

Diabetes mellitus tipo 1: uma revisão da literatura

Type 1 diabetes mellitus: a review of the literature

DOI:10.34117/bjdv8n5-290

Recebimento dos originais: 21/03/2022

Aceitação para publicação: 29/04/2022

Carolina Maria Saraiva Nóbrega Ferreira

Acadêmica de medicina – 6º período

Instituição: Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Endereço: Rua Dom Rodolfo Pena, 14/301 – Fátima – Valença/RJ - CEP: 27600-000

E-mail: carolsaraiva12@hotmail.com

Daniela Souto

Acadêmica de medicina – 11º período

Instituição: Centro Universitário de Valença – UNIFAA

Endereço: Avenida Luiz Perry, 26/104 - Centro - Juiz de Fora/MG - CEP: 36015-380

E-mail: dani13souto@yahoo.com.br

Giovanna Volpe Navarro

Acadêmica de medicina – 6º período

Instituição: Centro Universitário de Valença – UNIFAA

Endereço: Rua Clowes Edwiges Consentino, 55/201 – Dona Angelina

Valença/RJ - CEP: 27600-000

E-mail: giovannavolpen@hotmail.com

Manoela Triani Domingos da Silva

Acadêmica de medicina – 6º período

Instituição: Centro Universitário de Valença – UNIFAA

Endereço: Rua Durval Curzio, 307 – Fátima – Valença/RJ - CEP: 27600-000

E-mail: manaelatriani2@gmail.com

Maria Luiza Monteiro Rodrigues

Acadêmica de medicina – 9º período

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema

Endereço: Avenida Presidente Itamar Franco, 1717/603 - São Mateus

Juiz de Fora/MG CEP: 36016-321

E-mail: marialuizamonteiorodrigues1@gmail.com

Matheus Nakabori Serejo

Acadêmico de medicina – 10º período

Instituição: Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Endereço: Rua Coronel João Rufino, 71/306 – Centro – Valença/RJ - CEP: 27600-000

E-mail: matheus-serejo@hotmail.com

Walquiria da Silva Pedra Parreira

Acadêmica de medicina – 6º período

Instituição: Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Endereço: Rua Sargento Vitor Hugo, 61 – Fátima – Valença/RJ - CEP: 27600-000

E-mail: walquiriaparreira@gmail.com

Yana Neto Faria Rosa

Acadêmica de medicina – 6º período

Instituição: Centro Universitário de Valença - UNIFAA

Endereço: Rua Humberto Petagna, 30 – Monte D'Ouro – Valença/RJ - CEP: 27600-000

E-mail: yn.rosa@gmail.com

RESUMO

Introdução: O diabetes tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune que resulta da insuficiência da produção endógena de insulina devido ao ataque às células beta pancreáticas produtoras do hormônio. As manifestações clínicas decorrem do consequente aumento nos níveis séricos de glicose. Trata-se de uma patologia intimamente associada a diversas complicações agudas e crônicas. O tratamento, de uma forma geral, consiste na reposição de insulina através da mimetização das condições fisiológicas. O diagnóstico de DM1 é fator de risco para acometimento de outras doenças autoimunes, diante disso, o rastreamento deve ser conduzido de maneira adequada. **Objetivos:** O objetivo desse estudo é revisar sobre a diabetes mellitus tipo 1, compreendendo epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. **Métodos:** Os bancos de dados Pubmed, Diretrizes e UpToDate foram pesquisados eletronicamente utilizando os descritores diabetes mellitus; diabetes mellitus tipo 1; DM1 nos idiomas inglês e português. **Discussão e Conclusão:** O diagnóstico é laboratorial, geralmente obtido após manifestações clínicas abruptas durante o período da infância/adolescência. O tratamento é pautado na mimetização da secreção fisiológicas de insulina, entretanto o sucesso do mesmo envolve diversos fatores que incluem: educação em diabetes, apoio familiar e acompanhamento psicossocial. O monitoramento constante da glicemia é de suma importância para manter os níveis glicêmicos dentro da meta estipulada e para o ajuste de dose da medicação. O tratamento correto mostra-se efetivo para a redução de complicações agudas e crônicas da doença.

Palavras-chave: diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, DM1.

ABSTRACT

Introduction: Type 1 diabetes (T1DD) is an autoimmune disease that results from insufficient endogenous insulin production due to an attack on pancreatic beta cells that produce the hormone. The clinical manifestations result from the consequent increase in serum glucose levels. It is a pathology closely associated with several acute and chronic complications. The treatment, in general, consists of insulin replacement by mimicking physiological conditions. The diagnosis of DM1 is a risk factor for the involvement of other autoimmune diseases, in view of this, screening should be conducted appropriately. **Objectives:** The aim of this study is to review about type 1 diabetes mellitus, comprising epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Methods:** The databases Pubmed, Guidelines and UpToDate were searched electronically using the descriptors diabetes mellitus; diabetes mellitus type 1; DM1 in English and Portuguese languages. **Discussion and Conclusion:** The diagnosis is laboratory-based, usually obtained after abrupt clinical manifestations during childhood/adolescence. The treatment is based on the mimicking of physiological insulin secretion, however its success involves several factors that include diabetes education, family support, and psychosocial follow-up. The constant monitoring of blood glucose is of utmost importance to keep the glycemic levels within the stipulated goal and to adjust the dosage of medication. The correct treatment is effective in reducing acute and chronic complications of the disease.

Keywords: diabetes mellitus, diabetes mellitus type 1, DM1.

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma patologia que está associada ao ataque autoimune às células beta pancreáticas produtoras de insulina. Este processo ocorre em indivíduos geneticamente susceptíveis e, provavelmente, desencadeado por um ou mais agentes ambientais. Marcadores imunológicos são detectáveis após o início do processo autoimune e marcadores metabólicos podem ser detectados com testes sensíveis. A progressão da doença ocorre durante muitos meses ou anos durante os quais o indivíduo acometido é assintomático e euglicêmico. A manifestação sintomática se faz presente quando as células endócrinas remanescentes não conseguem manter os níveis glicêmicos nos padrões fisiológicos.^{1,6,7,10}

O DM1 é mais comum em crianças e adolescentes, sendo assim, é uma doença que está intimamente com o processo de desenvolvimento e formação de personalidade. Diante disso, o manejo da doença acaba indo muito além do controle glicêmico, fatores como educação em diabetes, acompanhamento psicossocial e apoio familiar são determinantes para o sucesso no tratamento.⁴

A reposição de insulina é a base para o tratamento do DM1, preferencialmente deve-se optar por estratégias que mimetizam a secreção fisiológica do hormônio. As metas glicêmicas também seguem os padrões de normalidade a fim de diminuir as chances de complicações agudas e crônicas da doença. O tratamento e as metas devem ser individualizados de acordo com a realidade de cada paciente, leva-se sempre em consideração o risco-benefício de cada estratégia adotada.^{4,12}

2 OBJETIVO

O objetivo desse estudo é revisar sobre a diabetes mellitus tipo 1, compreendendo epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento.

3 MÉTODOS

Os bancos de dados Pubmed, Diretrizes e UpToDate foram pesquisados eletronicamente utilizando os descritores diabetes mellitus; diabetes mellitus tipo 1; DM1 nos idiomas inglês e português. Foram utilizados apenas publicações de livre acesso, estudos randomizados e publicados nos últimos 5 anos.

4 DESENVOLVIMENTO

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma das doenças crônicas mais comuns diagnosticada na infância, sua patogênese se dá pela destruição autoimune das células beta pancreáticas produtoras de insulina nas ilhotas de Langerhans. Esse processo ocorre em indivíduos geneticamente susceptíveis e, provavelmente, desencadeado por um ou mais agentes ambientes. Apesar da maioria das doenças autoimunes serem mais frequentes em mulheres, o DM1 não apresenta diferenciação significativa na incidência quanto ao sexo. A idade de apresentação da doença possui um aspecto bimodal, sendo o primeiro pico aos 4 a 6 anos de idade e o segundo pico aos 10 a 14 anos de idade. Aproximadamente 80% dos casos são diagnosticados em pacientes menores de 19 anos.^{2,4,6}

É uma doença poligênica com um pequeno número de genes com grande influência, sendo eles, o sistema antígeno leucocitário humano (HLA) e muitos genes com pequena influência. O risco de progressão do diabetes tipo 1 é conferido por alelos HLA DR/DQ específicos, por exemplo, DRB1*03-DQB1*0201 (DR3) ou DRB1*04-DQB1*0302 (DR4). Além disso, os alelos HLA, como DQB1*0602, estão associados à proteção dominante da doença em várias populações.⁷

Vários autoanticorpos séricos clinicamente úteis podem ser detectados durante a fase pré-clínica do diabetes tipo 1, incluindo anticorpos de células das ilhotas (ICA), autoanticorpos de insulina (IAA), anticorpos para descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), anticorpos para proteínas semelhantes à tirosina fosfatase, como como proteína associada ao insulinoma (IA-2, ICA512) e anticorpos para o transportador de zinco 8 (ZnT8). A triagem para risco de DM1 com dosagem de autoanticorpos deve ser considerada para familiares de primeiro grau de pessoas acometidas apenas se houver a possibilidade de inserir pessoas de risco em estudos clínicos visando prevenção do DM segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBG).^{6,7,10}

A sintomatologia inicial do DM1 é, usualmente, um dos seguintes quadros: polidipsia crônica, poliúria e perda de peso com hiperglicemia e cetoanemia (apresentação clássica) ou cetoacidose diabética. Pacientes com os sintomas clássicos geralmente se apresentam no ambulatório parecendo levemente doentes, com queixas vagas, como perda de peso e letargia, diferente dos quadros de cetoacidose que é a principal causa de morbidade e mortalidade em crianças com DM1, caracterizada por acidose metabólica e, dentre diversos sintomas, pode levar à distúrbios eletrolíticos graves, alterações no estado mental e lesões cerebrais. Apesar das apresentações clínicas,

uma parcela relevante dos pacientes acometidos descobre a doença antes mesmo das manifestações agudas, o que caracteriza a descoberta incidental silenciosa.^{4,9}

O diagnóstico da diabetes mellitus segue os seguintes critérios: glicemia plasmática em jejum maior ou igual a 126 mg/dl, glicemia duas horas após uma sobrecarga de 75 g de glicose igual ou superior a 200 mg/dl ou a HbA1c maior ou igual a 6,5%. É necessário que dois exames estejam alterados. Se somente um exame estiver alterado, este deverá ser repetido para confirmação. É recomendado sempre considerar fatores clínicos e laboratoriais na interpretação dos resultados dos exames. Além disso, sintomas inequívocos de hiperglicemia associado à glicemia ao acaso maior ou igual a 200 mg/dl também caracterizam o diagnóstico.¹⁰

O diagnóstico diferencial entre DM1 e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) deve ser considerado apenas clinicamente. Exames complementares só devem ser solicitados em casos de apresentações atípicas da doença. Apresentações estas que incluem: apresentação clínica insidiosa em crianças e adolescentes, especialmente com acantose nigricans, obesidade e disglucemia leve; apresentação abrupta em adultos, especialmente sem hiperglicemia prévia recente, sem fator desencadeante para hiperglicemia (como medicamentos hiperglicemiantes ou infecções), sem obesidade e/ou com história de autoimunidade pessoal ou familiar; necessidade de início de insulino terapia nos primeiros anos após o diagnóstico em adultos para controle glicêmico adequado; cetoacidose diabética ao diagnóstico em adultos, evoluindo subsequentemente com baixas doses de insulina, especialmente em associação com obesidade. Diante disso, o resultado positivo de autoanticorpos confirma o diagnóstico de DM1.⁸

Uma vez diagnosticado o DM1, a educação inicial em diabetes e o treinamento de autocuidado fornecidos por uma equipe multidisciplinar permitem efetivamente que o paciente e a família adquiram o conhecimento e as habilidades necessárias para o cuidado. Os membros da equipe devem incluir um endocrinologista, enfermeiro educador, nutricionista e profissional de saúde mental que possa fornecer educação e cuidados específicos para pediatria (considerando que a maioria dos diagnósticos são realizados na infância). O gerenciamento abrangente por uma equipe pediátrica de diabetes reduz o número de hospitalizações e visitas ao pronto-socorro e é custo-efetivo.⁴

O manejo bem-sucedido do DM1 está diretamente relacionado com o equilíbrio e controle glicêmico rigoroso, que reduz o risco de sequelas a longo prazo da hiperglicemia crônica, com o objetivo de evitar hipoglicemia grave. A hipoglicemia grave pode ocorrer com mais frequência no cenário de controle mais rigoroso, mas as tecnologias mais

recentes mitigam esse risco em graus variáveis. Metas glicêmicas direcionadas e realistas dentro do contexto de cada paciente definem o que se acredita ser o melhor equilíbrio entre essas complicações de longo e curto prazo. A idade e o estado de desenvolvimento do paciente e o nível de envolvimento da família são fatores importantes no estabelecimento de um plano de manejo prático que pode ser implementado pelo paciente e sua família. Manter o crescimento, desenvolvimento e maturação emocional normais e apoiar o aumento da independência e autocuidado do diabetes à medida que a criança cresce são fatores indispensáveis no tratamento. ⁴

O início da insulinoterapia é realizado de imediato após o diagnóstico clínico da doença, para prevenir a descompensação metabólica e a cetoacidose diabética. Deve-se dar preferência à esquemas de insulinização que mimetizam a secreção fisiológica de insulina (tratamento intensivo com insulina basal e prandial, com múltiplas aplicações ou infusão subcutânea contínua de insulina, em casos de não obtenção de controle efetivo com múltiplas aplicações), com o objetivo de evitar grandes variações glicêmicas e atingir metas de controle glicêmico estabelecidas para a faixa etária. Nos primeiros dias de diagnóstico, a família e o paciente começam a entender o processo da doença e são treinados para aferir as concentrações de glicose no sangue, administrar insulina, reconhecer e tratar a hipoglicemia e medir as concentrações de cetona no sangue ou na urina. ^{4,12}

A suplementação da terapia com insulina com agentes como metformina, análogos de amilina e agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) foi estudada em adultos com DM1, mas a segurança e a eficácia destes agentes não foram estabelecidas. Dentre essas terapias adjuvantes, a pramlintida é a mais promissora, com base em estudos em adultos, mas requer manejo cuidadoso para evitar hipoglicemia grave. ⁴

Em uma primeira etapa da doença, geralmente o DM1 cursa com um período de remissão do diabetes, o comumente chamado de “lua de mel”. Durante esse período, as células beta funcionais remanescentes secretam alguma insulina endógena, resultando em uma menor necessidade exógena. O monitoramento cuidadoso da glicemia é obrigatório, uma vez que episódios de hipoglicemia são prováveis se a dose de insulina não for ajustada adequadamente. A duração desta fase é variável e pode durar vários meses a vários anos. O aumento dos níveis de glicose no sangue, HbA1c e o aumento da necessidade de insulina exógena indicam o fim desta fase. Na prática, é uma forma de

aclimatação ao diagnóstico e manejo da doença, as manifestações clínicas e o tratamento vão se intensificando com o decorrer desse período.³

Após a fase inicial, a equipe de diabetes continua prestando cuidados, ensinando e apoiando a criança e a família. São ensinados e reforçados os conceitos que incluem a interação da insulina, dieta e exercício nas concentrações de glicose no sangue. Um regime de gestão específico para cada paciente é projetado para alcançar o melhor controle de glicose possível. Além disso, o clínico deve explicar que o controle glicêmico rigoroso ajuda a prevenir sequelas a longo prazo do DM1, essa discussão deve ser repetida e reforçada sempre que necessário, principalmente se o controle glicêmico estiver abaixo do ideal.⁴

À medida que a criança cresce, a educação e o treinamento são direcionados para o aumento da autonomia e do autogerenciamento do paciente. O apoio psicossocial adequado à idade para o paciente e família por um profissional de saúde mental proficiente melhora a adesão ao plano de manejo. À medida que o adolescente se aproxima da idade adulta, deve haver uma transição ordenada para o autogerenciamento independente com apoio da família e da equipe de tratamento do diabetes.⁴

O monitoramento do controle glicêmico é realizado através da dosagem sérica da hemoglobina glicada (HbA1c), normalmente a cada 3 meses, um indicativo de controle glicêmico de longo prazo. Já o monitoramento frequente da glicose sanguínea é realizado através de várias aferições diárias por amostragens de sangue por ponta de dedo ou por dispositivo de monitoramento contínuo de glicose. Dados estes que são utilizados para adequação de dosagem de insulina e correções de episódios de hipoglicemias ou hiperglicemias.⁴

As metas de HbA1c devem ser adaptadas ao indivíduo, equilibrando os benefícios demonstrados em relação à prevenção e atraso nas complicações micro e macrovasculares com o risco de hipoglicemia. Para a maioria dos adultos com diabetes tipo 1, buscamos um valor de HbA1c $\leq 7\%$. As metas de HbA1c podem ser maiores em pessoas nas quais os riscos de um controle mais rígido superam os benefícios. Já a glicemia alvo, em geral, é de 70 a 180 mg/dL, enquanto minimiza o tempo em hipoglicemia (<70 mg/dL) e hiperglicemia (>180 mg/dL) e evitando leituras de glicose de <54 mg/dL e >250 mg/dL.

11

Entre as complicações glicêmicas agudas destacam-se a hipoglicemia, hiperglicemia e a cetoacidose diabética. Cronicamente, o espectro de complicações se amplifica, entre eles predominam: distúrbios de crescimento, peso, desenvolvimento

esquelético e puberal; doenças autoimunes, principalmente tireoidite e doença celíaca; distúrbios psiquiátricos, alta prevalência de depressão e transtornos alimentares; vasculopatias, incluindo nefropatia, retinopatia, neuropatia e doenças cardiovasculares; além de gastroparesia, necrobiose lipoídica, mobilidade articular limitada, irregularidades menstruais, paroníquia, deficiência de cálcio, vitamina D e alterações ósseas. ¹

O rastreamento de determinadas comorbidades autoimunes em paciente DM1 é justificado pelo risco 20 a 25% maior, quando comparados à população geral. No Brasil, a avaliação da função tireoidiana com dosagem de TSH e anticorpos antitireoidianos está recomendada no momento do diagnóstico do DM1 e, posteriormente, a cada período de um ano a dois anos ou quando houver quadro clínico sugestivo de hipotireoidismo. Em crianças, o rastreamento de doença celíaca é recomendado no diagnóstico, segundo e no quinto ano, além de quando houver sintomas gastrointestinais ou baixa estatura com diminuição da velocidade de crescimento. Em adultos, o rastreamento de doença celíaca deve ser considerado na presença de manifestações clínicas gastrointestinais, perda de peso, controle metabólico ruim ou hipoglicemias inexplicáveis. Não existem outras recomendações de rastreamento de rotina para outras comorbidades autoimunes, exceto quando houver suspeita clínica. ⁵

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que, trata-se de uma patologia que deve ser conduzida pela implementação de um plano terapêutico que visa manter o controle glicêmico o mais próximo do fisiológico possível, com a devida segurança do paciente. O tratamento ineficiente expõe o paciente a riscos de sequelas a longo prazo e a complicações agudas importante. O sucesso no tratamento está intimamente relacionado à educação, apoio psicossocial e treinamento intensivo tanto de quem é acometido pela doença quanto da parcela da família que convive com o paciente.

REFERÊNCIAS

1. Lynne L Levitsky, MD; Madhusmita Misra, MD, MPH. **Complications and screening in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.** UpToDate. Março 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/complications-and-screening-in-children-and-adolescents-with-type-1-diabetes-mellitus?search=diabetes%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7#H1570479105
2. Lynne L Levitsky, MD; Madhusmita Misra, MD, MPH. **Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents.** UpToDate. Março 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-presentation-and-diagnosis-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?search=diabetes%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H7
3. Lynne L Levitsky, MD; Madhusmita Misra, MD, MPH. **Insulin therapy for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus.** UpToDate. Março 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/insulin-therapy-for-children-and-adolescents-with-type-1-diabetes-mellitus?search=diabetes%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H2370941177
4. Lynne L Levitsky, MD; Madhusmita Misra, MD, MPH. **Overview of the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents.** UpToDate. Março 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-type-1-diabetes-mellitus-in-children-and-adolescents?search=diabetes%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
5. Marcia Puñales, Susana Viegas Chen, Rafael Machado Mantovani, Monica Gabbay. **Rastreamento de comorbidades autoimunes no DM1.** Sociedade Brasileira de Diabetes. Janeiro 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/rastreamento-de-comorbidades-autoimunes-no-dm1/>
6. Massimo Pietropaolo, MD. **Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus.** UpToDate. Março 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-type-1-diabetes-mellitus?search=diabetes%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
7. Massimo Pietropaolo, MD. **Prediction of type 1 diabetes mellitus.** UpToDate. Março 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/prediction-of-type-1-diabetes-mellitus?search=diabetes%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=5~150&usage_type=default&display_rank=5
8. Melanie Rodacki, Milena Teles, Monica Gabbay. **Classificação do diabetes.** Sociedade Brasileira de Diabetes. Janeiro 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/>

9. Nicole Glaser, MD. **Diabetic ketoacidosis in children: Clinical features and diagnosis.** UpToDate. Março 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-in-children-clinical-features-and-diagnosis?search=diabetes%20tipo%201&topicRef=5816&source=see_link

10. Roberta Cobas, Melanie Rodacki, Luciano Giacaglia, Luis Eduardo Procopio Calliari, Renata Maria Noronha, Cynthia Valerio, Joaquim Custódio, Mauro Scharf, Cristiano Roberto, Grimaldi Barcellos, Maithe Pimentel Tomarchio, Maria Elizabeth Rossi da Silva, Rosa Ferreira dos Santos, Lenita Zajdenverg, Monica Gabbay. **Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2.** Sociedade Brasileira de Diabetes. Fevereiro 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/diagnostico-e-rastreamento-do-diabetes-tipo-2/>

11. Ruth S Weinstock, MD, PhD. **Management of blood glucose in adults with type 1 diabetes mellitus.** UpToDate. Março 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/management-of-blood-glucose-in-adults-with-type-1-diabetes-mellitus?search=diabetes%20tipo%201&source=search_result&selectedTitle=4~150&u_sage_type=default&display_rank=4

12. Wellington S. Silva Júnior, Monica Andrade Lima Gabbay e Rodrigo Nunes Lamounier. **Insulinoterapia no diabetes mellitus tipo 1 (DM1).** Sociedade Brasileira de Diabetes. Janeiro 2022. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/insulinoterapia-no-diabetes-mellitus-tipo-1-dm1/>