

INSULINA DEGLUDECA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 1**INSULIN DEGLUDEC IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES**Maysa Suchoj¹, Aline Paixão Alencar²**RESUMO**

Introdução: O Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma disfunção crônica do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, ocasionada pela morte das células β do pâncreas, culminando na ausência da produção de insulina e consequente hiperglicemia. Os pacientes acometidos por diabetes tipo 1 devem administrar análogos de insulina, o que culmina em diversos efeitos colaterais. Dentre as insulinas mais modernas no mercado, a Degludeca (IDeg) é um análogo de ação ultralonga, promissor no tratamento de pacientes acometidos por DM1. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa sobre os efeitos da IDeg no paciente portador de DM1. **Método:** Foi realizada uma revisão de literatura abordando os efeitos metabólicos dos principais tipos de insulinas administradas atualmente. **Resultados:** É possível observar grande eficácia dos efeitos da IDeg em pacientes DM1. Pode-se destacar a redução significativa da hipoglicemia noturna e diminuição da dose aplicada, com faixa terapêutica superior a outros análogos, além da diminuição dos níveis de HbA1c. **Conclusão:** A IDeg promove o controle glicêmico ideal e adequado para eficácia no tratamento de pacientes DM1.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Mellitus Tipo 1; Insulina; Pâncreas.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus type 1 (DM1) is a chronic dysfunction of the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, caused by the death of pancreas β cells, culminating in the absence of insulin production and consequent hyperglycemia. Patients with type 1 diabetes should administer insulin analogues, which culminates in several side effects. Among the most modern insulins on the market, Degludeca (IDeg) is an ultralong action analogue, promising in the treatment of patients with DM1. **Objective:** A literature review was conducted addressing the metabolic effects of the main types of insulin administered today. **Method:** A literature review was conducted addressing the metabolic effects of the main types of insulin administered today. **Results:** It is possible to observe a high efficacy of the effects of IDeg in patients with DM1. A significant reduction in nocturnal hypoglycemia and a reduction in the dose applied, with a therapeutic range superior to other analogues, and a decrease in HbA1c levels can be observed. **Conclusion:** Modern and promising, IDeg promotes optimal and adequate glycemic control for efficacy in the treatment of DM1 patients.

DESCRIPTORS: Diabetes Mellitus; Type 1; Insulin; Pancreas

¹ Aluna do curso de Biomedicina, oitavo semestre.

² Biomédica, Mestre em Ciências pela Universidade de São Paulo, Departamento de Biologia Celular e Tecidual e Especialista em Análises Clínicas.

INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* é uma desordem que altera o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, de caráter crônico, envolvendo hiperglicemia e defeitos da ação e/ ou da secreção de insulina¹⁻².

Em 1921, os estudos e a ciência a favor da melhora de vida dos portadores do *Diabetes Mellitus* deram um grande salto quando houve a descoberta da insulina, e ao longo destas décadas até os dias de hoje, busca-se sempre a melhora na purificação da mesma e nas suas melhores vias de administração².

Existem três formas da doença: o *Diabetes* tipo 1, o *Diabetes* tipo 2 e o *Diabetes Mellitus Gestacional*. O *Diabetes* tipo 1 (DM1) é a forma menos frequente, que atinge na maioria das vezes crianças e adolescentes; esta que causa hiperglicemia devido a destruição das células β do pâncreas, havendo a necessidade de administrá-la ao longo de toda a vida; o *diabetes* tipo 2 que é provocado pela diminuição da sensibilidade dos tecidos em relação à insulina, tendo *correlação* com a obesidade, além de causar lesões renais e o *Diabetes* gestacional caracterizado pela resistência à insulina e hiperglicemia materna, a partir do segundo trimestre de gestação^{1,3-4}.

As insulinas atualmente usadas podem ser classificadas em dois grandes grupos: as tradicionais e os análogos de insulina. Em virtude do desenvolvimento tecnológico, novas insulinas vêm sendo introduzidas no mercado. Dentre as mais modernas, a *Degludeca*, é uma insulina basal de nova geração que tem duração ultralonga. Seu objetivo é fazer com que seja administrada apenas uma vez por dia em todos os pacientes⁵⁻⁶.

A forma de armazenamento das insulinas deve ser de 4 a 6 semanas após aberta, desprezando o que não foi utilizado após a data de validade; se fechada, conservar de 2 à 8°C. Devem ser aplicadas na região subcutânea, realizada em locais de melhor absorção, como o abdome, braço, nádegas e coxas⁷.

OBJETIVO

Analisar os efeitos metabólicos, vantagens e desvantagens da administração de IDeg no tratamento do DM1.

DESENVOLVIMENTO TEÓRICO

Diabetes mellitus tipo 1

O *Diabetes Mellitus* tipo 1 é a forma menos frequen-

te da doença. Representando de 5 a 10% da incidência no país, é uma patologia de característica crônica, havendo esgotamento e morte das células β , geralmente por consequência da autoimunidade⁸.

Sendo assim, não há insulina sendo produzida para realizar o metabolismo de glicose, que permanece em excesso na corrente sanguínea, contribuindo para diversas complicações. Há um comprometimento da homeostase, prejudicando o metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Por conta do excesso de oxidação lipídica, além da perda de peso, há a formação de corpos cetônicos, provocando um estresse oxidativo que danificará ainda mais o organismo do portador. As gorduras são oxidadas de forma bastante acelerada, favorecendo a formação de corpos cetônicos, fazendo com que estes indivíduos percam peso^{3,8-9}.

A cetoacidose diabética é uma condição culminante em distúrbio de proteínas, lipídios, carboidratos, água e eletrólitos, o qual causará a hiperglicemia, a acidose metabólica, desidratação e cetose em função da deficiência da insulina, levando o portador ao coma. É considerada a maior causa de morte em pacientes diabéticos na infância, geralmente relacionada ao uso inadequado da insulina e quadros de stress oxidativo¹⁰.

Há uma forma lenta e progressiva, porém esta ocorre em adultos, sendo conhecida como diabetes autoimune latente do adulto, sendo mais rara. A função endócrina do pâncreas tem como objetivo regular os níveis de glicose no sangue, porém, a partir desta condição clínica, há a hiperglicemia e conseqüentemente a administração contínua da insulina^{1,9,11}.

Em sua caracterização genética, o DM1 apresenta uma condição poligênica, envolvendo os genes da HLA de classe II (antígeno leucocitário humano), os quais têm a possibilidade de desencadear o desenvolvimento da doença ou proteger contra a mesma. Alguns fatores ambientais são de grande importância em relação ao desenvolvimento da autoimunidade quando o indivíduo possui em seus genes a predisposição. Entre alguns fatores, estão o contato com certas infecções virais, carências nutricionais ou mesmo deficiência de vitaminas, como a vitamina D⁸⁻⁹.

O controle do Diabetes tem sua estabilidade influenciada por controles externos como aspectos emocionais, afetivos, psicossociais e familiares. Após o diagnóstico da doença, é de suma importância o uso da insulina para que haja o controle da mesma, com três ou mais doses diárias de acordo com a necessidade do paciente e seu mecanismo de ação^{6,11}.

Insulina

Desde a descoberta da insulina em 1921 por Frederick Banting, há a busca pela melhoria na qualidade de vida de insulino-dependentes. Com a sua purificação, seu modo de ação e vias de administração, isso é mais do que possível. A insulina endógena é um hormônio de característica anabólica, composto por 51 aminoácidos, dispostos em duas cadeias polipeptídicas, subdivididas em A e B^{5,12}.

O pâncreas é uma glândula mista composta por duas porções: uma porção exócrina, com ácinos pancreáticos, e uma porção endócrina, contendo ilhotas de Langerhans. Nestas ilhotas encontramos três tipos de células: as células δ , que produzem somatostatina; as células α , produtoras de glucagon, hormônio responsável por lisar o glicogênio armazenado no fígado e liberar a glicose na corrente sanguínea e as células β , produtoras de insulina, que agem contraditoriamente ao glucagon participando do armazenamento e metabolismo de glicose^{3,8,9,11}.

ESTRUTURA DA INSULINA

Insulina basal e estimulada

A secreção de insulina basal ocorre durante o jejum, que irá inibir a glicogenólise, cetogênese e a gliconeogênese. Produz 40% da insulina durante 24hs. Sua função é estender-se em nível constante de secreção de insulina sem picos de ação, irá manter o nível equilibrado de glicose para as células do organismo. É a insulina de longa duração, como o análogo de insulina estudado neste artigo, a insulina degludeca¹²⁻¹³.

Enquanto que a secreção de insulina estimulada ocorre no período pós-prandial, quando os níveis de insulina ultrapassam o valor de 80-100 mg/dL. Esta ocorre em duas fases diferentes: aumento transitório inicial (fase 1) e aumento constante prolongado (fase 2)¹².

Com o avanço tecnológico, insulinas que antes eram extraídas de bois e porcos, através de técnicas de engenharia genética, agora estão sendo substituídas por insulina recombinante humana. Há também a insulina zinco, de ação prolongada. O zinco é responsável por prolongar a ação da insulina, reduzindo assim o número de injeções que são aplicadas ao longo do dia e protamina neutral de Hagedon (NPH), que tem em sua estrutura a protamina e o zinco combinados, proporcionando um efeito mais prolongado, protocolando assim as insulinas Regular e NPH, hoje conhecidas como as insulinas humanas^{5-6,9}.

Os análogos oferecem a substituição das insulinas humanas, aproximando-se o melhor possível da fisiologia normal de um organismo, em sua função basal, onde mantém estabilidade durante todo o dia, exercendo sua função prandial, respondendo rapidamente após as refeições¹⁰.

A insulino-terapia, deve ser planejada individualmente, de acordo com o estilo de vida e necessidades para o controle da glicose, e é indispensável o seu uso no tratamento do DM1, assim que houver o diagnóstico da doença. Dentre os análogos existentes no mercado, a Degludeca é uma opção para aqueles que necessitam de um tratamento que se adeque a sua rotina e estilo de vida^{2,11, 14}.

Insulina Degludeca

Desenvolvida pela New Nordisk e aprovada para controle glicêmico pela FDA (Food And Drug Administration) em setembro de 2015, a insulina Degludeca (IDeg) ou Tresiba®, seu nome comercial, é uma insulina nova no mercado, de duração ultralonga, usada para melhor controle glicêmico, de pacientes diabéticos tipo 1 ou tipo 2; e a insulina Ryzodeg®, que contém 70:30 de mistura entre as insulinas Degludeca e aspártico¹⁴⁻¹⁵. Em sua estrutura, a insulina Degludeca tem um diácido pesado de carbono 16 acoplado com o monômero da insulina através do ácido gama-glutâmico e é solúvel numa fórmula de fenol-zinco. Após a aplicação o fenol irá dispersar e os dihexâmeros irão dar forma aos multihexâmeros que são estáveis e solúveis. Através de um depósito na camada subcutânea da pele, assume uma forma lenta e progressiva, liberando seus monômeros na circulação sanguínea, por sua ligação à albumina circulante¹³⁻¹⁶.

Sua administração é realizada via subcutânea, e aplicada apenas uma vez por dia, sem restrição de horário específico, no abdome, no braço ou na coxa, revezando o local de aplicação para evitar lipodistrofia. Sua metabolização é semelhante à insulina humana e seu tempo de ação varia de acordo com a taxa de absorção do organismo¹⁵.

Considerando que pacientes portadores de DM1 são em sua maioria crianças e adolescentes, a ação prolongada da insulina Degludeca atenua as complicações à longo prazo no organismo. Os hábitos alimentícios imprecisos são interferentes e limitantes ao uso de outras insulinas basais de menor efeito; com o uso da Degludeca não há esta desvantagem. A dose administrada deve ser individual, de forma que seja adequada as necessidades metabólicas do paciente, bem como os

níveis de glicemia e o controle ^{2,11,16}.

A farmacocinética da degludeca não é alterada em diferenças de gênero ou mesmo idade, entre jovens e adultos irá atuar da mesma maneira, assim como em pacientes com insuficiência renal ou hepática ¹⁷.

A comercialização da mesma está disponível em 100 U/mL. Para pacientes com necessidade de altas doses, há a opção de 200 U/mL, disponibilizada em formato de caneta aplicadora. A aprovação da insulina Degludeca foi baseada em dados do programa de ensaios clínicos BEGIN (programa de desenvolvimento clínico da insulina Degludeca) onde os estudos realizados com pacientes portadores de DM1, tendo como objetivo inicial reduzir os níveis de HbA1c, alcançou sucesso, demonstrando redução significativa dos níveis da mesma ¹⁷⁻¹⁸.

MÉTODOS

Para a realização deste estudo, foi utilizado o método de revisão integrativa, que visa resumir os dados presentes na literatura empírica e teórica para ampliar a compreensão de um fenômeno particular.

Foram percorridas as seguintes etapas: definição do tema e da hipótese da pesquisa; estabelecimento dos critérios para inclusão e exclusão dos estudos e busca na literatura; avaliação dos estudos incluídos na revisão; interpretação e discussão dos resultados; e síntese do artigo, abordando o conhecimento adquirido.

A questão norteadora da revisão foi: qual é a eficácia da IDeg em relação às outras insulinas do mercado? Quais são seus efeitos em pacientes com DM1?

O levantamento de dados foi realizado nas bases de dados eletrônicas: (e-books e artigos científicos dos últimos 5 anos, escolhidos e selecionados nos bancos de dados do SciELO – ScientificElectronic Library Online, Google acadêmico – scholar.google, LILACS – bireme, PUBMED – MEDLINE, eTBLAST).

A busca nas fontes eletrônicas foi realizada no período de 1 de setembro a 10 de novembro de 2016, por meio de busca avançada nas bases de dados utilizando-se como descritores *insulin therapy, diabetes mellitus type 1, insulin analogs, types insulin, insulin degludec, Degludeca, Insulina, Diabetes mellitus tipo 1, análogos de insulina*.

Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos disponíveis na íntegra online, independente da abordagem metodológica, publi-

cados nos idiomas português e inglês, com resumos indexados nas bases de dados supracitadas com dados que relacionem os efeitos da IDeg e suas vantagens na utilização em portadores de DM1.

Após seleção dos artigos, foram identificadas 100 publicações potencialmente elegíveis para serem incluídas nessa revisão. Após a leitura dos resumos, foram excluídos 94 artigos que não seriam capazes de responder a nossa questão.

No total, 6 artigos atenderam aos critérios de inclusão e responderam à pergunta da revisão. Os mesmos foram incluídos na análise dos dados, conforme detalhado no **Fluxograma 1**.

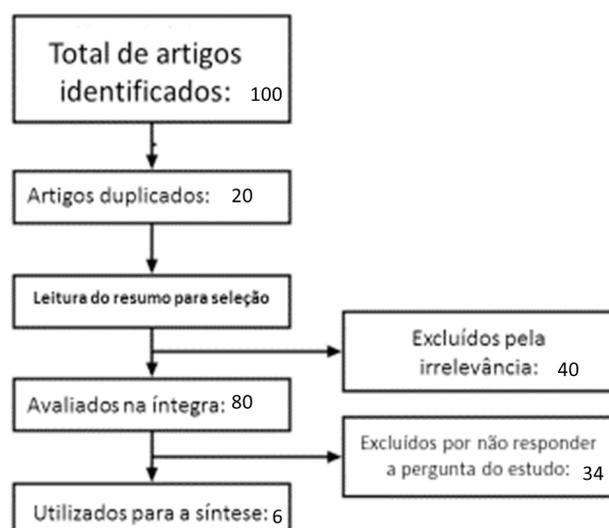


Figura 1: Fluxograma de seleção das publicações.

Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos com duplicidade de informações, ou que não auxiliaram na resposta à pergunta da revisão.

RESULTADOS

Foram selecionados 6 artigos potencialmente elegíveis para esta pesquisa, com estudos publicados entre 2014 e 2016. Estão sendo analisados artigos dos Estados Unidos da América, Itália e Japão. A análise do desempenho da insulina Degludeca está sendo utilizada para evidenciar a eficácia de tratamento. De acordo com o **quadro 1**, pode-se observar os estudos que foram realizados afim de descrever mais estudos sobre a Degludeca.

Quadro 1 – Artigos selecionados para análise de vantagens e desvantagens da insulina Degludeca

Ref.	Título do artigo	Vantagens	Desvantagens
19	Insulina: Fazendo sentido das opções atuais (Insulin: Making Sense of Current Options)	- Ação maior que 42 horas, opção basal de insulina, para uma dosagem mais flexível. - Perfil farmacodinâmico plano mais consistente quando comparados com doses equivalentes de insulina Glargina.	- Possível aumento do risco cardiovascular encontrado em uma meta-análise durante a revisão inicial do FDA.
20	Mudando de Glargina duas vezes ao dia ou Detemir para uma vez por dia Degludec melhora o controle da glicose no diabetes tipo 1. Um estudo de observação (Switching from twice-daily glargine or detemir to once-daily degludec improves glucose control in type 1 diabetes. Na observational study)	- Dose reduzida de insulina comparada ao uso de Detemir ou Glargina. - HbA1c associada com redução de 10% da dose diária. - Diminuiu a hipoglicemia noturna durante todo o tratamento. - Primeiro análogo de insulina basal com benefícios significativos sobre as insulinas Detemir e Glargina.	- A mudança de Detemir duas vezes ao dia para Degludeca aumentou a hipoglicemia diurna.
21	Eficácia e segurança da mudança da insulina Glargina para Insulina Degludeca em pessoas jovens com diabetes tipo 1 (Efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in young people with type 1 diabetes)	Níveis de FPG (glicemia em jejum) e HbA1c diminuíram com IDeg a partir do 3º mês de uso em diante e seus níveis continuaram estáveis - Diminuição de hipoglicemia noturna. - Diminuição da dose de aplicação - Não houve efeitos adversos dos pacientes nos estudos realizados.	Não houve relatos.
22	Efeito da mudança do regime basal de insulina para Degludeca sobre a qualidade de vida em pacientes japoneses com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 (Effect of switching basal insulin regimen to degludec on quality of life in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus)	- Quantidade de dose de insulina basal reduzida. - Horário de aplicação não interfere na sua ação eficaz, diferente das insulinas Detemir ou Glargina.	- Melhora na qualidade de vida apenas de pacientes DM2, sugere a ideia que diminuição das doses não significam melhora na qualidade de vida. - Nenhuma melhoria de hipoglicemia se comparado à Detemir ou Glargina, os pacientes que participaram deste estudo não haviam tido quadros de hipoglicemia com nenhuma das duas insulinas anteriormente.

23	Um estudo cruzado randomizado da eficácia e segurança de troca de insulina Glargina para insulina Degludeca em crianças com diabetes tipo 1 (A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes)	- Taxa hipoglicêmica noturna significativamente menor se comparado à insulina Glargina. - Não houve alterações com o IMC dos pacientes. - Melhora na estabilidade de glicemia se comparado as insulinas Degludeca e Glargina, de acordo com os baixos níveis HbAc1 e FPG (glicemia em jejum).	- Nenhum efeito adverso foi encontrado no presente estudo.
24	Degludeca: o novo análogo de insulina ultra-longa (Degludec: the new ultra-long insulin Analogue)	- Não há pico de ação se mantendo estável em todo o tempo. - Dependência reduzida do paciente ao horário de aplicações. - Eficaz em tratamento em pacientes de diferentes idades, IMC e grupos étnicos. - Redução de hipoglicemia noturna.	Não houve relatos.

As análises dos estudos, através de revisão bibliográfica, demonstram grande eficácia dos efeitos da insulina Degludeca no organismo de pacientes portadores de *Diabetes mellitus* tipo 1. Os resultados foram obtidos através da identificação das diferenças estatísticas de tempo de ação no organismo, onde é possível observar o notável desempenho deste tipo de insulina basal¹⁶⁻¹⁷.

Comparando-a com outros tipos de insulina basal e estimulada (Lispro, Regular, Glargina, NPH, Detemir) apresenta maior eficácia e vantagem sobre o seu tempo de ação e flexibilidade de aplicação, o que permite ao paciente uma maior autonomia¹⁶.

Dentre as novas opções de insulinas, a Degludeca como insulina basal, é promissora, pois além de seu perfil farmacocinético prolongado, melhora de fato o controle glicêmico, de acordo com a análise de HbA1c¹⁷⁻¹⁸.

Estudos apontam a redução do risco de hipoglicemia, suas taxas de hipoglicemia noturna são de 34% e 25% menores se comparado às insulinas Detemir e Glargina, respectivamente, como também é possível reduzir a glicemia em pacientes DM1 de maneira mais eficiente que se comparada às mesmas¹⁷.

A duração da ação terapêutica da Degludeca é maior do que 42 horas, enquanto que outras insulinas não conseguem o mesmo desempenho, como por exemplo a insulina Detemir que sua ação terapêutica é de 24 horas no máximo, com pico de ação; mesmo a insulina Glargina que age por 24 horas mesmo sem pico

de ação, não são capazes de superar o perfil farmacocinético da Degludeca¹⁷⁻¹⁸.

É possível perceber maior estabilidade do paciente e adesão ao tratamento, sem a possibilidade de esquecer-se de aplicar a insulina, procedimento este que é realizado várias vezes ao dia com outras insulinas. Sua concentração no sangue é avaliada de forma totalmente estável e homogênea, sem picos de ação, assim como observado no **gráfico 1**¹⁶⁻¹⁷.

A Degludeca é capaz de ligar-se de forma específica aos receptores da insulina humana, resultando assim nos mesmos efeitos farmacológicos causados pela insulina humana, pois têm alta afinidade com os receptores específicos¹⁷.

Das reações adversas mais frequentes, estão presentes infecção do trato respiratório superior, cefaleia, sinusite, diarreia e gastroenterite; outros efeitos como hipersensibilidade, lipodistrofia, reações no local da injeção. Ganho de peso e edema periférico também foram relatados¹⁷.

DISCUSSÃO

Através da pesquisa bibliográfica realizada para este estudo, foi possível evidenciar que dentre as vantagens que mais se destacam nos estudos em comum é a redução da hipoglicemia noturna, ação farmacocinética superior aos outros análogos de insulina, como Glargina e Detemir, redução de HbA1C e melhora do controle glicêmico²⁰⁻²¹.

A hipoglicemia noturna não é reduzida com uso de outros análogos de insulina, assim como também não mantém estabilidade sem picos em sua ação da mesma forma com que a Degludeca consegue²³.

Se comparado aos outros análogos, não foram encontradas redução na frequência em que a hipoglicemia global ocorre; porém no estudo com identificação de referência 21 aponta que houve redução significativa de hipoglicemia global somente após 12 meses de tratamento. Em nenhum estudo foi relatado casos de hipoglicemia grave com nenhum dos análogos de insulina basal²¹.

Em relação à idade, não houve diferença entre a eficácia de ação entre crianças, adolescentes e jovens adultos, a IDeg mostrou-se eficaz em todos os estudos com diferentes faixas etárias²⁴.

É possível afirmar que suas vantagens se sobrepõem aos relatos de desvantagens descritos na literatura, onde as mesmas descritas nos estudos são incomuns entre si. Os estudos com identificação de re-

ferências 21, 23 e 24 não possuem relatos afirmando nenhuma desvantagem no uso da IDeg, porém todos os estudos possuem descrições de evidentes vantagens de seu uso se comparado as outras insulinas. Em todos os estudos houve afirmações de sua vantagem sob as outras insulinas, Detemir e Glargina, o que a torna superior aos outros análogos^{21, 23-24}.

A insulina Degludeca apresenta quase o mesmo perfil de sequenciamento da insulina humana. Essa semelhança encontrada entre a insulina humana e a Degludeca, promove um efeito mais aproximado as necessidades metabólicas do organismo, por este motivo é possível explicar o desempenho eficaz da IDeg em pacientes DM1²⁴.

CONCLUSÃO

A insulina de ação ultralonga IDeg, é promissora sobre outros análogos, como Detemir® e Glargina®, estas que foram lançadas anteriormente à IDeg ao mercado, entram em desvantagem desde a aprovação da mesma. Com a redução significativa de hipoglicemia noturna, flexibilidade em seus horários de aplicação, redução de doses diárias e estabilidade de sua ação, além de proporcionar melhor controle glicêmico; é possível afirmar eficácia no tratamento para pacientes acometidos por DM1.

REFERÊNCIAS

- 1 Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Insulinas análogas para Diabetes Mellitus tipo I: Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, CONITEC; 2014. 35 p.
- 2 Marcelino DB, Carvalho MDB. Reflexões sobre o diabetes tipo 1 e sua relação com o emocional. Psicologia: reflexão e crítica. 2008; 18(1):72-77.
- 3 Guyton AC, Hall JE, Tratado de fisiologia médica. Elsevier Brasil. 2006.
- 4 Weinert LS, Silveiro SP, Oppermann ML, Salazar CC, Simionato BM, Siebeneichler A, et al. Gestational diabetes management: a multidisciplinary treatment algorithm. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. 2006; 55(7), 435-445.
- 5 Campos RA. Insulinoterapia. Nascer e Crescer. 2011; 20(3):182-184.

- 6 Biester T, Blaesig S, Remus, K, Aschemeier B, Kordonouri O, Granhall C, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014; 15(1):27-33.
- 7 Prefeitura Municipal de São José do Rio Preto, Secretaria de Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica. Informe Técnico 03/2012 Insulinas – Conservação e Utilização.
- 8 Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry*. New York: W.H. Freeman, 2008.
- 9 Milech A, Oliveira JEP, Venci S et al. Orgs. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). [acesso em: 20 setembro de 2016]. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016. il. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>.
- 10 Mendonça ER, Hirschheimer MR. ALAD – Associação Latino-Americana de Diabetes: Consenso sobre diagnóstico e tratamento do DM na criança e no adolescente. Lima, Perú: 28 de agosto de 2000.
- 11 Santos JR, Enumo SRF. Adolescentes com diabetes mellitus tipo 1: Seu cotidiano enfrentamento da doença. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2003 16(2):411-425.
- 12 Rolla A. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Advantages of Insulin Analogues and Premixed Insulin Analogues Over Human Insulins: Impact on Efficacy and Safety. *The American Journal of Medicine* 2008;121:S9–S19.
- 13 Schmid H. New options in insulin therapy. *Jornal de pediatria*. 2003; 83(5):S146-S154.
- 14 Traynor K. Insulin degludec products approved for diabetes. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2015; 72(21):1834.
- 15 Pollock RF, Tikkanen CK. A short-term cost-utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes in Denmark. *Journal of Medical Economics*, (just-accepted). 2016; 1-19.
- 16 Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther* 2003;25:1541-1577.
- 17 Rolla A. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Advantages of Insulin Analogues and Premixed Insulin Analogues Over Human Insulins: Impact on Efficacy and Safety. *Am J Med*. 2008 Jun;121(6 Suppl):S9-S19.
- 18 Raedler LA. Tresiba (Insulin Degludec Injection) and Ryzodeg 70/30 (Insulin Degludec and Insulin Aspart Injection): Two New Insulin Analogs for Glycemic Control in Diabetes Mellitus. *Am Health Drug Benefits*. 2016 Mar; 9(Spec Feature): 144–148.
- 19 Segal AR, Vootla T, Beaser RS. Insulin: Making Sense of Current Options. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016 Dec;45(4):845-874.
- 20 Galasso S, Facchinetti A, Bonora BM, Mariano V, Boscari F, Cipponeri E, et al. Switching from twice-daily glargine or detemir to once-daily degludec improves glucose control in type 1 diabetes. An observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 Dec;26(12):1112-1119.
- 21 Urakami T, Kuwabara R, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. Efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in young people with type 1 diabetes. *Endocr J*. 2016;63(2):159-167.
- 22 Okada M, Okada M, Nishigami J, Yamaaki N, Furukawa K, Ohyama K et al. Effect of switching basal insulin regimen to degludec on quality of life in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Health Care Sci*. 2015;1: 26.
- 23 Urakami T, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocrine Journal*. *Endocr J*. 2017 Feb 27;64(2):133-140.
- 24 Tambascia MA, Eliaschewitz FG. Degludec: the new ultra-long insulin analogue. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 Jun 26;7:57.