidrato. Sabe-se que 100 mL de leite materno contém em torno de 7 g de carboidratos e uma das maneiras de se estimar a quantidade de carboidrato ingerido é pesando as fraldas ou retirando o leite materno por bomba de sucção e observando o volume que o bebê ingere.

A ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) recomenda o tratamento com SICI como ideal em lactentes e crianças em idade pré-escolar, para evitar as hipoglicemias graves, ao propiciar doses menores (microdoses) de insulina para alcançar o bom controle.¹⁴ As canetas permanentes de aplicação de insulina e algumas seringas aplicam no mínimo 0,5 U, e, muitas vezes, essa dose mínima pode causar redução importante da glicose. O posicionamento da SBD sobre uso do SICI, publicado em 2019, recomenda essa forma de tratamento para crianças menores de sete anos ou indivíduos que utilizam dose de insulina basal <10 U/24 h.

DIAS DE DOENÇA

Os efeitos de várias doenças virais e infecciosas em pacientes com DM1, principalmente quando acompanhadas de episódios febris, geralmente, causam hiperglicemia decorrente da liberação de hormônios contrarreguladores (cortisol, adrenalina, glucagon e hormônio de crescimento), gerando aumento da necessidade de insulina exógena.

Essa necessidade aumentada de insulina pode ocorrer alguns dias antes da manifestação do quadro infeccioso e persistir até poucos dias após a melhora do quadro clínico, sendo importante ser tratada para evitar evoluir para desidratação e cetoacidose diabética. No entanto, em algumas situações, essas infecções podem causar hipoglicemias, devido a menor ingestão alimentar e pobre absorção dos nutrientes, decorrentes da inapetência, náuseas, vômitos, diarreia (por exemplo: gastroenterites virais que são muito comuns na infância e na adolescência).

Outras situações de estresse que requerem, muitas vezes, incrementos das doses diárias de insulina são: tensão pré-menstrual, períodos de provas, estresse no trabalho, pequenos procedimentos cirúrgicos, uso de glicocorticoides (asma), entre outras.

COMO PROCEDER EM DIAS DE DOENÇA

NUNCA INTERROMPER O USO DA INSULINA: em presença de baixa ingestão alimentar é importante ajustar as doses de insulina, no entanto, nunca deixar de aplicar totalmente.

MONITORAR A GLICEMIA/GLICOSE E CETONA: a automonitorização domiciliar deve ser realizada entre 5-7 vezes ao dia, inclusive ao deitar-se e na madrugada. Em usuários de CGMS, as setas de tendência auxiliam na tomada da conduta terapêutica e ajustes nas doses de insulina. A presença de cetonas pode indicar maior necessidade de hidratação oral ou endovenosa.

AJUSTES DA DOSE DE INSULINA (AUMENTO OU REDUÇÃO): o ajuste da dose de insulina pode ser necessário e depende do resultado da glicemia, da ingestão do alimento e das manifestações clínicas da doença.

MANTER BOA HIDRATAÇÃO: aumentar a ingestão de água com ou sem açúcar, dependendo do valor da glicemia. Em casos de vômitos e diarreia, dar preferência aos sais de reidratação oral e hidratação endovenosa pode ser necessário se vômitos incoercíveis.

DIMINUIÇÃO DO APETITE: em caso de diminuição do apetite ou inapetência, tentar ingerir refeições mais líquidas ou semipastosas, que contenham em torno de 15-20 g de carboidratos, a cada 1-2 h (½ copo de refrigerante não *diet*, gelatina não *diet*, iogurte ou 1 copo de suco de frutas natural).

NA PRESENÇA DE CETONAS: aumentar a dose de insulina *bolus* em 10% e monitorar a glicose mais frequentemente.

O paciente deve ser orientado a procurar atendimento com especialista e/ou em unidades de emergência nas seguintes situações:

1. Doença de base não esclarecida, febre persistente e família insegura ou desconfortável em lidar com a situação.
2. Se a perda de peso persistir, sugerindo desidratação ou comprometimento circulatório.
3. Se os vômitos persistirem mais de 2 h (principalmente em crianças menores).
4. Pais não conseguem manter a glicemia >70 mg/dL.
5. Aumento da glicemia apesar de doses extras de insulina e boa hidratação.
6. Persistência ou piora do hálito cetônico (hálito frutado).
7. Presença de cetonemia elevada (>1,5 mmol/L) ou aumento das cetonas na urina, apesar da insulina e hidratação extras.
8. Mal-estar, fraqueza, cansaço, exaustão, hiperventilação (respiração rápida e profunda de Kussmaul) ou dor abdominal importante.
9. Alteração do sensório e do estado neurológico com confusão mental, perda de consciência, convulsões ou progressão de confusão, evitando o risco em potencial de edema cerebral.
10. Crianças mais jovens (<5 anos).
11. Presença de outras condições além do diabetes, como síndrome de Down, distúrbios alimentares, doença mental, epilepsia, doença intestinal inflamatória, entre outras.
12. Incapacidade dos pacientes e/ou cuidadores (intelectual, física, financeira etc.) de prestar assistência e realizar os cuidados necessários (monitorização mais frequentes, hidratação, aplicação de insulina etc.) para o manejo da situação.¹⁵

MONITORIZAÇÃO GLICÊMICA

O controle glicêmico eficaz é essencial para se minimizar complicações microvasculares e macrovasculares associadas ao diabetes. A HbA1c vem sendo utilizada há décadas como padrão-ouro para avaliação do controle glicêmico, pois possui correlação com a média do controle glicêmico e valor preditivo para complicações do diabetes. No entanto, a HbA1c não fornece uma medida de variabilidade glicêmica ou hipoglicemia, nem pode ser usada para ajustes específicos de dose, ficando restrita ao controle ambulatorial.

Para avaliação do controle diário e auxílio na tomada de condutas em relação à dose e alimentação, há a necessidade de automonitorização da glicose. A monitorização atualmente pode ser feita por meio de glicemia capilar (ponta de dedo) ou da utilização de sensores para avaliação de glicose intersticial, em CGMS. O monitoramento regular da glicemia é essencial para a obtenção e manutenção de metas glicêmicas. Sabe-se que existe uma forte correlação entre o aumento da frequência de automonitorização da glicemia capilar (SMBG) e o aumento do controle glicêmico. Pacientes e familiares devem ser treinados para realizar medidas entre 4 e 10 vezes por dia e utilizar valores de glicose para determinar as doses de insulina. A coleta repetida de glicemia capilar pode ser dolorosa e difícil de ser mantida no longo prazo. Por sua vez, os sensores permitem que os pacientes avaliem mais constantemente suas leituras de glicose. Recentemente, dados nacionais de mundo real demonstraram que o uso de sensores foi associado a um maior número de verificações de glicose; a maior frequência esteve associada a melhora dos marcadores glicêmicos, como HbA1c e “tempo no alvo” (*time in range* ou TIR).

As metas preconizadas para cada paciente devem ser individualizadas, embora na maioria dos casos sejam indicados os alvos descritos na **tabela 6**. Além desses alvos, com o uso crescente de CGMS, novas formas de avaliação do controle glicêmico têm sido propostas, como o TIR, além dos tempos em hipoglicemia e tempo em hiperglicemia. Associadas ao Perfil Glicêmico Ambulatorial (AGP – *Ambulatory Glucose Profile*, em inglês), essas novas métricas permitem uma avaliação mais completa e real do controle glicêmico.

O consenso internacional de monitorização contínua de glicose, recentemente publicado, preconiza estabelecer o TIR entre 70 e 180 mg/dL para pacientes com DM1 e DM2 não gestantes. O CGMS permite ainda observar as flutuações de glicose no líquido intersticial após cada refeição. Modificações na insulinoterapia podem ser feitas mediante análise retrospectiva do CGMS, nos ajustes da RIC e FS.¹⁶

Tabela 6. Alvos glicêmicos para crianças e adolescentes

Parâmetro/Fonte	ISPAD	ADA	Consenso TIR
HbA1c (%)	<7,0	<7,0 (2020) <7,5 (2019)	
Alvos de glicose capilar (mg/dL)			
Pré-refeição (mg/dL)	70-130	90-130	
Pós-refeição (mg/dL)	90-180		
Ao deitar (mg/dL)	80-140	90-150	
Sensor (% de tempo)			
<i>Tempo em hipoglicemia <54 mg/dL</i>			<1
<i>Tempo em hipoglicemia <70 mg/dL</i>			<4
<i>Tempo no alvo de 70-180 mg/dL</i>			≥70

Modificado de 16,17.

REFERÊNCIAS

1. Phillips P. Insulin in 2002. *Aust Prescr.* 2002;25(2):29-31.
2. Malkani S. Are newer insulins always the better option? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(2):77-83.
3. Lucidi P, Porcellati F, Andreoli AM, Candeloro P, Cioli P, Bolli G, et al. Different insulin concentrations in resuspended vs. unsuspended NPH insulin: Practical aspects of subcutaneous injection in patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2018;44(4):368-72.
4. 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;40(7):943-50.
5. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. The SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(1):33-44.
6. Ghosh S, Ghosh R. Glargine-300: An updated literature review on randomized controlled trials and real-world studies. *World J Diabetes.* 2020;11(4):100-14.
7. Murata T, Tone A, Kouyama R, Kamiuchi K, Narasaki K, Tsuruo M, et al. The effect of high-concentration insulin glargine on the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-post study (high-QOL study). *Intern Med.* 2019;58(20):2943-8.
8. Visentin R, Giegerich C, Jager R, Dahmen R, Boss A, Grant M, et al. Improving efficacy of inhaled technosphere insulin (Afrezza) by postmeal dosing: in-silico clinical trial with the university of Virginia/Padova type 1 diabetes simulator. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(9):574-85.
9. Hahr AJ, Molitch ME. Optimizing insulin therapy in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: optimal dosing and timing in the outpatient setting. *Dis Mon.* 2010;56(3):148-62.
10. Davis CS, Fleming JW, Malinowski SS, Brown MA, Fleming LW. Ultra-long-acting insulins: A review of efficacy, safety, and implications for practice. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2018;30(7):373-80.
11. Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(5):551-9.
12. McMahon GT, Dluhy RG. Intention to treat--initiating insulin and the 4-T study. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1759-61.
13. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019. 489 p.
14. Sundberg F, Barnard K, Cato A, de Beaufort C, DiMeglio LA, Dooley G, et al. ISPAD Guidelines. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(7):499-517.
15. Laffel LM, Limbert C, Phelan H, Virmani A, Wood J, Hofer SE. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; Suppl 27:193-204.
16. Battelino T, Danne T, Bergestal 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;42(8):1593-603.
17. Linda A. DiMeglio, Carlo L. Acerini, Ethel Codner, Maria E. Craig, Sabine E. Hofer, Kubendran Pillay and David M. Maahs. Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatric Diabetes* October 2018; 19 (Suppl. 27): 105-114.

Editorado por:



