



## PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA A DISPENSAÇÃO DE ANÁLOGO DE INSULINA BASAL

### 1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) refere-se a um grupo de distúrbios metabólicos distintos cujo denominador comum é o desenvolvimento de hiperglicemia. A hiperglicemia pode ser resultado da secreção reduzida de insulina, resistência a sua ação ou ambas. Além da hiperglicemia, ocorrem outras alterações metabólicas no diabetes, tais como anormalidades no metabolismo dos lipídeos e proteínas.<sup>1</sup>

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a prevalência mundial de diabetes quase que quadruplicou desde 1980. O DM é a principal causa de novos casos de cegueira em adultos, de doença renal em estágio terminal/hemodiálise e de amputações não traumáticas de extremidades inferiores. Em decorrência de suas inúmeras complicações, o DM é uma importante causa de mortalidade e incapacidade precoce.<sup>2,3</sup> Portanto, a prevenção de suas complicações é prioridade em Saúde Pública em todo o mundo, incluindo no Brasil.<sup>2-7</sup> O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) proporcionou uma prova definitiva de que a redução da hiperglicemia crônica pode prevenir muitas complicações iniciais do DM tipo 1.<sup>8</sup> Posteriormente, o *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), estudo de seguimento dos participantes do DCCT, demonstrou redução de estágios avançados de complicações microvasculares e da doença cardiovascular no DM tipo 1.<sup>9</sup> O *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) demonstrou que o controle glicêmico de diabéticos tipo 2 resultou em redução de complicações microvasculares semelhante à observada no DCCT para os diabéticos tipo 1.<sup>10</sup>

A descoberta da insulina em 1921 foi um grande marco na história do DM, sendo a insulina regular a primeira insulina comercializada. Entre 1930 e 1940 foi sintetizada a insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH), prolongando o tempo de ação da insulina e proporcionando redução da quantidade de aplicações diárias. Com o advento da biologia molecular na década de 90, foi produzida a insulina sintética humana através da técnica de DNA recombinante, permitindo que as insulinas de origem animal fossem gradualmente retiradas do mercado em função da sua significativa associação com reações alérgicas. No final da década de 90 e meados de 2000 surgiram os primeiros análogos de insulina de ação



ultrarrápida e de longa ação, respectivamente, que permitiram o melhor manejo dos diabéticos insulino dependentes.<sup>11-15</sup>

Os esquemas de insulino terapia basal e *bolus* promovem melhores resultados e melhor qualidade de vida porque mimetizam a liberação fisiológica da insulina pelas células beta do pâncreas.<sup>8-10,16</sup>

A hipoglicemia é uma potencial complicação da insulino terapia. Diabéticos tipo 2 apresentam menos hipoglicemias do que os diabéticos tipo 1.<sup>17,18</sup> Não há benefício de se iniciar insulino terapia com os análogos de insulina basais a diabéticos tipo 2 no que diz respeito à ocorrência de hipoglicemias, tampouco em relação ao controle glicêmico.<sup>19</sup>

Para aqueles que apresentam hipoglicemias anormalmente frequentes com o uso da insulina NPH, tanto diabéticos tipo 1 quanto tipo 2, há vantagem em substituí-la pelo análogo de insulina de longa ação.<sup>20,21</sup> De forma semelhante, observa-se redução de hipoglicemias com insulinas análogas de ação ultralonga em diabéticos tipo 1 e 2 que experimentam hipoglicemias anormalmente frequentes com as insulinas análogas de longa ação. Todas as insulinas basais são equivalentes em eficácia e não foi demonstrado, até o presente momento, diferença entre elas na redução de complicações do diabetes.<sup>22</sup>

## 2. CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS

A classificação atual proposta pela OMS e pela Associação Americana de Diabetes (ADA) classifica o diabetes em quatro categorias:<sup>2,23</sup>

- Diabetes tipo 1;
- Diabetes tipo 2;
- Diabetes Mellitus Gestacional (DMG);
- Tipos específicos de diabetes devido a outras causas.

As duas principais categorias de DM são os tipos 1 e 2. O DM tipo 1 resulta da destruição autoimune das células beta pancreáticas levando à deficiência absoluta de insulina e necessidade de reposição desse hormônio desde o diagnóstico. O DM tipo 2 se deve à progressiva redução da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas, frequentemente associada à resistência à ação tecidual da insulina. A hiperglicemia que se instala durante o segundo ou terceiro trimestre de gestação configura o Diabetes Gestacional. Tipos específicos



de diabetes incluem outras causas, tais como defeitos genéticos na secreção ou ação de insulina e anormalidades metabólicas que prejudicam a secreção de insulina.

### 3. DIAGNÓSTICO

#### 3.1. DIABETES MELLITUS<sup>23,24,27</sup>

Tabela 1: Parâmetros Laboratoriais para diagnóstico de Diabetes Mellitus

Glicose (mg/dL)			HbA1c (%) <sup>a,d</sup>
em jejum <sup>a</sup>	2 horas após sobrecarga com 75 g de glicose <sup>a</sup>	casual <sup>b</sup>	
≥ 126	≥ 200	≥ 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia <sup>c</sup>	≥ 6,5%

#### 3.2. DIABETES MELLITUS GESTACIONAL<sup>25-27</sup>

O diabetes gestacional é definido como a intolerância à glicose de qualquer grau diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, que pode ou não persistir após o parto. Toda mulher com glicemia de jejum < 92 mg/dL inicial deve ser submetida a teste de sobrecarga oral com 75 g de glicose anidra entre 24 e 28 semanas de gestação, sendo o diagnóstico de diabetes gestacional estabelecido quando no mínimo um dos valores a seguir encontrar-se alterado:

- Glicemia em jejum ≥ 92 mg/dL;
- Glicemia 1 hora após sobrecarga ≥ 180 mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga ≥ 153 mg/dL.

Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS)

### 4. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE

#### 4.1. CID-10<sup>28</sup>

Tabela 2: Descrição de CID-10

Código	Descrição
E10	Diabetes mellitus insulino-dependente
E10.1	Diabetes mellitus insulino-dependente com cetoacidose
E10.2	Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações renais
E10.3	Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações oftálmicas
E10.4	Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações neurológicas
E10.5	Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações circulatórias periféricas
E10.6	Diabetes mellitus insulino-dependente com outras complicações especificadas



E10.7	Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações múltiplas
E10.8	Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações não especificadas
E10.9	Diabetes mellitus insulino-dependente sem complicações

#### 4.2. CID-11<sup>29</sup>

Tabela 3: Descrição de CID-11

Código	Descrição
5A10	Diabetes mellitus tipo 1

### 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

#### 5.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA A DISPENSACÃO DA INSULINA GLARGINA U 100

São candidatos à inclusão neste protocolo, **para a dispensação da insulina GLARGINA**

**U100**, os pacientes que preencherem **TODOS** os critérios abaixo:

- I. Ser diabético insulino-dependente em tratamento intensivo<sup>e</sup> com insulina NPH, por pelo menos três meses, e ser aderente às medidas terapêuticas não farmacológicas, incluindo dieta e atividade física;
- II. Efetuar acompanhamento médico regular (mínimo duas vezes ao ano) com endocrinologista ou, na sua ausência, com médico clínico experiente no tratamento de DM;
- III. Realizar automonitorização da glicemia (AMG) no mínimo três vezes ao dia;
- IV. Apresentar hipoglicemias nos últimos três meses, comprovadas por exame laboratorial e/ou aferição de glicosímetro<sup>f</sup> e/ou relatório de atendimento hospitalar e/ou boletim de ocorrência<sup>g</sup>, dentro de quaisquer dos critérios abaixo, após terem sido excluídos fatores causais<sup>h</sup>:
  - Hipoglicemias graves<sup>i</sup>, definidas pela necessidade de auxílio de um terceiro para sua resolução;
  - Hipoglicemias não graves repetidas (definidas como dois episódios ou mais por semana) caracterizadas por glicemia capilar <54 mg/dL com ou sem sintomas ou caracterizadas por glicemia capilar <70 mg/dL com sintomas (tremores, sudorese fria, palpitações e sensação de desmaio);
  - Hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana) caracterizadas por glicemia capilar < 70 mg/dL.

##### 5.1.1. CASOS ESPECIAIS

São candidatos à inclusão neste protocolo, **para a dispensação da insulina GLARGINA**

**U100**, os pacientes que preencherem os critérios **I ou II e III**:

- I. Ter doença renal crônica com clearance de creatinina < 30 mL/minuto;



- II. Ser diabético insulino dependente idoso (> 65 anos de idade);
- III. Apresentar hipoglicemias nos últimos três meses, comprovadas por exame laboratorial e/ou aferição de glicosímetro<sup>f</sup> e/ou relatório de atendimento hospitalar e/ou boletim de ocorrência<sup>g</sup>, dentro de quaisquer dos critérios abaixo, após terem sido excluídos fatores causais<sup>h</sup>:
  - Hipoglicemias graves<sup>i</sup>, definidas pela necessidade de auxílio de um terceiro para sua resolução;
  - Hipoglicemias não graves repetidas (definidas como dois episódios ou mais por semana) caracterizadas por glicemia capilar <54 mg/dL com ou sem sintomas ou caracterizadas por glicemia capilar <70 mg/dL com sintomas (tremores, sudorese fria, palpitações e sensação de desmaio);
  - Hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana) caracterizadas por glicemia capilar < 70 mg/dL.

#### 5.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA A DISPENSACÃO DA INSULINA DETEMIR

São candidatos à inclusão neste protocolo, **para a dispensação da insulina DETEMIR**, os pacientes que preencherem o critério abaixo:

- I. Ter diabetes mellitus na gestação e descrição da necessidade de insulino terapia em laudo médico.

#### 5.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA A DISPENSACÃO DE INSULINAS DE ULTRA-LONGA ACÃO

São candidatos à inclusão neste protocolo, **para a dispensação de INSULINAS DE ULTRALONGA ACÃO**, os pacientes que preencherem **TODOS** os critérios abaixo:

- I. Ser diabético insulino dependente em tratamento intensivo<sup>j</sup> com análogos de insulina de longa ação, por pelo menos três meses, e ser aderente às medidas terapêuticas não farmacológicas, incluindo dieta e atividade física;
- II. Efetuar acompanhamento médico regular (mínimo quatro vezes ao ano) com endocrinologista ou endocrinologista pediatra;
- III. Realizar automonitorização da glicemia (AMG) no mínimo quatro vezes ao dia;



IV. Apresentar hipoglicemias nos últimos três meses, comprovadas por exame laboratorial e/ou aferição de glicosímetro<sup>f</sup> e/ou relatório de atendimento hospitalar e/ou boletim de ocorrência<sup>g</sup>, dentro de quaisquer dos critérios abaixo, após terem sido excluídos fatores causais<sup>h</sup>:

- Hipoglicemias graves<sup>i</sup>, definidas pela necessidade de auxílio de um terceiro para sua resolução;

- Hipoglicemias não graves repetidas (definidas como dois episódios ou mais por semana) caracterizadas por glicemia capilar <54 mg/dL com ou sem sintomas ou caracterizadas por glicemia capilar <70 mg/dL com sintomas (tremores, sudorese fria, palpitações e sensação de desmaio);

- Hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana) caracterizadas por glicemia capilar < 70 mg/dL.

#### 5.3.1.CASOS ESPECIAIS

São candidatos à inclusão neste protocolo, **para a dispensação de INSULINAS DE ULTRALONGA AÇÃO**, os pacientes que preencherem os critérios **I ou II e III**:

- I. Ter doença renal crônica com clearance de creatinina < 30 mL/minuto;
- II. Ser diabético insulino dependente idoso (> 65 anos de idade);
- III. Ter utilizado análogo de insulina basal de longa ação, por pelo menos três meses, e ainda assim apresentar hipoglicemias nos últimos três meses, comprovadas por exame laboratorial e/ou aferição de glicosímetro<sup>k</sup> e/ou relatório de atendimento hospitalar e/ou boletim de ocorrência<sup>g</sup>, dentro de quaisquer dos critérios abaixo, após terem sido excluídos fatores causais<sup>h</sup>:

- Hipoglicemias graves<sup>i</sup>, definidas pela necessidade de auxílio de um terceiro para sua resolução;

- Hipoglicemias não graves repetidas (definidas como dois episódios ou mais por semana) caracterizadas por glicemia capilar <54 mg/dL com ou sem sintomas ou caracterizadas por glicemia capilar <70 mg/dL com sintomas (tremores, sudorese fria, palpitações e sensação de desmaio);

- Hipoglicemias noturnas repetidas (definidas como mais de um episódio por semana) caracterizadas por glicemia capilar < 70 mg/dL.

<sup>e</sup>Esquema basal-bolus em terapia intensiva através de múltiplas doses de insulinas (MDI) a ser realizado com insulina protamina neutra Hagedorn (NPH), ao menos duas vezes ao





dia, associada a insulina bolus (insulina regular ou insulina análoga ultrarrápida) em duas a quatro aplicações ao dia, na proporção de dose diária da insulina bolus mínima de 40% da dose total diária de insulina.<sup>8-10,16</sup>

<sup>f</sup>Cópia não autenticada das aferições da glicemia dos últimos 30 dias ou impressão de gráfico do padrão glicêmico diário com leituras da glicose dos últimos 30 dias, obtidas através do software do glicosímetro, em domicílio ou na Unidade Básica de Saúde.

<sup>g</sup>Documento oficial utilizado pelos órgãos da Polícia Civil, Polícia Federal, Polícias Militares, Bombeiros ou pela Guarda Municipal. No documento deve ser mencionada a hipoglicemia.

<sup>h</sup>Tais como omissão de refeições, aplicação de dose excessiva de insulina, hipoglicemias relacionadas à realização de exercícios físicos sem ajuste de dose.

<sup>i</sup>Caso a comprovação de hipoglicemias se baseie unicamente na ocorrência de hipoglicemias graves, será necessário agendamento para avaliação presencial com perito endocrinologista da Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF).

<sup>j</sup>Esquema basal-bolus em terapia intensiva através de MDI a ser realizado com análogo de insulina de longa ação associada a insulina bolus (insulina regular ou insulina análoga ultrarrápida), em duas a quatro aplicações ao dia, na proporção de dose diária da insulina bolus mínima de 40% da dose total diária de insulina.<sup>8-10,16</sup>

<sup>k</sup>Impressão de gráfico do padrão glicêmico diário com leituras da glicose dos últimos 30 dias obtidas através de software do glicosímetro, em domicílio ou na Unidade Básica de Saúde.

## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste protocolo os pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo:

- I. Diabéticos que não atendam aos critérios de inclusão para a dispensação dos análogos de insulina basais.
- II. Diabéticos nos quais a insulina seria utilizada como complementação (insulinização parcial).
- III. Diabéticas gestantes, com exceção à insulina detemir.
- IV. Indicação *off label* em relação à faixa etária.

## 7. TRATAMENTO

### 7.1. FÁRMACOS

- Insulina Glargina U100: solução injetável 100 UI/mL
- Insulina Detemir: solução injetável 100 UI/mL
- Insulina Glargina U300: solução injetável 300 UI/mL
- Insulina Degludeca: solução injetável 100 UI/mL



## 7.2. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

A dose da insulina basal diária deve variar entre 40% a 60% da dose total diária de insulina. O restante deve ser administrado em forma de *bolus* (com insulina regular ou insulina análoga ultrarrápida) com o objetivo de atingir metas glicêmicas pré e pós-prandiais.

## 8. TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

Aqueles incluídos neste protocolo serão reavaliados periodicamente com a apresentação de exames e laudos médicos com validade máxima de três meses e poderão ter a dispensação da insulina contemplada neste Protocolo interrompida, retornando à insulinoterapia prévia, caso apresentem QUISQUER das condições abaixo:

- I. Não seguir as recomendações médicas em relação ao tratamento não farmacológico<sup>l</sup>, uso correto das insulinas e monitorização glicêmica.
- II. Não haver redução de pelo menos 30% dos episódios hipoglicêmicos e/ou melhora da variabilidade glicêmica<sup>l</sup>.
- III. Apresentar persistente mau controle glicêmico, caracterizado pelo não alcance das metas glicêmicas, apesar dos sucessivos ajustes terapêuticos<sup>m</sup>.
- IV. Recusar-se a preencher instrumentos de monitorização e de avaliação de educação em diabetes.
- V. Recusar-se a apresentar documentos solicitados para avaliação do adequado uso dos medicamentos dispensados.

<sup>l</sup>A correção pré-prandial e a contagem de carboidratos consistem em estratégias nutricionais inseridas no tratamento não farmacológico e indicadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes a todos os diabéticos em tratamento intensivo com insulinas.

<sup>m</sup>Atestada por perito endocrinologista da GEAF com base no gráfico do padrão glicêmico diário, o qual deve ser composto por leituras da glicemia dos últimos 30 dias.

<sup>n</sup>Demonstrado por exames efetuados num período de pelo menos seis meses após a primeira dispensação.

A suspensão da dispensação dos medicamentos contemplados neste Protocolo, mediante o cumprimento dos critérios de interrupção 1,2 e 3, será precedida por aviso prévio, em carta elaborada ao médico assistente pelo médico perito endocrinologista GEAF. Na carta o perito informará o prazo para readequação ao Protocolo e o paciente será reavaliado ao final do referido prazo, através dos documentos solicitados e/ou avaliação presencial. Caso não





haja readequação ao Protocolo, a dispensação da insulina será interrompida e o paciente retornará à insulino terapia prévia. O médico perito endocrinologista GEAF poderá requerer agendamento presencial quando entender que seja necessário.

A suspensão da dispensação dos medicamentos contemplados neste Protocolo será imediata diante do cumprimento dos critérios de interrupção III e IV.

A suspensão da dispensação dos medicamentos contemplados neste Protocolo será imediata em situações de comportamento inadequado com os servidores públicos, registrada a sua ocorrência por documentação audiovisual ou por declaração de duas testemunhas presenciais.

## 9. MONITORIZAÇÃO

A monitorização dos análogos de insulina contemplados neste Protocolo será realizada pela Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). Por se tratar de doença crônica, o tratamento do diabetes mellitus é contínuo e necessita de seguimento médico regular com endocrinologista, endocrinologista pediatra ou, na ausência destes, por médico clínico com experiência no tratamento de diabetes, para adequado tratamento e rastreamento de complicações crônicas da doença.

**NOTA:** Considerando o Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec)<sup>30</sup> do Ministério da Saúde, o Sistema de Infusão Contínua de Insulina é categorizado como terapia de segunda linha para o diabetes mellitus insulino dependente. Sendo assim, é necessário que o diabético, ao requerer tal terapia ao Sistema Único de Saúde (SUS), tenha previamente se submetido a todas as possibilidades terapêuticas disponibilizadas na rede básica e especializada de saúde pública, que incluem as terapias contempladas neste Protocolo.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasper DL, et al. Harrison. Medicina Interna. 19. Ed. Rio de Janeiro. McGraw-Hill Interamericana do Brasil. 2016. Volume II.
2. Organização Mundial de Saúde. Global report on diabetes. Disponível em: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>.



3. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):311-21.
4. Telo GH, Cureau FV, de Souza MS, Andrade TS, Copês F, Schaan BD. Prevalence of diabetes in Brazil over time: a systematic review with meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8(1):65.
5. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet.* 2011;377(9781):1949-61.
6. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care.* 2000;23(10):1516-26.
7. Negrato CA, Lauris JRP, Saggiaro IB, Corradini MCM, Borges PR, Crês MC, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes between 1986 and 2015 in Bauru, Brazil. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;127:198-204.
8. THE DCCT RESEARCH GROUP: 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 329:683-689.
9. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290:2159.
10. UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS): Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *The Lancet.* 1998. 352 (9131): 854.
11. Bliss M. The history of insulin. *Diabetes Care.* 1993; 16(13 Suppl):S4-7.
12. Brostoff JM, Keen H, Brostoff J. A diabetic life before and after insulin era. *Diabetologia.* 2007; 50:1351-3.
13. Sonksen PH. The evolution of insulin treatment. *Clin Endocrinol Metab.* 1977;6:481-97.
14. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005; 352:174-83.
15. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Posicionamento Oficial da SBD 01/2011: Revisão Sobre Análogos de Insulina: Indicações e Recomendações para disponibilização pelos Serviços Públicos de Saúde. Fevereiro 2011.
16. Malerbi D, Damiani D, Rassi N, Chacra AR, Niclewicz ED, Silva Filho RL, et al. Brazilian Diabetes Society consensus statement--intensive insulin therapy and insulin pump therapy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(1):125-35.
17. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1845.



18. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005; 22:749.
19. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, et al. Association of Initiation of Basal Insulin Analogs vs Neutral Protamine Hagedorn Insulin With Hypoglycemia-Related Emergency Department Visits or Hospital Admissions and With Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2018; 320:53.
20. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
21. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180:385.
22. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:175.
23. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
24. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas* [Internet]. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
25. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676-82.
26. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):341-63.
27. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/>.
28. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas à Saúde (CID 10). Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/cadastros-nacionais/cid-10>.
29. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas à Saúde (CID 11). Disponível em: <https://www.paho.org/bra>.
30. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Bomba de infusão de insulina no tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. 2018. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio\\_BombaInfusao\\_Insulina\\_CP08\\_2018.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_BombaInfusao_Insulina_CP08_2018.pdf).