



Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade da Beira Interior



# **Novas abordagens em Insulinoterapia:**

## **Infusão Subcutânea Contínua de Insulina**

Realizado por:

**Ana Carolina Pinheiro de Amorim**

Orientado por:

**Prof. Doutor Manuel Carlos Lemos**

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Covilhã, Junho de 2008**

## Sumário

A Infusão Subcutânea Contínua de Insulina tem sido utilizada em doentes com Diabetes Mellitus Tipo 1 com o objectivo de otimizar o controlo glicémico. Estudos que comprovaram o efeito da optimização do controlo glicémico na prevenção e no atraso do aparecimento das complicações relacionadas com a Diabetes Mellitus induziram um aumento da utilização da técnica de Infusão Subcutânea Contínua de Insulina (CSII), ou terapêutica com bombas infusoras de insulina. O objectivo desta revisão teórica é clarificar as vantagens e desvantagens da CSII, as indicações para a sua utilização e as possíveis complicações, em comparação com a utilização de outros esquemas de terapêutica intensiva com insulina.

Os artigos analisados sugerem que, na maioria dos doentes, os valores de glicemia e de HbA1c são ligeiramente inferiores nos utilizadores de CSII, em comparação com os utilizadores de Injecções Múltiplas Diárias (MDI). A qualidade de vida parece ser superior nos indivíduos que utilizam CSII. As taxas de hipoglicemia e cetoacidose diabética parecem ser ligeiramente inferiores ou semelhantes às apresentadas pelos utilizadores de MDI. No entanto, a informação é controversa e não permite tirar conclusões absolutas.

Os resultados mais favorecedores da técnica de CSII foram obtidos em ensaios nos quais havia uma definição prévia e específica das indicações para a utilização de bombas de insulina. Estas indicações incluíam: fraco controlo glicémico, presença do fenómeno de alvorada, história de hipoglicemia sem pródromos, necessidade de maior flexibilidade no estilo de vida e gravidez. O número de diabéticos Tipo 1 que tem indicação para a utilização de bombas de insulina, e portanto pode beneficiar significativamente desta modalidade terapêutica, é reduzido. Desta forma, não deverá ser difícil providenciar recursos económicos no Sistema Nacional de Saúde para compartilhar a utilização de bombas de insulina por estes doentes.

## **Abstract**

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) has been used in selected Type 1 diabetic subjects to achieve strict blood glucose control. Data suggesting that near-normal glycemic control prevents or delays complications of diabetes has led to an increase in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or insulin pump use. This review is about the advantages and disadvantages of CSII, the indications for its use and possible complications, compared with modern intensified insulin injection regimens.

The articles reviewed suggest that, in most patients, mean blood glucose concentrations and glycated hemoglobin percentages are either slightly lower on CSII versus Multiple Daily Injections (MDI). Quality of life seems to be significantly improved in CSII users. The rates of hypoglycemia and ketoacidosis also seem to be slightly lower or similar to the ones of MDI. However the data is contradictory and doesn't allow strong conclusions to be taken.

The best results obtained in clinical trials were associated with previous definition of specific indications for insulin pump use. These indications included: poor glycemic control despite intensified insulin regimens, the presence of dawn phenomenon, history of hypoglycemic unawareness, need for lifestyle flexibility, and pregnancy. The number of Type 1 diabetic patients who have indication for insulin pump use, and therefore may benefit substantially from CSII, is quite small. For this reason, the necessary funds should be easily set aside by the Health Care System in charge.

## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a todos os responsáveis da Faculdade de Ciências da Saúde por esta oportunidade de realizar tão cedo no meu trajecto de vida um mestrado há tantos anos sonhado.

Apesar de todos os contratempos encontrados, houve sempre alguém para me guiar com muita paciência e sapiência. Por este motivo gostaria de agradecer ao meu orientador de mestrado, o Prof.º Dr.º Manuel Carlos Lemos.

Um especial agradecimento à Dr.ª Conceição Bacelar e à Prof.ª Dr.ª Helena Cardoso, que amavelmente se disponibilizaram para apoiar a parte prática que decorreu paralelamente à revisão teórica realizada.

Gostaria de agradecer também ao Dr. João Correia não só pelo apoio científico que me ofereceu, mas sobretudo por me ter dado acesso à convivência quase diária com doentes com Diabetes Mellitus Tipo 1.

Como não poderia deixar de ser, um agradecimento aos meus pais e ao meu irmão pelo papel importantíssimo que tiveram, e continuam a ter, na minha educação.

E finalmente um agradecimento mais que merecido ao Ricardo, à Nídia, ao Zé Pedro e à Joana por todo o apoio que sempre me deram, mas principalmente nos últimos meses.

## Índice

Sumário.....	ii
Abstract.....	iii
Agradecimentos .....	iv
Índice .....	v
1. Introdução .....	1
2. Diabetes Mellitus.....	6
2.1. Definição.....	6
2.2. Classificação .....	7
2.3. Epidemiologia. ....	11
3. Diabetes Mellitus Tipo 1.....	13
3.1. Definição.....	13
3.2. Epidemiologia .....	13
3.3. Fisiologia.....	15
3.4. Patogenia.....	18
3.5. Sinais e Sintomas.....	19
3.6. Rastreio .....	22
3.7. Diagnóstico .....	22
3.8. Tratamento .....	25
3.9. Complicações .....	32
3.10. Prognóstico.....	39

4. Insulinoterapia.....	40
4.1. História da Insulina.....	40
4.2. Biossíntese de Insulina.....	42
4.3. Estrutura da Insulina.....	43
4.4. Secreção de Insulina.....	44
4.5. Acção da Insulina.....	46
4.6. Insulinas Disponíveis.....	49
4.7. Vias de Administração.....	55
4.8. Indicações.....	60
4.9. Contra-indicações.....	61
4.10. Interações.....	61
4.11. Utilização durante a Gravidez.....	62
4.12. Utilização em Situações Especiais.....	62
4.13. Efeitos Secundários.....	63
4.14. Esquemas de Tratamento.....	66
5. Infusão Subcutânea Contínua de Insulina (CSII).....	72
5.1. Definição.....	72
5.2. Epidemiologia.....	73
5.3. Bombas de Insulina disponíveis.....	78
5.4. Indicações.....	90
5.5. Contra-indicações.....	101
5.6. Complicações.....	102
5.7. Seguimento.....	103
5.8. Prognóstico.....	105
6. Conclusão.....	107
Bibliografia.....	110

## Índice de Quadros

Quadro 1: Classificação etiológica de Diabetes Mellitus Tipo 1 – Outros tipos específicos .....	9
Quadro 2: Manifestações de Cetoacidose Diabética. ....	21
Quadro 3: Critérios de Diagnóstico de Diabetes Mellitus .....	25
Quadro 4: Objectivos do controlo glicémico .....	27
Quadro 5: Factores precipitantes de Cetoacidose Diabética.....	34
Quadro 6: Valores laboratoriais da Cetoacidose Diabética e do Estado Hiperosmolar Hiper-glicémico .....	37
Quadro 7: Complicações Crónicas de Diabetes Mellitus .....	38
Quadro 8: Exemplos de esquemas terapêuticas com insulina para um doente do sexo masculino, 70 kg de peso, com DM Tipo 1 .....	69
Quadro 9: Características do dispositivo H-TRONplus V100.....	80
Quadro 10: Características do dispositivo Accu-Chek Spirit .....	84

## Índice de Figuras

Figura 1: Alterações da glicemia: tipos etiológicos e estadios .....	19
Figura 2: Estrutura da proinsulina humana constituída pela cadeia C e pelas cadeias A e B ligadas através de pontes dissulfito. ....	44
Figura 3: Padrão de libertação bifásico da insulina em resposta à estimulação com insulina.....	46
Figura 4: Bomba infusora de insulina: Modelo H-TRONplus V100 .....	79
Figura 5: Bomba infusora de insulina: Modelo Accu-Chek Spirit .....	82
Figura 6: Paciente com bomba de insulina: Modelo Accu-Chek Spirit .....	83
Figura 7: Bomba infusora de insulina. Modelo MiniMed Paradigm REAL-Time .....	87
Figura 8: Paciente com bomba de insulina: Modelo MiniMed Paradigm REAL-Time .....	89

## **1. Introdução**

Na década de 70 do século passado, iniciou-se o desenvolvimento de uma nova técnica de terapêutica de Diabetes Mellitus Tipo 1. Desde que foi introduzida, a Infusão Subcutânea Contínua de Insulina, também denominada recentemente como terapêutica com bomba infusora de insulina, tem vindo a apresentar bons resultados na área do controlo metabólico.

Através de um estudo realizado em 1993, denominado The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), esta técnica de terapêutica intensiva com insulina ganhou reconhecimento a nível mundial pois apresentou vantagens superiores às das outras técnicas utilizadas, como as Injecções Múltiplas Diárias.

A maioria dos estudos realizados após o DCCT comprova as vantagens da terapêutica com Infusão Contínua Subcutânea de Insulina, demonstrando melhorias acentuadas relativamente aos esquemas de terapêutica não intensiva de insulina, e melhorias menos evidentes em relação às Injecções Múltiplas Diárias. A principal desvantagem demonstrada relativamente às restantes formas terapêuticas foi o elevado custo associado a esta técnica.

A Infusão Subcutânea Contínua de Insulina é realizada na prática através da utilização de um dispositivo electromecânico portátil, responsável pela administração de insulina de uma forma muito semelhante à libertação fisiológica de insulina por um indivíduo não diabético.



A administração da insulina baseia-se na infusão contínua de insulina de acção rápida ou ultra-rápida, de forma a mimetizar a libertação basal fisiológica da insulina, e na infusão de bólus pré-prandiais de insulina para mimetizar a libertação de insulina estimulada pela ingestão alimentar.

O número de doentes que utilizam este esquema de tratamento tem vindo a aumentar de forma exponencial a nível mundial. No entanto, em Portugal, a divulgação da Infusão Subcutânea Contínua de Insulina tem estado quase totalmente limitada ao Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Em 2006 iniciou-se um processo de divulgação nacional deste esquema de tratamento que cursou com a formação de uma Subcomissão das Bombas Infusoras de Insulina. Actualmente, a Sociedade Portuguesa de Diabetologia já apresenta guidelines de utilização da técnica de Infusão Subcutânea Contínua de Insulina.

O número de doentes que utilizam este esquema em Portugal tem vindo a aumentar, mas de forma lenta e gradual. Isto é explicado pelo facto desta técnica ainda não ser comparticipada pelo Estado Português.

O objectivo da realização desta tese de mestrado é fazer uma revisão teórica actualizada sobre Insulinoterapia em doentes com Diabetes Mellitus Tipo 1, com o intuito de enfatizar o papel da Infusão Subcutânea Contínua de Insulina neste contexto.

A escolha do tema deveu-se a factores pessoais, profissionais e sociais.

Pessoalmente, penso que o elevado número de doentes com Diabetes Mellitus marcou consideravelmente a minha formação profissional nos últimos anos. Durante os estágios que desenvolvi pelas várias especialidades, quer de cuidados primários, quer de cuidados secundários ou até terciários, tive contacto com centenas de doentes diagnosticados com esta patologia crónica.

Talvez por surgir em indivíduos mais jovens, a Diabetes Mellitus Tipo 1 suscita maior interesse da minha parte. O facto de estarem condicionados a uma vida com responsabilidades diárias acrescidas e inúmeros sacrifícios em prol do tratamento da sua condição, de forma a tentarem evitar o desenvolvimento das frequentes e graves complicações futuras, apela ao espírito médico e científico, com o desejo de encontrar algo que torne o seu percurso um pouco mais fácil.

Profissionalmente, considero que esta revisão possa ser útil não só para mim, mas também para o leitor. A recente divulgação exagerada e desorganizada desta técnica de terapêutica intensiva de insulina a nível nacional, sobretudo através dos meios de telecomunicações, impõe a necessidade de realizar uma revisão teórica dedicada a este tema.

Portanto, o objectivo final desta tese de mestrado consiste em fornecer, à comunidade portuguesa, informação devidamente citada e organizada, de forma clara e acessível, sobre a Infusão Subcutânea Contínua de Insulina, também denominada como terapêutica com bombas infusoras de insulina.

A informação necessária para a realização da revisão bibliográfica foi adquirida através de várias pesquisas no PubMed. Foram analisados todos os 342 artigos

disponíveis nesta base de dados que incluíssem os termos “CSII” ou “insulin pump”, publicados entre 2005 e 2008 (nos últimos três anos). Alguns dados, sobretudo conceitos prévios da área da Endocrinologia, foram retirados também de livros publicados recentemente.

Os sites oficiais da American Diabetes Association e da Sociedade Portuguesa de Diabetologia também foram utilizados para obtenção de informação recente, não publicada sob a forma de artigos.

Para esclarecimento de determinadas informações disponíveis em alguns dos artigos seleccionados, foi necessário pesquisar também certas fontes bibliográficas apresentadas pelos autores dos artigos em questão.

A informação sobre os dispositivos de Infusão Subcutânea Contínua de Insulina disponíveis em Portugal, incluindo as figuras, foram retiradas dos sites oficiais das empresas responsáveis pela sua comercialização e alguma informação foi fornecida directamente pelos representantes das empresas em questão (Roche® e Medtronic®).

A tese está dividida em vários capítulos e subcapítulos, de forma a possibilitar uma leitura organizada dos principais aspectos relacionados com a Insulinoterapia, e principalmente a Infusão Subcutânea Contínua de Insulina.

O primeiro capítulo representa uma breve introdução, que desvenda os objectivos da tese, assim como os métodos utilizados para a sua realização.

O segundo capítulo introduz o leitor no contexto da doença seleccionada para esta revisão: a Diabetes Mellitus, com referência à definição, à classificação e à epidemiologia desta doença.

O terceiro capítulo é inteiramente dedicado à caracterização da Diabetes Mellitus Tipo 1, o subtipo seleccionado para esta revisão teórica, de forma a apresentar um trabalho mais conciso e organizado.

O quarto capítulo incide sobre a Insulinoterapia, o ponto-chave da terapêutica de Diabetes Mellitus Tipo 1. Neste capítulo são abordados os diferentes tipos de Insulina disponíveis em Portugal e as suas características, as diferentes formas de administração de Insulina e os possíveis esquemas terapêuticos a utilizar neste contexto.

O quinto capítulo é dedicado à Infusão Subcutânea Contínua de Insulina, o ponto central desta tese de mestrado. Os objectivos deste capítulo são: salientar as características desta técnica de terapêutica intensiva com insulina em doentes com Diabetes Mellitus Tipo 1; conhecer os dispositivos disponíveis em Portugal; apresentar resultados de estudos realizados em doentes neste contexto e compará-los com outras formas de terapêutica intensiva com insulina; enumerar as vantagens e desvantagens desta técnica; expor as indicações e as contra-indicações para a sua utilização.

## **2. Diabetes Mellitus**

### **2.1. Definição**

O termo “Diabetes” foi inventado por Araetus de Cappodocia 81-133 anos d.C. (depois de Cristo). Mais tarde, em 1675, a palavra “Mellitus”, que significa doce em latim, foi adicionada por Thomas Willis para valorizar o sabor doce do sangue e da urina dos doentes (Ahmed AM, 2002).

Actualmente a Diabetes Mellitus (DM) é definida como um grupo de patologias metabólicas que partilham o mesmo fenótipo: síndrome hiperglicémico. Apesar de se manifestarem do mesmo modo, cada uma das patologias incluídas neste grupo está associada a diferentes factores etiológicos e fisiopatológicos. A etiologia é muito variável, mas admite-se que depende sobretudo da interacção de factores genéticos, ambientais e estilos de vida. A fisiopatologia envolve três mecanismos principais que contribuem para a hiperglicemia: diminuição da secreção da insulina, diminuição da utilização da glicose, aumento da produção de glicose (Powers AC, 2005).

A classificação da DM nos seus subgrupos baseia-se sobretudo na etiologia e no diferente envolvimento de cada um dos mecanismos fisiopatológicos (Powers AC, 2005).

As alterações metabólicas associadas à DM causam alterações fisiopatológicas secundárias, responsáveis pelo aparecimento das complicações da doença. As complicações podem envolver quase todos os órgãos do corpo humano e sua gravidade

varia entre ligeira a fatal. Nos E.U.A. a DM é a principal causa de insuficiência renal, amputação não-traumática dos membros inferiores e de cegueira no adulto. Considera-se que a elevada morbidade e mortalidade associadas à DM, assim como os elevados gastos em saúde, estão relacionados com a elevada incidência das complicações da DM e não propriamente com o síndrome hiperglicémico (Powers AC, 2005).

A DM ainda não tem cura, embora já existam vários estudos promissores sobretudo na área do transplante pancreático, e por isso o estado hiperglicémico ao qual os doentes estão sujeitos depende do tratamento eficaz da doença, tanto farmacológico como não farmacológico. Apesar da investigação extensa realizada na área do tratamento farmacológico da DM, o controlo da doença ainda não foi conseguido, e a maioria dos doentes encontra-se em estado hiperglicémico constantemente, o que está associado ao aparecimento das complicações (Powers AC, 2005).

Devido às recentes mudanças do estilo de vida das populações, com aumento do sedentarismo, da obesidade e das dietas desequilibradas, a incidência de DM tem vindo a aumentar mundialmente e prevê-se que no futuro a incidência seja cada vez maior, assim como a mortalidade associada (Powers AC, 2005). Alguns autores já consideram a DM como a epidemia do século XXI, juntamente com a obesidade (Bosch X, 2002) (Ametov AS, 2002).

## 2.2. Classificação

A primeira classificação mundialmente aceite de DM foi publicada pela OMS em 1980 (Paiva C, 2001). Esta propunha a distinção de dois tipos de Diabetes: Tipo I ou

IDDM (Insulin Dependent Diabetes Mellitus) e Tipo II ou NIDDM (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus) (Paiva C, 2001).

Em 1985 esta classificação foi revista, os termos Tipo I e Tipo II foram omitidos e introduziu-se um novo subtipo da doença: MRDM (Malnutrition-related Diabetes Mellitus) (Paiva C, 2001).

Em ambas as classificações eram mencionados também, como Outros Tipos de Diabetes, a ITG (Impaired Glucose Tolerance) e a Diabetes Mellitus Gestacional (Paiva C, 2001).

Em 1992 a classificação revista de 1985 foi adoptada pelo ICD-10, tornando esta classificação mundialmente conhecida e aceite (Paiva C, 2001).

No entanto, há alguns anos atrás surgiu a necessidade de rever a classificação de DM. Apesar de se basear na etiologia dos diversos subtipos, a primeira antiga classificação também se baseava na apresentação clínica e no tratamento da doença (Paiva C, 2001).

À medida que a necessidade de terapêutica com insulina em doentes com DM Tipo II foi sendo divulgada internacionalmente, as comunidades científicas depararam-se com dificuldades na denominação dos doentes pertencentes à categoria dos NIDDM que utilizavam insulina (Paiva C, 2001). Do elevado número de erros induzidos por estas alterações na terapêutica dos diferentes subtipos e da confusão gerada pela utilização de numeração romana para os diferentes subtipos da doença, surgiu a necessidade de rever a classificação da DM (Paiva C, 2001).

Segundo as *Clinical Practice Recommendations* (American Diabetes Association, 2008), a última classificação de DM inclui quatro categorias, de acordo

com o mecanismo fisiopatológico (elaborada em 1997 por uma comissão internacional de peritos, *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* patrocinada pela *American Diabetes Association*):

- Diabetes Tipo 1 (resulta da destruição de células  $\beta$  do pâncreas e frequentemente termina na deficiência absoluta de insulina);
- Diabetes Tipo 2 (resulta da deficiência progressiva da produção de insulina num contexto de resistência periférica dos tecidos à acção da insulina);
- Diabetes Gestacional (Diabetes diagnosticado durante a gravidez);
- Outros tipos específicos (ver Quadro 1).

**Quadro 1:** Classificação etiológica de Diabetes Mellitus Tipo 1 – Outros tipos específicos.

<p><b>A. Defeitos genéticos da função das células <math>\beta</math></b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Cromossoma 12, HNF-1<math>\alpha</math> (MODY3)</li><li>2. Cromossoma 7, glucoquinase (MODY2)</li><li>3. Cromossoma 20, HNF-4<math>\alpha</math> (MODY1)</li><li>4. Cromossoma 13, IPF-1 (MODY4)</li><li>5. Cromossoma 17, HNF-1<math>\beta</math> (MODY5)</li><li>6. Cromossoma 2, <i>NeuroD1</i> (MODY6)</li><li>7. DNA mitocôndrial</li><li>8. Outros</li></ol>
<p><b>B. Defeitos genéticos da acção da insulina</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Resistência à Insulina Tipo A</li><li>2. Leprechaunism</li><li>3. Síndrome de Rabson-Mendenhall</li><li>4. Diabetes lipoatrófico</li><li>5. Outros</li></ol>
<p><b>C. Patologias do pâncreas exócrino</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pancreatite</li><li>2. Trauma/pancreatectomia</li><li>3. Neoplasia</li><li>4. Fibrose Quística</li><li>5. Hemocromatose</li><li>6. Pancreatopatia Fibrolitiásica</li><li>7. Outros</li></ol>



<p><b>D. Endocrinopatias</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Acromegalia</li><li>2. Síndrome de Cushing</li><li>3. Glucagonoma</li><li>4. Feocromocitoma</li><li>5. Hipertiroidismo</li><li>6. Somatostatina</li><li>7. Aldosteronoma</li><li>8. Outros</li></ol>
<p><b>E. Induzido por fármacos ou químicos</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Vacor</li><li>2. Pentamidina</li><li>3. Ácido Nicotínico</li><li>4. Glucocorticóides</li><li>5. Hormonas Tiroideias</li><li>6. Diazoxide</li><li>7. Agonistas <math>\beta</math>-adrenérgicos</li><li>8. Tiazidas</li><li>9. Dilantina</li><li>10. Interferão <math>\alpha</math></li><li>11. Outros</li></ol>
<p><b>F. Infecções</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Rubéola Congénita</li><li>2. Citomegalovírus</li><li>3. Outros</li></ol>
<p><b>G. Formas pouco frequentes de diabetes auto-imune</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Síndrome de “Stiff-man”</li><li>2. Anticorpos anti-receptores de insulina</li><li>3. Outros</li></ol>
<p><b>H. Outros síndromes genéticas por vezes associados a diabetes</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Síndrome de Down</li><li>2. Síndrome de Klinefelter</li><li>3. Síndrome de Turner</li><li>4. Síndrome de Wolfram</li><li>5. Ataxia de Friedreich</li><li>6. Coreia de Huntington</li><li>7. Síndrome de Laurence-Moon-Biedl</li><li>8. Distrofia miotónica</li><li>9. Porfírias</li><li>10. Síndrome de Prader-Willi</li><li>11. Outros</li></ol>

**Fonte:** Adaptado de American Diabetes Association. 2004, ‘Clinical practice recommendations’ *Diabetes Care*, vol. 27, suppl. 1, pp. 5-10.

### 2.3. Epidemiologia

A prevalência de todos os tipos de DM a nível mundial tem vindo a aumentar exponencialmente nas últimas décadas. No entanto, a prevalência de DM Tipo 2 destaca-se por ter sofrido um aumento desproporcional, relativamente aos outros subtipos de DM.

Em 2005 havia cerca de 20,8 milhões de indivíduos com DM nos Estados Unidos, o correspondente a cerca de 7% da população (Centers for Disease Control and Prevention, 2005). Nesse estudo utilizaram-se diversas variáveis para calcular inclusivamente o número de indivíduos com DM ainda não diagnosticada e verificou-se que correspondiam a cerca de um terço dos doentes.

A incidência da DM varia de acordo com a idade, atingindo os valores mais elevados no grupo dos idosos (>65 anos) e os menos elevados nas crianças e adolescentes (<20 anos). A DM atinge de forma idêntica ambos os sexos, apenas com ligeiro predomínio do sexo masculino a partir dos 60 anos.

A distribuição geográfica de DM é muito variável. Os países escandinavos apresentam a incidência mais elevada de DM Tipo 1 a nível mundial, enquanto os países na costa do Oceano Pacífico, como o Japão e a China, apresentam as menores incidências. A DM Tipo 2 apresenta incidências muito elevadas em determinadas ilhas do Oceano Pacífico, incidências elevadas na Índia e nos E.U.A. e incidências relativamente baixas na Rússia e na China. Acredita-se que estas variações geográficas se devem a factores genéticos no caso da DM Tipo 1, e a factores genéticos, culturais e ambientais no caso da DM Tipo 2. Em cada país, a distribuição também varia de acordo

com os diversos grupos étnicos existentes. Nos E.U.A. verificamos que diversas raças/etnias são consideradas como factor de risco para o desenvolvimento de DM. Em 2005 estimou-se que a prevalência de DM seria de 13,3% nos Afro-americanos, 9,5% nos Hispânicos, 15,1% nos Nativos (Alaska e os índios), valores muito superiores aos 8,7% obtidos nas estimativas da raça caucasiana.

### **3. Diabetes Mellitus Tipo 1**

#### 3.1. Definição

Patologia metabólica crónica causada por um défice absoluto ou relativo da produção de insulina (Powers AC, 2005).

A insulina, uma hormona anabólica, é produzida nas células  $\beta$  do pâncreas. Quando estas células não existem, são disfuncionais ou são destruídas, a diminuição da quantidade de insulina circulante provoca uma diminuição do armazenamento da glicose, entre outros fenómenos metabólicos, responsáveis pelo aparecimento do estado hiperglicémico característico da DM. Uma vez que a perda de células  $\beta$  geralmente não é reversível, estes indivíduos ficam dependentes da utilização de insulina exógena para o resto da sua vida, de forma a tentarem controlar o metabolismo da forma mais parecida com a fisiológica possível (Powers AC, 2005).

#### 3.2. Epidemiologia

Nos E.U.A. a incidência de DM Tipo 1 é, aproximadamente, de 15 casos/100.000 indivíduos anualmente (Lamb WH, 2007). Relativamente a estatísticas portuguesas, um estudo realizado por Karvonen M (2000) sobre a incidência mundial de DM Tipo 1 em crianças com idade inferior a 14 anos, revelou que a incidência de DM Tipo 1 na zona de Coimbra é de 9,71 casos/100,000 habitantes por ano, enquanto na zona de Portalegre é de 21,1 casos/100,000 habitantes por ano.

Até aos 20 anos de idade, cerca de 3 em cada 1000 crianças desenvolvem DM Tipo 1. A nível internacional, as incidências são muito variáveis. A China apresenta a taxa de incidência mais baixa (0,61 casos/ 100.000 habitantes), enquanto a Finlândia apresenta a taxa mais alta a nível mundial (41,4 casos/ 100.000 habitantes) (Lamb WH, 2007).

Actualmente, na maioria dos países, a incidência de DM Tipo 1 já atingiu mais do dobro dos valores apresentados há cerca de 20 anos atrás e estima-se que estes números continuem em crescimento (Powers AC, 2005).

A DM Tipo 1 pode surgir em qualquer idade, mas na maioria dos casos surge antes dos 20 anos de idade. A taxa de incidência aumenta com a idade até ao estágio médio da puberdade, após o qual inicia-se uma regressão. Em alguns países com elevada prevalência da doença, pode existir um padrão de distribuição etária bimodal, com um pico menos significativo na primeira infância (4-6 anos) e outro mais acentuado no início da puberdade (10-14 anos). A incidência de DM Tipo 1 no primeiro ano de vida é muito baixa, mas deve ser sempre considerada esta hipótese diagnóstica uma vez que a mortalidade associada a um atraso na sua detecção é muito elevada (Powers AC, 2005).

A taxa de incidência é similar em ambos os sexos, com uma ligeira predileção do sexo masculino nos países com elevada incidência da doença e do sexo feminino nos países com baixa incidência (Powers AC, 2005).

A raça caucasiana é a mais afectada pela DM Tipo 1, com incidência 1,5 vezes superior à das raças negra e hispânica. Estudos realizados em populações emigrantes de países com baixa incidência para países de elevada incidência, demonstraram que o

risco de DM Tipo 1 nestes indivíduos aproxima-se dos valores mais elevados (Powers AC, 2005).

### 3.3. Fisiologia

A insulina é produzida nas células  $\beta$  dos ilhéus pancreáticos. É inicialmente sintetizada sob a forma de um polipeptídeo precursor de 86 aminoácidos, denominado preproinsulina. Durante o processamento proteolítico subsequente, é removido um peptídeo sinalizador do aminoterminal, e deste modo a preproinsulina passa a proinsulina. A proinsulina está relacionada estruturalmente com as IGFs I e II, as quais são capazes de se ligar de modo mais fraco aos receptores de insulina (Powers AC, 2005).

Após a clivagem de um fragmento residual interno da proinsulina, esta dá origem ao Peptídeo C e a duas cadeias (A e B) unidas por pontes dissulfito, que constituem a molécula de insulina. A molécula de insulina e o Peptídeo C são armazenados em conjunto nos grânulos secretores das células  $\beta$  e libertados em conjunto também quando estas células recebem o estímulo adequado. Uma vez que o Peptídeo C é menos susceptível à degradação hepática, comparativamente à molécula de insulina, este é considerado como um marcador fiável da secreção de insulina endógena. Também pode ser utilizado na avaliação de um episódio de hipoglicemia, para distinguir a insulina endógena da exógena (Powers AC, 2005).

A glicose é o principal factor regulador da libertação de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. No entanto, existem outros factores associados a este fenómeno, como por

exemplo os aminoácidos, os corpos cetônicos, vários nutrientes, peptídeos gastrointestinais (incretinas) e alguns neurotransmissores (Powers AC, 2005).

Quando os níveis de glicemia são superiores a 70 mg/dL, a glicose é transportada para o interior das células  $\beta$  através de transportadores GLUT-2 desencadeando uma cascata de eventos que termina na síntese de insulina. A cascata inicia-se quando, no interior das células  $\beta$ , as moléculas de glicose sofrem um processo de desfosforilação pela enzima Glucoquinase, sendo transformadas em Glicose-6-Fosfato. Este passo é essencial para a regulação de todo o mecanismo de estimulação da síntese de insulina, porque se não houvesse um limite máximo de actividade da Glucoquinase, não haveria um feed-back negativo e a produção de Insulina poderia ser exagerada ou até infinita. De seguida, as moléculas de Glicose-6-Fosfato entram no processo de Glicólise, com a consequente produção de ATP, inibindo a actividade dos canais de potássio-sensíveis ao ATP (Powers AC, 2005). Estes canais são o alvo da acção de determinados fármacos antidiabéticos orais, como as sulfonilureias e as meglitinidas, que são considerados como secretagogos de insulina (a ligação destes fármacos aos canais de potássio-sensíveis ao ATP inactiva-os, estimulando a produção de insulina). A inibição dos canais de potássio-sensíveis ao ATP leva a despolarização da membrana e consequente abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem. O influxo de cálcio estimula a secreção dos grânulos de insulina armazenados no interior das células pancreáticas (Powers AC, 2005).

O perfil de secreção da insulina revela um padrão de libertação pulsátil, com pequenos picos secretores a cada 10 minutos, sobrepostos a uma base oscilante de grande amplitude a cada 80 a 150 minutos (Powers AC, 2005).

A Insulina é uma hormona anabólica essencial para o processamento metabólico adequado dos hidratos de carbono, dos lípidos e das proteínas. Reduz os níveis séricos de glicose, uma vez que estimula a entrada de glicose nas células musculares e o armazenamento de glicose sob a forma de glicogénio, sobretudo no fígado (Glicogénese). Estimula também o armazenamento de ácidos gordos livres sob a forma de triglicérideos (Powers AC, 2005). Ao mesmo tempo, a Insulina inibe a conversão do glicogénio em glicose (Glicogénólise) e a conversão dos triglicérideos em ácidos gordos livres e corpos cetónicos (Lipólise). Inibe também a produção de glicose através de vias alternativas, sobretudo no fígado e nos rins (Neoglicogénese) (Powers AC, 2005). O papel da Insulina é descrito com maior pormenor no capítulo sobre Insulinoterapia.

Quando a quantidade de insulina circulante não é adequada, diminui a acentuada influência da hormona sobre todos estes mecanismos. Desta forma, diminui a entrada de glicose nas células musculares, diminui a glicogénese, diminui o armazenamento de adipócitos, e aumenta a glicogénólise, a lipólise e a neoglicogénese (Powers AC, 2005). Todos estes fenómenos são responsáveis pelo aumento significativo da concentração sérica de glicose (hiperglicemia). O estado de hiperglicemia mantém-se uma vez que os mecanismos de eliminação da glicose, apesar de aumentados, não são suficientes. A eliminação renal contínua de elevadas quantidades de glicose (glicosúria) é responsável pelo aumento da diurese (diurese osmótica) e conseqüentemente níveis variáveis de desidratação. Sem a administração de insulina exógena, a contínua depleção da glicose, da gordura e das proteínas armazenadas, juntamente com a desidratação, leva inevitavelmente à morte (Powers AC, 2005).



### 3.4. Patogenia

A DM Tipo 1A (subtipo auto-imune) resulta da interação de vários factores genéticos, ambientais e imunológicos responsáveis pela destruição das células  $\beta$  do pâncreas (Powers AC, 2005).

A Figura 1 representa o modelo temporal de evolução da DM Tipo 1, apresentado pela American Diabetes Association (2004). Segundo este modelo, existem indivíduos geneticamente predispostos à doença com função normal de células  $\beta$ , qualitativa e quantitativamente, que quando expostos a um estímulo imunológico iniciam um processo auto-imune com destruição progressiva das células  $\beta$  (Powers AC, 2005). Só quando a percentagem de células funcionantes atinge a barreira dos 20% é que a produção de insulina deixa de ser adequada às necessidades fisiológicas do organismo. Progressivamente, a produção de insulina será nula (Powers AC, 2005).

A velocidade da diminuição da massa células  $\beta$  funcionantes varia de indivíduo para indivíduo, pelo que não existe uma linha temporal bem delimitada entre cada fase (Powers AC, 2005).

Este modelo considera ainda a existência de uma “fase de lua-de-mel” nos primeiros dois anos de doença, que está associado a um aumento temporário da produção de insulina endógena e portanto a uma necessidade diminuída de insulina exógena (Powers AC, 2005).



A glicosúria está associada a diversos sintomas do foro urinário, como o aumento da frequência urinária, poliúria, nictúria e enurese secundária. No entanto, como também são sintomas comuns em crianças saudáveis, são desvalorizados pelos pais (Lamb WH, 2007).

A polidipsia, secundária ao fenómeno de diurese osmótica (glicosúria acentuada), é muito frequente e pode ser o sintoma mais valorizado tanto pelas crianças, como pelos pais (Lamb WH, 2007).

A perda de peso numa criança com o apetite normal ou até aumentado, também é um sintoma frequente (Lamb WH, 2007). Embora não seja muito valorizado como sintoma, a sua tradução na redução dos percentis da criança (ou o “cruzamento de percentis”), avaliados nas consultas da infância pelo Clínico Geral ou pelo Pediatra, frequentemente leva a uma revalorização do sintoma (Lamb WH, 2007). A perda de peso deve-se à perda do efeito anabólico da Insulina, predominando o efeito catabólico das outras hormonas, com diminuição do armazenamento de proteínas e lípidos (Lamb WH, 2007).

Para além destes sintomas, o doente também pode queixar-se de hipotensão postural e parestesias (Lamb WH, 2007).

Frequentemente o diagnóstico de DM Tipo 1 é feito após um episódio de Cetoacidose Diabética (Lamb WH, 2007). A gravidade deste quadro clínico faz que a maioria destes doentes se dirijam ao serviço de Urgência, ao contrário dos restantes sintomas iniciais pouco sugestivos que não são suficientes para alarmar o doente e fazê-

lo recorrer a uma consulta médica (Lamb WH, 2007). Os sinais e sintomas desta patologia estão descritos no Quadro 2.

As características de Cetoacidose Diabética encontram-se descritas em maior pormenor no Capítulo sobre Complicações da DM Tipo 1.

**Quadro 2:** Manifestações de Cetoacidose Diabética.

<b>Sintomas</b> Naúseas Vómitos Sede Poliúria Dor abdominal Dispneia
<b>Sinais</b> Taquicardia Diminuição da hidratação das mucosas Diminuição do turgor da pele Taquipneia Respiração de Kussmaul Dispneia Dor abdominal (semelhante à da pancreatite ou do abdómen agudo) Alterações da consciência, incluindo coma

**Fonte:** Adaptado de Powers, A.C. 2005, 'Diabetes Mellitus' in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edn, ed. Kasper, D.L. Lisbon: McGraw-Hill.

### 3.6. Rastreio

Geralmente, os indivíduos com DM Tipo 1 apresentam-se com sintomas agudos da doença e níveis de glicemia extremamente elevados. Devido à gravidade do quadro, na maioria dos casos o diagnóstico é feito pouco tempo após a instalação do quadro de

hiperglicemia (quando a percentagem de células  $\beta$  funcionantes é inferior a 20%) (Powers AC, 2005).

Segundo as Clinical Practice Recommendations (American Diabetes Association, 2008), o rastreio de doentes assintomáticos através da pesquisa de auto-anticorpos relacionados com a DM Tipo 1 (exemplos: anticorpos anti-GAD, anti-insulina, entre outros) justifica-se apenas em doentes associados a elevado risco de desenvolvimento da doença, por várias razões:

- Não estão completamente definidos, ou estandardizados, os valores dos marcadores auto-imunes a partir dos quais são considerados como significativos.
- Não existe consenso sobre o algoritmo a seguir após um teste de rastreio com resultados positivos.
- A incidência de DM Tipo 1 é muito reduzida, calcula-se que o rastreio para a população em geral permite apenas identificar cerca de 0,5% dos doentes que se encontram em estadios de pré-diabetes.
- Apesar do elevado número de estudos realizados, ainda não foram encontrados métodos eficazes para a prevenção da doença.

### 3.7. Diagnóstico

Segundo as Clinical Practice Recommendations (American Diabetes Association, 2008) existem dois exames utilizados para diagnosticar Diabetes Mellitus:

- Determinação da glicemia em jejum – Determinação da concentração da glicose plasmática numa amostra de sangue venoso obtida após 8 horas de jejum do doente, no mínimo.
- PTGO (Prova de Tolerância à Glicose Oral) – Ingestão de 75g de glicose diluídas em 300 ml de água, ou 1,75g de glicose por cada kg do peso ideal correspondente à idade do doente, se este for uma criança. A ingestão deste preparado deve demorar no máximo 5 minutos, após os quais se iniciam as medições da glicemia plasmática, em amostras de sangue venoso, exactamente aos 0 e aos 120 minutos. Há alguns anos atrás realizavam-se medições da glicemia aos 30, aos 60 e aos 90 minutos também, mas actualmente apenas estão recomendadas as medições aos 0 e aos 120 minutos.

O resultado positivo de cada um destes exames deve ser sempre confirmado subsequentemente, excepto quando existam sintomas inequívocos de hiperglicemia (American Diabetes Association, 2008).

Excepto durante a gravidez, a determinação da glicemia em jejum é o método preferencial de diagnóstico de DM, segundo as Clinical Practice Recommendations (American Diabetes Association, 2008).

Apesar da PTGO apresentar taxas mais elevadas de sensibilidade e especificidade não é utilizada preferencialmente como método de diagnóstico pois é menos reprodutível e mais difícil de realizar (American Diabetes Association, 2008). Ao

contrário da determinação da glicemia em jejum, que é mais fácil de realizar, melhor aceite pelos doentes e envolve menos custos (American Diabetes Association, 2008).

Estudos comprovam que a maioria dos doentes com DM não detectados através da determinação da glicemia em jejum, mas detectáveis através da PTGO, apresentam valores de Hemoglobina A1C inferiores a 7,0%, ou seja, estão associados a níveis de glicose circulante mais baixos nos meses anteriores (American Diabetes Association, 2008).

A PTGO pode ser utilizada como método diagnóstico em algumas situações específicas: quando existem elevadas suspeitas de DM e a determinação da glicemia em jejum é negativa; após resultados compatíveis com Anomalias da Glicose em Jejum; na gravidez após a obtenção de resultados positivos na prova de O'Sullivan (American Diabetes Association, 2008).

A utilização da medição da Hb A1c como método diagnóstico já não está recomendada actualmente (American Diabetes Association, 2008).

Os três critérios utilizados actualmente para o diagnóstico de Diabetes Mellitus encontram-se expostos no Quadro 3.

**Quadro 3:** Critérios de Diagnóstico de Diabetes Mellitus

**1. Glicose em jejum  $\geq 126$  mg/dl**

(O jejum é definido como ausência de ingestão calórica durante pelo menos 8 horas)\*

OU

**2. Sintomas de hiperglicemia associados a um valor de glicemia casual  $\geq 200$  mg/dl**

(Casual é definido como qualquer hora do dia, sem relação com a hora da última refeição)

(Os sintomas clássicos de hiperglicemia são: poliúria, polidipsia e perda de peso sem explicação)

OU

**3. Glicose plasmática às 2 horas  $\geq 200$  mg/dl durante uma PTGO**

(O teste deve ser realizado de acordo com a descrição da Organização Mundial de Saúde, com a ingestão de 75g de glicose dissolvida em água) \*

**Notas:** Na ausência de sintomas clássicos de diabetes mellitus, estes critérios devem ser confirmados através da repetição do teste noutra dia.

**Fonte:** American Diabetes Association. 2008, 'Clinical practice recommendations' *Diabetes Care*, vol. 31, suppl. 1, pp. 1-110.

### 3.8. Tratamento

Os objectivos do tratamento de DM Tipo 1 são: reduzir os sintomas relacionados com o estado de hiperglicemia; reduzir ou eliminar as complicações crónicas micro e macrovasculares de DM; permitir que o doente atinja um estilo de vida mais normal possível (Powers AC, 2005). Para atingir estes objectivos é necessário que o médico responsável identifique o nível alvo de controlo glicémico adequado a cada doente, e



que disponibilize ao doente a informação necessária sobre todos os recursos educativos e farmacológicos disponíveis, de forma a controlar o desenvolvimento de complicações de DM (Powers AC, 2005).

O primeiro objectivo é facilmente atingido, quando os níveis de glicemia são reduzidos para valores inferiores a 200 mg/dL (<11.1 mmol/L), por isso o tratamento a longo prazo baseia-se essencialmente nos dois últimos objectivos (Powers AC, 2005).

O segundo objectivo é atingido através do controlo glicémico apertado (Powers AC, 2005). As recomendações da ADA relativamente aos valores de glicemia em jejum, valores de glicemia pós-prandiais e valores de Hb A1c associados ao menor risco de desenvolvimento de complicações crónicas e agudas, estão descritas no Quadro 4.

O terceiro objectivo do tratamento dos doentes com DM Tipo 1 implica a participação de uma equipa multidisciplinar (Powers AC, 2005).

Idealmente, a equipa de apoio aos doentes com DM Tipo 1 deveria incluir: um médico de Medicina Geral e Familiar, um Endocrinologista ou Diabetologista, um educador de DM certificado e um nutricionista (Powers AC, 2005). Deveria incluir também especialistas com experiência no tratamento das complicações mais frequentes da doença (neurologistas, nefrologistas, cirurgiões vasculares, cardiologistas, oftalmologistas, podologistas) (Powers AC, 2005).

As características do próprio doente (participação, cooperação e entusiasmo) são tão importantes quanto o trabalho desta equipa (Powers AC, 2005).

É importante referir que, apesar do controlo metabólico ser a base das estratégias terapêuticas utilizadas em DM Tipo 1, os cuidados prestados a estes doentes devem

sempre ter em conta o contexto social, familiar, financeiro, cultural e profissional em que estes estão inseridos (Powers AC, 2005).

A abordagem holística da DM deve ser o primeiro passo, quando o objectivo é atingir a eficácia terapêutica a longo prazo (Powers AC, 2005).

**Quadro 4:** Objectivos do controlo glicémico.

	<b>Objectivo</b>
<b>Glicemia pré-prandial</b>	90-130 mg/dL
<b>Pico de glicemia pós-prandial</b>	< 180 mg/dL
<b>Hb A1c</b>	< 7%*

**Notas:** O limite superior dos valores considerados normais de Hb A1c é de 6%. Em geral, está aconselhado como objectivo de controlo glicémico atingir valores normais de Hb A1c, ou seja < 6%. No entanto, os objectivos devem ser aplicados individualmente, tendo em conta a idade do paciente, as patologias associadas e a tendência para desenvolver episódios de hipoglicemia.

**Fonte:** American Diabetes Association. 2008, 'Clinical practice recommendations' *Diabetes Care*, vol. 31, suppl. 1, pp. 1-110.

O tratamento dos doentes com DM Tipo 1 envolve quatro áreas essenciais (Powers AC, 2005):

- Educação do doente;
- Exercício físico;
- Nutrição;
- Terapêutica Farmacológica.

## Educação

Todos os doentes com DM Tipo 1 devem ser educados em relação aos seguintes temas: auto-monitorização dos níveis sanguíneos de glicose; monitorização dos corpos cetónicos da urina; administração de insulina; *guidelines* de cuidados especiais a ter em consideração após o diagnóstico de outras patologias agudas ou crónicas; protocolos de actuação durante episódios de hipoglicemia; cuidados dermatológicos; cuidados relacionados com o “Pé Diabético”; cuidados especiais a ter em atenção antes, durante e após o exercício físico; factores de risco e técnicas de modificação de estilos de vida (Powers AC, 2005).

Para além de aumentar a *compliance* do doente, o objectivo da educação do doente é aumentar a sua responsabilidade (Powers AC, 2005).

A educação do doente deve ser contínua, reforçada regularmente durante as consultas com qualquer um dos membros da equipa multidisciplinar (Powers AC, 2005).

Nos E.U.A. existem actualmente profissionais de saúde especializados na educação de pacientes com DM (American Association of Diabetes Educators) (Powers AC, 2005).

## Nutrição

A Associação Americana de Diabetes (ADA) criou o conceito de *Medical Nutrition Therapy* (MNT), que descreve a coordenação ideal entre a ingestão calórica e

as restantes áreas da terapêutica em DM (exercício físico, perda de peso, insulinoterapia) (Powers AC, 2005).

As características deste conceito podem ser aplicadas tanto em DM Tipo 1 como em DM Tipo 2. A aplicação dos conceitos de nutrição nestes doentes visa não só a melhoria no controlo do metabolismo dos hidratos de carbono, mas também a redução da incidência de outros factores de risco, como a hipertensão e a dislipidemia (Powers AC, 2005).

O objectivo da MNT é coordenar, temporal e quantitativamente, a ingestão calórica do doente com a quantidade adequada de insulina (Powers AC, 2005). Em DM Tipo 1, este objectivo deve estar sempre associado à medição da glicemia capilar, para assegurar a coordenação ideal entre estes dois factores (Powers AC, 2005).

Apesar de tudo, a MNT não deve ser considerada como rígida. Deve ser flexível, de modo a permitir tanto a realização de exercício físico, como a alteração ocasional da quantidade de calorias ingeridas. Uma das suas vantagens principais é também a diminuição do ganho de peso associado à terapêutica intensiva de DM Tipo 1 (Powers AC, 2005).

Nas últimas décadas assistiu-se a uma evolução muito acentuada na área da Nutrição. Com a introdução de novos alimentos e outros adjuvantes, como os adoçantes, as dietas recomendadas aos doentes com DM deixaram de ser monótonas e, actualmente, podem encontrar-se inúmeras receitas adequadas aos doentes com DM (Powers AC, 2005).

### Exercício Físico

O Exercício Físico apresenta diversas vantagens, incluindo a redução do risco cardiovascular, a redução dos valores de pressão arterial, a manutenção da massa muscular, a redução da massa gorda corporal e a perda de peso. Nos indivíduos com DM ainda apresenta as vantagens de reduzir os valores de glicemia e aumentar a sensibilidade periférica à acção da insulina (Powers AC, 2005).

Apesar das vantagens apresentadas, o Exercício Físico nestes doentes apresenta muitas limitações para a sua realização. A principal limitação é o facto destes doentes apresentarem alterações dos mecanismos reguladores dos níveis glicose (durante o exercício os níveis de insulina diminuem e os níveis de glucagon aumentam) (Powers AC, 2005).

Durante o exercício físico vigoroso, o músculo esquelético aumenta acentuadamente as suas necessidades de consumo energético. Por este motivo, os indivíduos com DM Tipo 1 frequentemente desenvolvem hiper ou hipoglicemias durante a realização de exercício físico, dependendo de vários factores: níveis plasmáticos de glicose antes de iniciar a actividade física, níveis de insulina circulante e níveis de catecolaminas induzidas pelo exercício circulantes. Se o nível de insulina circulante é demasiado baixo, os níveis de catecolaminas podem elevar excessivamente o nível de glicose plasmática, promovendo a formação de corpos cetónicos e possivelmente iniciar um episódio de Cetoacidose Diabética. Se pelo contrário o nível de insulina circulante for relativamente elevado, diminui a produção hepática de glicose

e aumenta a entrada de glicose no tecido muscular, o que pode desencadear um episódio de hipoglicemia (Powers AC, 2005).

Para evitar a hiper ou hipoglicemia induzida pelo exercício, os indivíduos com DM Tipo 1 devem (Powers AC, 2005):

- Monitorizar os valores de glicemia capilar antes, durante e após o exercício físico.
- Adiar a actividade física se os valores de glicemia capilar forem  $> 250$  mg/dL ( $>14$  mmol/L),  $<100$  mg/dL ( $<5.5$  mmol/L) ou se for detectada a presença de corpos cetónicos na urina.
- Monitorizar os valores de glicemia capilar durante o exercício e ingerir hidratos de carbono para prevenir episódios de hipoglicemia.
- Diminuir a dose de insulina antes do exercício e administrar a insulina em locais não envolvidos na actividade física.
- Com a experiência, aprender a prever a sua resposta a cada tipo de exercício físico e aumentar a ingestão alimentar nas 24 horas posteriores à realização da actividade física, dependendo da intensidade e da duração do exercício físico.

#### Terapêutica Farmacológica

A base do tratamento de Diabetes Mellitus Tipo 1 é a reposição dos níveis de insulina circulantes, através da administração de insulina exógena. Existem várias

formas de insulina disponíveis, com diferentes vias de administração e diferentes características farmacocinéticas.

Os principais objectivos desta terapêutica são: otimizar todos os recursos disponíveis de forma a mimetizar a acção fisiológica da insulina, melhorar a qualidade de vida dos doentes e reduzir a incidência sobretudo das complicações crónicas.

Os pormenores relativamente à terapêutica com insulina em doentes com DM Tipo 1 estão descritos no Capítulo Insulinoterapia.

### 3.9. Complicações

O estado de hiperglicemia característico da DM pode levar ao desenvolvimento de várias complicações, tanto a curto como a longo prazo (Powers AC, 2005).

Um episódio de hiperglicemia súbito e muito acentuado pode resultar no desenvolvimento de complicações agudas como a Cetoacidose Diabética e o Coma Hiperosmolar Hiperglicémico (Powers AC, 2005).

No entanto, um estado de hiperglicemia não súbito mas constante ao longo do tempo, pode levar ao desenvolvimento de complicações crónicas (Powers AC, 2005).

O objectivo do tratamento da DM Tipo 1 é normalizar os valores glicémicos do doente, de acordo com os critérios de controlo metabólico. Alguns esquemas de tratamento conseguem atingir os objectivos de controlo metabólico na totalidade, enquanto outros conseguem apenas parcialmente. Quando o controlo glicémico não é atingido na totalidade, o doente continua sujeito ao estado de hiperglicemia e portanto a incidência de complicações crónicas é mais elevada (Powers AC, 2005).

### Complicações Agudas

A Cetoacidose Diabética, como já foi referido, é frequentemente a primeira manifestação de DM Tipo 1, mas na maioria das vezes ocorre em doentes com DM Tipo 1 já diagnosticada. Raramente está associada a DM Tipo 2 (Powers AC, 2005).

Os doentes geralmente apresentam-se no Serviço de Urgência com queixas de náuseas, vômitos e dores abdominais, que podem até simular patologia cirúrgica como uma apendicite aguda (Powers AC, 2005). Apresentam sinais físicos como taquicardia e hipotensão, devido à depleção do volume plasmático e à vasodilatação periférica. A respiração de Kussmaul e o hálito de odor frutado são sinais característicos desta patologia. A letargia e a depressão do Sistema Nervoso Central são bastante frequentes também, por vezes com evolução para o estado de coma, inclusivamente (Powers AC, 2005). No Quadro 2 estão descritos os sinais e sintomas mais frequentemente associados a esta patologia.

Existem alguns factores que podem precipitar o desenvolvimento de um episódio de Cetoacidose Diabética, os mais significativos encontram-se descritos no Quadro 5 (Powers AC, 2005). Durante a avaliação de um paciente com suspeita de Cetoacidose Diabética é sempre necessário pesquisar a presença dos factores precipitantes.



**Quadro 5:** Factores precipitantes de Cetoacidose Diabética

<b>Factores precipitantes</b>
Administração inadequada de insulina
Infecção (pneumonia, infecção do tracto urinário, gastroenterite, sepsis)
Enfarte (cerebral, coronário, mesentérico, periférico)
Abuso de drogas
Gravidez

**Fonte:** Adaptado de Powers, A.C. 2005, 'Diabetes Mellitus' in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edn, ed. Kasper, D.L. Lisbon: McGraw-Hill.

No doente com Cetoacidose Diabética, os exames laboratoriais revelam:

- Hiperglicemia – No entanto, por vezes pode não existir alteração significativa da glicemia.
- Cetose – O  $\beta$ -hidroxibutirato é o corpo cetónico mais produzido durante um episódio de Cetoacidose Diabética. No entanto, o acetoacetato é mais fácil de detectar através de uma reacção com nitroprussiato, frequentemente utilizado nas tiras de detecção de corpos cetónicos na urina. Certos fármacos, como o captopril e a penicilamina podem apresentar resultados falsos positivos nesta reacção. Nestes casos, a medição do  $\beta$ -hidroxibutirato sérico deve ser requisitada, uma vez que reflecte de um modo mais fiel a taxa de produção dos corpos cetónicos (Powers AC, 2005).
- Acidose metabólica com aumento do *anion gap* – Na gasimetria também verificamos que o bicarbonato sérico é geralmente inferior a 10 mmol/L e o pH arterial varia entre 6,8 e 7,3. As reservas corporais de diversos iões como o potássio, o sódio, o cloro, o fósforo e o magnésio estão diminuídas, mas esta

diminuição não se reflecte nos resultados laboratoriais de forma aguda devido à depleção de volume e à hiperglicemia. A osmolalidade está moderadamente elevada, mas não tanto como nos doentes com Coma Hiperosmolar Hiperglicémico (Powers AC, 2005).

Frequentemente, encontram-se outras alterações como: leucocitose, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, aumento dos produtos sanguíneos nitrogenados (BUN ou Blood Urea Nitrogen) e da creatinina, por depleção do volume intravascular (Powers AC, 2005).

Por vezes, estes doentes apresentam hiperamilasemia (por aumento de produção da amilase ao nível das glândulas salivares), o que pode sugerir o diagnóstico de Pancreatite Aguda. Nestes casos é necessário pedir a lipase sérica para fazer o diagnóstico diferencial (Powers AC, 2005).

O diagnóstico desta complicação aguda de DM deve ser sempre atempado para que seja iniciado o tratamento adequado o mais precocemente possível (Powers AC, 2005).

O Coma Hiperosmolar Hiperglicémico ocorre mais frequentemente em doentes com DM Tipo 2 (Powers AC, 2005).

Os doentes, geralmente de idade avançada, surgem no Serviço de Urgência por alterações do nível de consciência, na maioria das vezes já no estado de coma, e apresentam história de poliúria, perda de peso e apetite diminuído nos dias anteriores (Powers AC, 2005). No exame físico detectam-se sinais de desidratação grave,

associados a taquicardia, hipotensão e alterações do nível de consciência. Ao contrário dos doentes com Cetoacidose Diabética, estes doentes não apresentam respiração de Kussmaul, nem queixas de náuseas, vômitos ou dores abdominais (Powers AC, 2005).

A deficiência de insulina e a inadequada ingestão de fluidos estão na base do desenvolvimento do Coma Hiperosmolar Hiperglicémico (Powers AC, 2005). A deficiência de insulina leva a um aumento plasmático da glicose, por aumento da gliconeogénese e da glicogenólise e diminuição da captação muscular, provocando o aparecimento de diurese osmótica que por sua vez leva a uma depleção do volume que vai se agravando se não houver ingestão adequada de fluidos (Powers AC, 2005).

Ao contrário dos doentes com Cetoacidose Diabética, estes doentes não apresentam sinais de cetose (Powers AC, 2005).

Os exames laboratoriais revelam hiperglicemia acentuada, que pode chegar a ser superior a 1000 mg/dL, hiperosmolalidade (>350 mosmol/L) e insuficiência renal aguda do tipo pré-renal (Powers AC, 2005). A acidose metabólica com ligeiro *anion gap* pode estar presente, devido ao aumento da produção de ácido láctico (Powers AC, 2005). A cetonúria moderada também pode estar presente, devido à diminuição da ingestão alimentar prolongada, mas raramente se verifica a existência de acidose e cetonémia (Powers AC, 2005).

O Quadro 6 compara os valores laboratoriais obtidos em cada uma das situações agudas relacionadas com DM. Esta comparação pode ser extremamente útil, especialmente quando a história clínica e o exame físico nos apresentam factores muito ambíguos (Powers AC, 2005).

**Quadro 6:** Valores laboratoriais da Cetoacidose Diabética e do Estado Hiperosmolar Hiperglicémico.

	<b>Cetoacidose Diabética</b>	<b>Estado Hiperosmolar Hiperglicémico</b>
<b>Glicose</b> (mg/dL)	250-600	600-1200
<b>Sódio</b> (meq/L)	125-135	135-145
<b>Potássio</b> (meq/L)	Normal ou Elevado	Normal
<b>Magnésio</b>	Normal	Normal
<b>Cloro</b>	Normal	Normal
<b>Fosfato</b>	Diminuído	Normal
<b>Creatinina</b> (mg/dL)	Ligeiramente elevada	Moderadamente elevada
<b>Osmolaridade</b> (mOsm/mL)	300-320	330-380
<b>Corpos cetónicos plasmáticos</b>	++++	+/-
<b>Bicarbonato sérico</b> (meq/L)	< 15	Normal ou ligeiramente diminuído
<b>pH arterial</b>	6.8-7.3	> 7.3
<b>PCO<sub>2</sub> arterial</b>	20-30	Normal
<b>Anion gap</b>	Elevado	Normal ou ligeiramente elevado

**Fonte:** Adaptado de Powers, A.C. 2005, 'Diabetes Mellitus' in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edn, ed. Kasper, D.L. Lisbon: McGraw-Hill.

### Complicações crónicas

As complicações crónicas de DM podem envolver qualquer órgão. No Quadro 7 encontram-se sumariadas as complicações mais frequentes (Powers AC, 2005).

O risco de desenvolvimento de complicações crónicas depende fundamentalmente da duração do estado de hiperglicemia (Powers AC, 2005). Geralmente, as complicações só se tornam aparentes após duas décadas de hiperglicemia (Powers AC, 2005).

**Quadro 7:** Complicações Crônicas de Diabetes Mellitus

<b>Microvasculares</b>	<b>Macrovasculares</b>	<b>Outras</b>
<u>Patologia Oftalmológica</u> Retinopatia (proliferativa ou não proliferativa) Edema macular	Doença arterial coronária  Doença vascular periférica	<u>Patologia Gastro-intestinal</u> Gastroparesia Diarreia
<u>Patologia Neurológica</u> Neuropatia sensitivo-motora (mono e polineuropatia) Neuropatia autonómica	Doença cerebrovascular	<u>Patologia Genito-urinária</u> Uropatia Disfunção sexual
<u>Patologia Nefrológica</u> Nefropatia		Patologia Dermatológica  Patologia Infecciosa
		<u>Patologia Oftalmológica</u> Cataratas Glaucoma

**Fonte:** Adaptado de Powers, A.C. 2005, 'Diabetes Mellitus' in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edn, ed. Kasper, D.L. Lisbon: McGraw-Hill.

Diversos estudos demonstraram que a redução do estado de hiperglicemia crónico está associada à prevenção ou pelo menos ao atraso do aparecimento de retinopatia, neuropatia e nefropatia (Powers AC, 2005).

Factores genéticos também parecem estar associados a uma maior ou menor tendência para o desenvolvimento de determinadas complicações microvasculares (Powers AC, 2005).

Em relação às complicações macrovasculares, as evidências não são conclusivas (Powers AC, 2005). Embora esteja demonstrado que a incidência de Eventos Coronários é duas a quatro vezes superior nos doentes com DM Tipo 2, e que estes

eventos se correlacionam positivamente com os níveis plasmáticos de glicose em jejum e pós-prandiais, e também com os níveis de HbA1c (Powers AC, 2005).

Outros factores, como a hipertensão e a dislipidémia, também são importantes no desenvolvimento de complicações macrovasculares (Powers AC, 2005).

### 3.10. Prognóstico

A mortalidade imediata na DM Tipo 1 é baixa e está associada apenas aos fenómenos de Cetoacidose Diabética ou Hipoglicemia (Lamb WH, 2007).

No entanto, a mortalidade tardia, associada ao desenvolvimento de complicações crónicas, é muito elevada. Quanto melhor for o controlo metabólico do doente, menor o risco de desenvolvimento de complicações crónicas e melhor o seu prognóstico (Lamb WH, 2007).

Em média, calcula-se que um doente com DM Tipo 1 tenha a sua esperança média de vida reduzida entre 13 a 19 anos, em comparação com os indivíduos não diabéticos (Lamb WH, 2007).

## **4. Insulinoterapia**

### 4.1. História da Insulina

A descoberta da Insulina foi um evento marcante na História da Diabetes Mellitus e na evolução do seu tratamento (Heller S, 2007).

A 23 de Janeiro de 1922, no General Hospital de Toronto (Canadá), um médico ortopedista chamado Frederick Grant Banting e o seu assistente Charles Best aplicaram a primeira injeção de extracto pancreático num doente com DM Tipo 1 (Heller S, 2007).

Ao doente em questão, Leonard Thompson, de 14 anos de idade, tinha sido diagnosticada esta doença há cerca de dois anos e meio. A gravidade da sua doença mantinha-o prostrado, exausto, com uma dieta de apenas 450 calorias por dia (Heller S, 2007). Após o tratamento com o extracto pancreático purificado, em apenas alguns dias, o seu estado geral melhorou acentuadamente. Os níveis plasmáticos e urinários de glicose desceram e os corpos cetónicos da urina tornaram-se praticamente ausentes. Este foi o primeiro caso de sucesso no tratamento de DM com extractos pancreáticos (Heller S, 2007).

Mais tarde, esta mesma equipa médica conseguiu os mesmos resultados em mais seis doentes (Heller S, 2007).

Após a publicação nacional e internacional do seu trabalho, no Verão de 1921, Frederick Banting e o seu assistente foram convidados a trabalhar num laboratório com

o Professor John MacLeod, uma autoridade no metabolismo dos hidratos de carbono (Heller S, 2007).

O seu trabalho consistia na extracção da secreção pancreática de cães, que era subsequentemente administrada em outros cães, aos quais tinha sido retirado o pâncreas. Descobriram que a secreção pancreática, que denominaram de *Isletin*, quando administrada por via endovenosa, provocava diminuição dos níveis plasmáticos e urinários de glicose, mas apenas durante um curto período de tempo (Heller S, 2007).

Como a maioria dos animais não sobrevivia muito tempo após o início da terapia devido à existência de impurezas no extracto pancreático e ao desenvolvimento de infecções graves, em Dezembro de 1921, James Collip juntou-se a esta equipa para trabalhar na parte da purificação do extracto pancreático, para que este pudesse ser injectado em humanos (Heller S, 2007).

A 3 de Maio de 1922, MacLeod apresentou um resumo do seu estudo à comunidade científica internacional (Heller S, 2007). Nesta altura, denominaram o agente activo do extracto pancreático como Insulina.

Dezoito meses mais tarde, o Prémio Nobel da Fisiologia ou Medicina foi atribuído a Banting e MacLeod pelo seu trabalho (Heller S, 2007).

Um segundo Prémio Nobel relacionado com o trabalho com insulina foi atribuído a Frederick Sanger, em 1958, pelo seu trabalho sobre a estrutura das proteínas, especialmente a insulina. O trabalho desenvolvido por Sanger permitiu o aparecimento de novos trabalhos relacionados com a estrutura desta proteína (Heller S, 2007).

Em 1977, Rosalyn Yallow recebeu o Prémio Nobel da Medicina pelo desenvolvimento de ensaios radioimunológicos para a insulina (Heller S, 2007).



Em 1922, a equipa de Toronto, em colaboração com Eli Lilly & Co, iniciou a produção de insulina em grande escala. Desenvolveram um método de precipitação de uma forma mais pura de insulina, que também permitia a sua produção em grandes quantidades (Heller S, 2007).

Em 1923, iniciou-se também a produção de insulina em Copenhaga, Dinamarca, no Laboratório de Insulina Nordisk. No final de 1923, a insulina já se encontrava disponível para a maioria dos doentes com DM por toda a Europa (Heller S, 2007).

#### 4.2. Biossíntese de Insulina

O gene da insulina localiza-se no braço curto do cromossoma 11 (Masharani U, 2004).

A preproinsulina, uma molécula precursora de elevado peso molecular, é produzida através da tradução do seu RNAm no Retículo Endoplasmático Rugoso das Células  $\beta$  do pâncreas (Masharani U, 2004). Imediatamente após a sua síntese, enzimas microsomais degradam a preproinsulina em proinsulina, uma proteína de peso molecular mais baixo (Masharani U, 2004).

A proinsulina é depois transportada para o Aparelho de Golgi, onde várias destas moléculas são agrupadas em grânulos secretores recobertos por uma membrana de clatrina (Masharani U, 2004).

No processo de maturação do grânulo, durante o qual este perde a sua membrana de clatrina, a proinsulina é clivada por enzimas proteolíticas presentes no grânulo,

resultando na produção de insulina e de um pequeno peptídeo, denominado Peptídeo C (Masharani U, 2004).

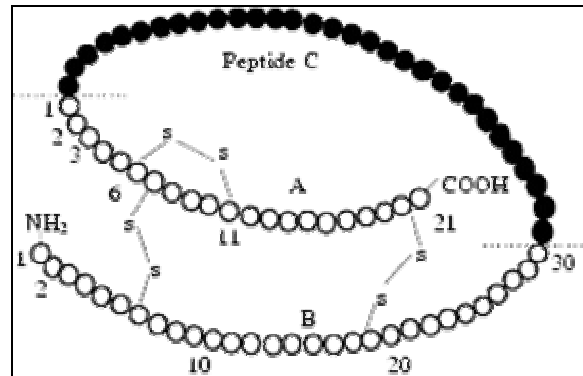
Os grânulos secretores maduros contêm então: Insulina e Peptídeo C em quantidades equimolares, permanecendo apenas uma pequena quantidade de proinsulina que não foi totalmente clivada (Masharani U, 2004).

#### 4.3. Estrutura da Insulina

Como a maioria das hormonas humanas, a insulina é uma proteína, composta por duas cadeias polipeptídicas: A (com 21 aminoácidos) e B (com 30 aminoácidos) ligadas através de pontes dissulfito (Masharani U, 2004). Para além das pontes entre as duas cadeias, também existe uma ponte dissulfito que liga os aminoácidos 6 e 11 da cadeia A (Masharani U, 2004).

Como se pode ver na imagem, a proteína precursora da insulina (proinsulina) apresenta, para além das cadeias A e B, uma cadeia C (Masharani U, 2004). Esta cadeia C corresponde ao peptídeo C libertado após a clivagem da proinsulina em insulina. (Ver Figura 2) (Masharani U, 2004).

Nesta altura, os monómeros de Insulina libertados agregam-se para formar dímeros e hexâmeros. Sendo cada um dos hexâmeros composto por três dímeros de insulina (Masharani U, 2004).



**Figura 2:** Estrutura da proinsulina humana constituída pela cadeia C e pelas cadeias A e B ligadas através de pontes dissulfeto.

**Fonte:** Imagem retirada de [http://www.pharmacorama.com/en/Sections/Insulin\\_1.php](http://www.pharmacorama.com/en/Sections/Insulin_1.php)

#### 4.4. Secreção de Insulina

O pâncreas humano secreta cerca de 40-50 unidades de insulina diariamente, em adultos normais (Masharani U, 2004).

A concentração plasmática basal de insulina em jejum é, em média, de 10  $\mu$ U/mL (0,4 ng/mL ou 61 pmol/L) (Masharani U, 2004).

Em indivíduos normais, os níveis plasmáticos de Insulina raramente excedem os 100 $\mu$ U/mL após refeições equilibradas (Masharani U, 2004).

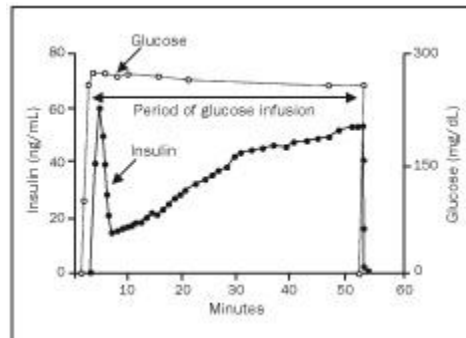
Cerca de 8-10 minutos depois da ingestão de alimentos inicia-se o aumento da concentração de insulina periférica, que atinge o seu pico aos 30-45 minutos. Ao pico da concentração de insulina segue-se a diminuição rápida da glicemia pós-prandial, que retorna ao seu nível basal após 90-120 minutos (Masharani U, 2004).

A secreção basal de insulina, que ocorre na ausência de um estímulo exógeno, corresponde à quantidade de Insulina secretada durante o jejum (Masharani U, 2004).

Apesar de estar demonstrado que níveis de glicose inferiores a 80-100 mg/dL (4,4-5,6 mmol/L) não estimulam a liberação de insulina, alguns estudos em sistemas *in vitro* apontam que é necessária a presença de glicose para que outros mecanismos reguladores da secreção de insulina sejam eficazes (Masharani U, 2004).

A secreção estimulada de insulina é aquela que ocorre como resposta a determinados estímulos exógenos. *In vivo*, esta é a resposta das Células  $\beta$  à ingestão alimentar (Masharani U, 2004).

A glicose é o estimulante mais potente da secreção de insulina (Masharani U, 2004). Estudos em ratos comprovaram que existe um padrão de liberação bifásico de Insulina em resposta à glicose (Ver [Figura 3](#)) (Masharani U, 2004). Quando a concentração de glicose aumenta subitamente, verifica-se um pico pequeno e rápido de liberação de liberação de insulina (Primeira Fase). Se a concentração de glicose se mantiver nesses níveis elevados então haverá uma diminuição súbita da liberação de insulina seguida de um novo aumento, desta vez de forma gradual (Segunda Fase). Contudo, quando prolongado o período de estimulação por aumento mantido da concentração de glicose ( $\geq 4$  horas *in vitro* ou  $\geq 24$  horas *in vivo*) verifica-se uma dessensibilização reversível das Células  $\beta$  em relação à glicose, mas não em relação aos restantes estímulos (Masharani U, 2004).



**Figura 3:** Padrão de liberação bifásico da insulina em resposta à estimulação com insulina.

**Fonte:** Imagem retirada de

<http://www.mayoclinicproceedings.com/inside.asp?AID=315&UID=>

#### 4.5. Acção da Insulina

A acção da insulina inicia-se com a ligação desta proteína ao um receptor da membrana da célula-alvo (Masharani U, 2004).

A maioria das células humanas possui um receptor de membrana específico para a insulina. Contudo, apenas nas células do tecido adiposo, do fígado e dos músculos, é que esta ligação está associada ao desenvolvimento de uma resposta biológica a esta hormona (Masharani U, 2004).

A insulina liga-se aos receptores rapidamente, com elevada especificidade e com afinidade tão elevada, que permite a sua ligação mesmo a quantidades picomolares de insulina (Masharani U, 2004).

Os receptores de insulina, membros da família dos factores de crescimento, são glicoproteínas membranares compostas por duas subunidades proteicas (Masharani U,

2004). A subunidade alfa é a maior, é quase totalmente extracelular e por isso é a responsável pela ligação à insulina. Através de pontes dissulfido a subunidade alfa liga-se à pequena subunidade beta, que atravessa a membrana e acaba no espaço citoplasmático (Masharani U, 2004). A porção citoplasmática da subunidade beta tem actividade tirosina-quinase que inicia a cascata de activação intracelular (Masharani U, 2004). A activação desta cascata resulta no transporte de vesículas que contêm GLUT-4 (transportador membranar de glicose para o meio intra-celular insulino-dependente) em direcção à membrana da célula, assim como no aumento da síntese intracelular de glicogénio e lípidos e na estimulação de outros mecanismos metabólicos (Masharani U, 2004). Após a ligação da insulina ao seu receptor, este conjunto torna-se totalmente intracitoplasmático ficando exposto às enzimas lisossomais no interior da célula que o degradam (Masharani U, 2004).

Alterações nos receptores de insulina, seja em concentração, afinidade ou ambas, afectam significativamente a acção da insulina (Masharani U, 2004). O fenómeno de “Down-regulation” existe quando o número de receptores de insulina está diminuído em resposta ao aumento crónico dos níveis circulantes de insulina, possivelmente por aumento da sua degradação intracelular. Pelo contrário, quando os níveis de insulina são baixos, o número de receptores aumenta (Masharani U, 2004).

Existem alguns estados fisiológicos ou patológicos associados a hiperinsulinemia e diminuição da ligação da insulina aos receptores, como por exemplo: obesidade, ingestão aumentada de hidratos de carbono e também alguns casos de administração excessiva crónica de insulina exógena (Masharani U, 2004).

O jejum prolongado e o exercício físico frequente podem estar associados a níveis diminuídos de insulinemia e aumento da ligação da insulina aos seus receptores (Masharani U, 2004).

O excesso de cortisol plasmático também inibe a ligação de insulina aos seus receptores, mas ainda não se sabe se este é um efeito directo da hormona ou se é mediado por um aumento concomitante dos níveis de insulina (Masharani U, 2004).

Apesar de todos estes factores influenciarem a resistência à insulina, os receptores de insulina não são o determinante principal desta situação. A maioria das situações de resistência à insulina devem-se a defeitos da sinalização intracelular (actividade pós-receptores), embora os mecanismos exactos ainda não estejam definidos (Masharani U, 2004).

A principal função da insulina é promover o armazenamento dos nutrientes ingeridos. Apesar desta hormona afectar directa ou indirectamente quase todos os tecidos do organismo, neste capítulo descreve-se apenas os efeitos da insulina sobre os três órgãos mais especializados no armazenamento de energia: fígado, tecido adiposo e tecido muscular (Masharani U, 2004).

O fígado é o primeiro órgão atingido pela insulina plasmática circulante produzida no pâncreas. Os seus efeitos hepáticos incluem: estimulação dos processos anabólicos, como a glicólise, a síntese e o armazenamento de glicogénio, a síntese de proteínas e triglicéridos e a produção de VLDL, através do favorecimento de enzimas que participam nestes fenómenos metabólicos; inibição simultânea dos processos opostos aos anteriores (processos catabólicos), como por exemplo, a glicogenólise, a neoglicogénese e a cetogénese (Masharani U, 2004).

No tecido muscular, a acção da Insulina é também anabólica, favorecendo: a entrada de aminoácidos e glicose nas células musculares, e estimulando a síntese de proteínas e de glicogénio, que é armazenado nestas células como reserva energética para a actividade muscular (Masharani U, 2004). Uma vez que as células musculares não possuem a enzima glicose-6-fosfatase, estas células não podem repor glicose para a circulação sistémica quando cessa a acção da Insulina, excepto indirectamente, com a produção de lactato, que é transformado em glicose no fígado (Masharani U, 2004).

Os triglicéridos são a forma mais eficaz de armazenar energia. Cada grama armazenada corresponde a 9 kcal, enquanto cada grama de proteínas ou de hidratos de carbono corresponde a apenas 4 kcal (Masharani U, 2004). O tecido adiposo funciona portanto como uma das maiores reservas energéticas do corpo humano. A insulina estimula o armazenamento de triclicéridos nos adipócitos através de vários mecanismos: induz a produção de lipoproteína-lipase que participa na hidrólise de triglicéridos de lipoproteínas circulantes; estimula a entrada de glicose nos adipócitos, aumentando a biodisponibilidade de  $\alpha$ -glicerol fosfato, uma substância utilizada na transformação de ácidos gordos livres em triglicéridos; inibe a lipólise intracelular, por diminuir a actividade da enzima Lipase intracelular (Masharani U, 2004).

#### 4.6. Insulinas disponíveis

Ao longo dos anos o mercado de Insulina evoluiu acentuadamente. Actualmente estão disponíveis várias preparações de Insulina no mercado internacional. Diferem



entre elas em vários aspectos: fonte animal/produção laboratorial; pureza; concentração; biodisponibilidade; duração de acção (Masharani U, 2004).

Os primeiros preparados de Insulina que surgiram no mercado internacional continham insulina retirada do pâncreas de animais, como o boi e o porco. No entanto, com o aparecimento das preparações de Insulina produzidas através de técnicas de DNA recombinante, as formas animais têm vindo a desaparecer do mercado por estarem associadas mais frequentemente a fenómenos de hipersensibilidade (Masharani U, 2004).

Ao longo do tempo as técnicas de purificação foram melhorando e a quantidade de impurezas que contaminavam as preparações de insulina foi diminuindo (Masharani U, 2004). A FDA (*Food and Drug Administration*) definiu uma preparação de insulina “pura” como aquela que contenha menos de 10 ppm de proinsulina (Masharani U, 2004). Actualmente, todas as preparações de insulina disponíveis no mercado estão de acordo com este critério (Masharani U, 2004).

Existem quatro tipos principais de insulina, classificadas de acordo com a sua duração de acção: ultra-rápida, rápida, intermédia e lenta (Masharani U, 2004).

O grupo das insulinas de acção ultra-rápida inclui três análogos de insulina: a Insulina Lispro, a Insulina Aspart e a Insulina Glulisina (Masharani U, 2004). Devido à modificação laboratorial das suas cadeias polipeptídicas, estes análogos apresentam menor tendência a formar hexâmeros do que a insulina humana, sem alterações significativas na sua acção (Masharani U, 2004).

Uma vez que o estado de monómero facilita a absorção, os análogos de insulina iniciam a sua acção mais rápido do que qualquer outra preparação de insulina (Masharani U, 2004). Esta característica é particularmente importante para a sua utilização nos bólus pré-prandiais.

Os análogos de insulina podem ser administrados imediatamente antes ou mesmo após as refeições, enquanto que as insulinas de acção rápida devem ser administradas cerca de 30 minutos antes da refeição, o que implica que as refeições tenham que ser previstas com maior antecedência nestes casos (Masharani U, 2004).

Ao contrário das insulinas de acção rápida, a duração da acção dos análogos de insulina não é directamente proporcional à dose utilizada. A duração é relativamente fixa (aproximadamente 4 horas), o que facilita a prevenção da hipoglicemia (o doente facilmente prevê quando vai acabar a acção da insulina) (Masharani U, 2004).

A insulina de acção rápida mais utilizada é a Insulina Regular (Masharani U, 2004).

Quinze minutos após a sua administração começa a actuar, o pico da sua acção ocorre entre a primeira e a terceira hora, e a sua acção termina após 5-7 horas de duração (quando são utilizadas doses entre 5-15 U, uma vez que a duração da sua acção é dependente da dose, como já foi referido) (Masharani U, 2004).

É a preparação de insulina mais útil para administração por via endovenosa, particularmente útil no caso de Cetoacidose Diabética ou no Pós-operatório (Masharani U, 2004). Quando administrada por via endovenosa esta insulina apresenta-se sob a

forma de monómeros e portanto não apresenta qualquer desvantagem relativamente à utilização de insulinas de acção ultra-rápida por via endovenosa (Masharani U, 2004).

Foi demonstrado que a Insulina Regular é pouco estável para utilização em reservatórios ou bombas de insulina, pelo que foi criada uma nova qualidade de Insulina de acção rápida para utilização neste contexto (Masharani U, 2004).

A Insulina Regular tamponada com dissódio fosfato apresenta maior estabilidade e pode ser utilizada em bombas de insulina (Masharani U, 2004).

O grupo das insulinas de acção intermédia inclui dois tipos de insulina: Insulina Lenta e Insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) (Masharani U, 2004).

A Insulina Lenta consiste numa mistura que contem 30% de insulina de acção semi-lenta e 70% de insulina de acção ultralenta (Masharani U, 2004). Começa a actuar após 2-4 horas e atinge o seu pico de acção entre 8-10 horas. Como a sua duração de acção é inferior a 24 horas (varia entre 18 a 24 horas), a maioria dos doentes necessita de duas injeções diárias (Masharani U, 2004). Esta preparação de insulina contém iões de zinco em excesso, que podem precipitar se for adicionada à Insulina Regular (Masharani U, 2004).

A Insulina NPH consiste numa mistura de duas partes de insulina solúvel com uma parte de insulina protamina (Masharani U, 2004). As características farmacocinéticas da Insulina NPH são semelhantes às da Insulina Lenta (Masharani U, 2004).

A maior vantagem da Insulina NPH é o facto de poder ser misturada com Insulina Regular (Masharani U, 2004). No entanto, apresenta também uma

desvantagem. Devido à sua instabilidade, pode ocorrer um fenómeno de floculação quando a insulina não é armazenada em locais refrigerados ou quando é utilizada para além da duração recomendada (apenas um mês) (Masharani U, 2004).

Os doentes que utilizem Insulina NPH devem estar sempre atentos à presença de precipitados, pois a floculação diminui a potência da preparação de insulina, aumentando o risco de hiperglicemia (Masharani U, 2004).

O grupo das insulinas de acção lenta inclui dois tipos de insulina: Insulina Ultra-lenta e Insulina Glargina (Masharani U, 2004).

A Insulina Ultra-lenta consiste numa solução relativamente insolúvel de zinco e insulina tamponada com acetato (Masharani U, 2004). Começa a actuar após 4-5 horas, atinge o pico de acção às 8-14 horas e cessa a sua actuação após 25-36 horas de actuação (Masharani U, 2004). O pico de acção desta insulina é pouco acentuado, em comparação com as insulinas de acção mais rápida, pelo que esta insulina é geralmente utilizada para actuação basal durante todo o dia associada a insulinas de acção rápida ou ultra-rápida em bólus pré-prandial (Masharani U, 2004). Recomenda-se a administração da Insulina Ultra-lenta em duas doses diárias (Masharani U, 2004).

A Insulina Glargina é um análogo de insulina com características farmacocinéticas especiais (Masharani U, 2004). A alteração laboratorial da proteína de insulina, permitiu que este análogo fosse mais solúvel em pH ácido e que formasse precipitados em pH neutro (exemplo: tecido subcutâneo) (Masharani U, 2004). Os microprecipitados acumulam-se no tecido subcutâneo e a insulina é libertada lentamente durante cerca de 24 horas, sem qualquer pico de libertação (Masharani U, 2004).

Esta insulina pode ser administrada apenas uma vez diariamente, mas não pode ser misturada com nenhuma das restantes preparações de insulina (Masharani U, 2004).

Vários estudos comprovaram que a Insulina Glargina foi mais eficaz no controlo dos episódios de hipoglicemia nocturna e nos episódios de hiperglicemia matinal, quando comparada com a Insulina NPH (Masharani U, 2004).

Para aumentar a flexibilidade da terapêutica com insulina, surgiram no mercado misturas pré-preparadas de vários tipos principais de insulina (Masharani U, 2004). As misturas disponíveis em Portugal são:

- 70% NPH e 30% Regular
- 50% NPH e 50% Regular
- 75% NPL e 25% Lispro
- 70% Aspart protamina e 30% Aspart

As misturas são feitas de acordo com os esquemas de tratamento utilizados: insulina intermédia para simular a secreção basal de insulina e insulina rápida ou ultra-rápida para simular os bólus pós-prandiais de insulina (Masharani U, 2004).

A mistura de Insulina Lispro e Insulina NPH resulta numa solução instável a longo prazo, pelo que estas duas insulinas não podem fazer parte de uma mistura pré-preparada (Masharani U, 2004). No entanto, a modificação da composição da preparação da Insulina Lispro para uma preparação denominada NPL (*Neutral Protamine Lispro*) permitiu esta mistura de modo eficaz (Masharani U, 2004).

#### 4.7. Vias de administração

##### Via subcutânea

Desde a descoberta o papel da Insulina no tratamento da DM, em 1922, houve evoluções não só no âmbito das preparações de Insulina, mas também na forma da sua administração (Heller S, 2007).

Inicialmente a Insulina era administrada por via intramuscular, mas rapidamente esta via foi substituída pela subcutânea, uma vez que era tão eficaz quanto a intramuscular, mas muito menos dolorosa (Heller S, 2007).

Durante décadas, as seringas foram as únicas formas de administração de Insulina. Inicialmente utilizavam-se seringas de vidro, actualmente utilizam-se apenas seringas de plástico, descartáveis (Heller S, 2007). Apesar das melhorias desenvolvidas relativamente às seringas de Insulina, esta forma de administração continua a ser inconveniente, dolorosa, demorada e está associada a um elevado número de erros de dosagem (Heller S, 2007).

Em 1985, foram introduzidas no mercado as canetas de Insulina (*insulin pen*) que permitiram ultrapassar algumas das barreiras encontradas na utilização de seringas (Heller S, 2007). As canetas permitiram maior flexibilidade e conveniência na aplicação de Insulina, assim como a aplicação de dosagens precisas. As canetas contêm na mesma unidade um reservatório de Insulina e uma seringa, de menor calibre, mais confortável para o uso diário. Estas características aumentam também a cooperação dos doentes (Heller S, 2007).

Actualmente, as canetas de Insulina apresentam tecnologias inovadoras, tais como *clicks* audíveis no final da administração da dose programada, visores digitais, funções de memória, que permitem a visualização da hora e da dosagem da última administração (Heller S, 2007).

O primeiro estudo realizado relativamente às preferências dos doentes com DM revelou que 80% dos doentes considerava que as vantagens da utilização das canetas de Insulina eram superiores às da terapêutica com múltiplas injeções (Heller S, 2007). Em 1993, outro estudo demonstrou que 98% dos doentes consideraram as canetas convenientes e fáceis de utilizar (Heller S, 2007). Mais recentemente, um estudo italiano revelou que 92-98% dos adultos consideraram as canetas de Insulina fáceis de utilizar, dependendo da sua marca (Heller S, 2007).

No que diz respeito ao cumprimento do esquema terapêutico, 85% dos doentes que utilizavam canetas de Insulina referiam que cumpriam o esquema a 100%, enquanto apenas 72% dos utilizadores de seringas o faziam a 100% (Heller S, 2007).

Na técnica de Infusão Subcutânea Contínua de Insulina (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion* ou CSII), a administração de insulina é feita através de um cateter que transporta a insulina desde o reservatório da bomba infusora até ao local onde está implantado no tecido subcutâneo (Heller S, 2007). Esta forma de administração subcutânea de insulina é discutida com maior pormenor no capítulo sobre Infusão Subcutânea Contínua de Insulina.

### Via oral

A principal vantagem da administração oral de insulina é o facto de ao ser absorvida no intestino poder passar directamente para o fígado, através da circulação portal, onde é mais necessária para actuar eficazmente (Heller S, 2007).

No entanto, como as restantes proteínas ingeridas, a insulina é degradada extensivamente por proteases presentes em todo o Sistema Gastro-Intestinal. Mesmo sobrevivendo à acção das proteases gastro-intestinais, a insulina não possui um mecanismo de transporte selectivo através da parede intestinal. A parede intestinal não está preparada para a absorção de macromoléculas nem para a absorção de moléculas hidrofílicas, como a insulina (Heller S, 2007).

Estima-se que apenas 0,5% da insulina ingerida atinja a circulação sistémica e portanto, seriam necessárias doses muito grandes de insulina para atingir níveis sistémicos eficazes (Heller S, 2007).

Outro problema que se apresenta é o facto de ser muito difícil prever o tempo que demora entre a ingestão e a absorção intestinal de insulina, uma vez que este tempo varia de acordo com o grau de motilidade intestinal, dependente de inúmeros factores (Heller S, 2007).

Todos estes factores fazem com que a administração oral de insulina seja muito complexa (Heller S, 2007). No entanto, alguns investigadores continuam a pesquisar intensivamente nesta área e neste momento está a ser estudada uma preparação de insulina em aerossol, administrada da cavidade bucal através de um inalador doseador,



que contém vários elementos cujo papel é facilitar a sua absorção pela mucosa oral (Heller S, 2007).

Ainda são necessários vários estudos sobre a eficácia e segurança deste procedimento para que seja aceite como uma alternativa terapêutica para Diabetes Mellitus (Heller S, 2007).

#### Via intra-nasal

Já foram realizados vários estudos sobre a administração intranasal de insulina, que demonstraram que há uma rápida absorção desta hormona pela mucosa nasal, permitindo também a sua rápida circulação sistémica (Heller S, 2007).

O perfil farmacocinético da insulina administrada por esta via é muito semelhante ao fisiológico, pois a sua concentração plasmática aumenta e diminui rapidamente (Heller S, 2007).

Estudos em doentes saudáveis revelaram que a insulina administrada por esta via demora cerca de 10 minutos a actuar, o pico do seu efeito hipoglicémico ocorre após 20-45 minutos e a sua acção cessa após 2 horas (Heller S, 2007).

Apesar dos resultados obtidos em indivíduos normais serem promissores, os resultados em doentes com DM Tipo 1 foram desapontantes, pois não foram atingidos os objectivos gerais de controlo metabólico (Heller S, 2007).

Nos doentes com DM Tipo 2, os objectivos de controlo da glicemia pós-prandial foram atingidos de forma aceitável apenas com a administração de elevadas doses múltiplas de insulina intra-nasal (Heller S, 2007).

Como a biodisponibilidade da insulina intra-nasal é geralmente muito baixa (< 10%), foram adicionados à preparação da insulina alguns componentes para aumentar a sua biodisponibilidade. No entanto, alguns destes componentes provocaram irritação nasal (Heller S, 2007).

Outro problema associado a esta via de administração é a impossibilidade de prever a influência de vários factores, como a quantidade e a viscosidade do muco nasal, que influenciam a biodisponibilidade da insulina intra-nasal (Heller S, 2007).

Por todos estes motivos, é pouco provável que a administração intra-nasal seja a via preferencial de administração de insulina em contexto clínico (Heller S, 2007).

#### Via pulmonar

Os pulmões são um alvo ideal para a administração e absorção da insulina (Heller S, 2007). A sua elevada área de superfície torna estes órgãos uma alternativa promissora à injeção subcutânea. Através da administração pulmonar, a insulina é distribuída pelos milhões de alvéolos, onde é rapidamente absorvida e transportada para os capilares sanguíneos, possibilitando também maior rapidez de actuação (Heller S, 2007).

Os primeiros estudos que demonstraram esta técnica foram realizados há mais de 80 anos, mas foi apenas há 50 anos atrás que o primeiro artigo científico sobre o assunto foi publicado (Heller S, 2007).

Estudos mais recentes comprovaram que a biodisponibilidade da insulina pulmonar varia entre 7 e 46%, dependendo do estudo e dos métodos utilizados (Heller

S, 2007). No entanto, a resposta metabólica é tão previsível como na administração de insulina por via subcutânea (Heller S, 2007).

Já existem vários sistemas de administração de insulina por via pulmonar disponíveis no mercado internacional (Heller S, 2007). A Exubera ® foi a primeira insulina de administração pulmonar a ser aprovada (Lamb WH, 2007). Em Janeiro de 2006 a FDA aprovou esta preparação de Insulina nos E.U.A (Lamb WH, 2007).

Estudos clínicos comprovaram a eficácia deste sistema em comparação com outras vias de administração, tanto em DM Tipo 1, como DM Tipo 2 (Heller S, 2007). Os efeitos secundários são similares aos dos restantes sistemas de administração de insulina, em qualidade e quantidade, com a excepção da tosse que pode surgir sobretudo nas primeiras utilizações de Exubera ® (Heller S, 2007).

No entanto, alguns estudos demonstraram também que esta insulina de administração por via pulmonar está associada ao aumento dos níveis circulantes de anticorpos anti-insulina, à diminuição significativa do FEV1 (*Forced Expiratory Volume in 1 second* ou Volume Expiratório Forçado em 1 segundo) e à diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono (Heller S, 2007).

Em Outubro de 2007 a Pfizer, responsável pela produção da Exubera • comunicou que esta ia deixar de ser produzida devido à reduzida taxa de adesão ao tratamento com esta Insulina inalada (Lamb WH, 2007).

Continuam a ser realizados diversos estudos sobre a insulina de administração pulmonar (Heller S, 2007).

#### 4.8. Indicações

A Insulinoterapia está indicada no tratamento de todos os doentes com DM Tipo 1 e está indicada também no tratamento de doentes com DM Tipo 2 que permanecem mal controlados apesar da terapêutica intensiva com Antidiabéticos Orais (Lamb WH, 2007).

#### 4.9. Contra-indicações

A Insulinoterapia está contra-indicada em casos de Hipersensibilidade comprovada (Lamb WH, 2007).

A administração de Insulina também está contra-indicada durante os episódios de hipoglicemia (Lamb WH, 2007).

#### 4.10. Interações

Existem várias substâncias que diminuem a acção da Insulina: acetazolamida, antirretrovirais, asparaginase, fenitoína, nicotina, isoniazida, diltiazem, diuréticos, corticoesteróides, levotiroxina, estrogénio, calcitonina, contraceptivos orais, diazóxido, dobutamina, fenotiazinas, ciclofosfamida, lítium, epinefrina, morfina, niacina (Lamb WH, 2007).

Existem várias substâncias que aumentam a acção da Insulina, aumentando também o risco de Hipoglicemia: cálcio, IECAs, álcool, tetraciclinas,  $\beta$ -bloqueantes, lítio, esteróides anabolizantes, piridoxina, salicilatos, IMAOs, mebendazole, sulfonamidas, octreotide, pentamidina (Lamb WH, 2007).

#### 4.11. Utilização durante a Gravidez

É geralmente seguro utilizar Insulina em doentes grávidas, no entanto é necessário avaliar os riscos e os benefícios desta terapêutica, antes de iniciá-la (Lamb WH, 2007). No entanto, para as Insulinas Lantus e Glulisina ainda não foi comprovado que a sua utilização é segura durante a gravidez (Lamb WH, 2007).

#### 4.12. Utilização em Situações Especiais

As doses de Insulina devem ser ajustadas no caso de Insuficiência Renal e Insuficiência Hepática (Lamb WH, 2007).

No caso de Hipertiroidismo a *clearance* renal de insulina pode estar aumentada e nestes casos é recomendado o aumento da dose (Lamb WH, 2007). No caso de Hipotiroidismo a *clearance* renal de Insulina pode estar diminuída e nestes casos é recomendada a diminuição da doses subsequentes de insulina (Lamb WH, 2007).

A Insulina Lantus deve ser administrada sempre à mesma hora do dia e deve ser utilizada apenas se a solução tiver aspecto claro e incolor (Lamb WH, 2007). Não deve

ser misturada com qualquer outra solução, incluindo preparações de insulina (Lamb WH, 2007).

#### 4.13. Efeitos secundários

##### Hipoglicemia

É a complicação mais frequente do tratamento com Insulina (Masharani U, 2004). A maioria das vezes está associada a um atraso inesperado na ingestão alimentar, à realização de exercício físico intenso sem o adequado suporte calórico, ou à diminuição da necessidade de insulina exógena (Masharani U, 2004).

Os sinais e sintomas de Hipoglicemia variam muito de doente para doente. No entanto, é comum que o mesmo indivíduo experimente os mesmos sinais e sintomas em cada episódio de hipoglicemia (Masharani U, 2004).

No geral, podem ser divididos em dois grupos distintos: os relacionados com a Neuroglicopenia e os relacionados com a Estimulação do Sistema Nervoso Autônomo (Masharani U, 2004).

A neuroglicopenia geralmente manifesta-se sob a forma de confusão mental, comportamento estranho ou até graves alterações da consciência, como o estado de estupor ou coma. A reversibilidade deste quadro varia na razão contrária à sua duração (Masharani U, 2004).

Os sinais e sintomas relacionados com a estimulação do sistema nervoso autônomo são: taquicardia, palpitações, sudorese, tremor, náuseas, fome. É necessário

referir que se o doente estiver medicado com  $\beta$ -bloqueantes, todos estes sintomas podem estar ausentes, com a excepção da sudorese (Masharani U, 2004).

Nos indivíduos normais, existem mecanismos fisiológicos contrarreguladores de hipoglicemia. Quando os níveis de glicemia são inferiores a 70 mg/dL é primeiro estimulada a secreção de glucagon e de seguida, se ainda for necessário, é estimulada a secreção de adrenalina e estimulado o sistema simpático (Masharani U, 2004).

No entanto os doentes com DM Tipo 1 em apenas alguns anos perdem a capacidade de secretar glucagon em resposta a hipoglicemias desencadeadas por insulina (Masharani U, 2004). Nessa altura ficam dependentes exclusivamente da fraca estimulação mais tardia da adrenalina e do Sistema Nervoso Autónomo (Masharani U, 2004).

Em doentes mais idosos, com Neuropatia diabética, é comum estarem bloqueados também estes dois últimos mecanismos contrarreguladores, e por isso um episódio hipoglicémico nestes doentes pode levar à morte (Masharani U, 2004).

### Alergia à Insulina

Alguns doentes podem desenvolver uma reacção de hipersensibilidade do tipo imediato à Insulina, queixando-se do aparecimento de urticária local ou sistémica logo após a administração de insulina (Masharani U, 2004).

Esta reacção deve-se à libertação de histamina pelos mastócitos tecidulares sensibilizados pela ligação de anticorpos IgE à sua superfície. Em casos graves, pode até ocorrer um episódio de Anafilaxia (Masharani U, 2004).

### Resistência à Insulina Auto-imune

Todos os pacientes que utilizam insulina exógena, incluindo os análogos de insulina, apresentam níveis relativamente baixos de anticorpos IgG circulantes que neutralizam de forma pouco extensa a acção rápida da insulina (Masharani U, 2004).

Com as antigas insulinas de origem animal os níveis de anticorpos presentes nos doentes eram mais elevados e com tendência a aumentar sempre a sua concentração, o que resultava num aumento crescente das necessidades de insulina ao longo do tempo (Masharani U, 2004). Frequentemente, eram necessárias mais de 200 U por dia (Masharani U, 2004).

Actualmente este fenómeno é muito raro, uma vez que as insulinas de origem animal estão em desuso (Masharani U, 2004).

### Lipodistrofia

A lipodistrofia, tal como o nome indica, é uma deformação do tecido adiposo, que neste caso resulta da administração subcutânea de insulina exógena (Masharani U, 2004).

Esta definição inclui dois tipos de fenómeno: atrofia ou hipertrofia do tecido adiposo (Masharani U, 2004).

A atrofia heterogénea do tecido adiposo no local da administração subcutânea de insulina é rara (Masharani U, 2004). Apesar do mecanismo etiológico ser desconhecido,



pensa-se que possa estar associado a fenómenos imunes, uma vez que surge sobretudo em mulheres e é frequente a presença de infiltrados linfocitários no local (Masharani U, 2004).

A administração de preparações de insulina de elevado grau de pureza no local da atrofia pode reverter a situação e restaurar o aspecto normal do tecido adiposo (Masharani U, 2004).

Nas últimas décadas, a incidência desta complicação tem se tornado cada vez menor, provavelmente devido ao aumento do grau de pureza das preparações de insulina (Masharani U, 2004).

A hipertrofia do tecido adiposo, ao contrário da atrofia, não parece estar associada a fenómenos auto-imunes, mas a consequências farmacológicas da deposição de insulina no tecido adiposo por administração repetida no mesmo local (Masharani U, 2004). Esta complicação pode surgir com a utilização de qualquer uma das preparações de insulina (Masharani U, 2004).

Para diminuir a sua taxa de incidência é necessário reforçar a educação do doente sobre a forma correcta de administração de insulina (Masharani U, 2004).

O tratamento é exclusivamente cirúrgico (lipoaspiração da área hipertrofiada) (Masharani U, 2004).

#### 4.14. Esquemas de tratamento

Desde a realização de um estudo denominado The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), realizado em 1993, tem sido recomendada a utilização de

esquemas de terapêutica intensiva com insulina para todos os doentes com DM Tipo 1 (LANGE, 2004). Estes esquemas baseiam-se na tentativa de reprodução da libertação fisiológica de insulina de um indivíduo sem Diabetes Mellitus, e são necessários para diminuir a incidência de complicações crónicas de DM (Bode BW, 2007).

O estudo DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) estabeleceu os objectivos de Terapêutica Intensiva de Insulina: atingir valores de glicemia próximos aos considerados normais e ao mesmo tempo evitar episódios de hipoglicemia (Heller S, 2007). Deste modo, a incidência de complicações a longo prazo é reduzida e a qualidade de vida dos doentes aumenta (Heller S, 2007).

Os objectivos da Terapêutica Intensiva de Insulina podem ser atingidos através de Múltiplas Injecções Diárias de Insulina (*Multiple Daily Injections* ou MDI) ou de Infusão Subcutânea Contínua de Insulina (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion* ou CSII), com a utilização de bombas infusoras de insulina (Heller S, 2007).

## MDI

Este esquema de tratamento intensivo com insulina inclui a administração de insulina de acção intermédia ou lenta, para simular a libertação basal fisiológica de insulina do indivíduo sem DM Tipo 1, e administração de insulina de acção rápida ou ultra-rápida em bólus pré-prandial, para simular a libertação de insulina etsimulada pela ingestão alimentar (Bode BW, 2007).

Consiste na administração de insulina de acção rápida ou ultra-rápida três vezes por dia, antes de cada refeição, e uma administração de insulina de acção intermédia ou lenta antes de dormir (Masharani U, 2004).

Estudos realizados demonstram que a utilização das insulinas de acção ultra-rápida como bólus pré-prandial apresenta mais benefícios do que a utilização das de acção rápida: níveis mais baixos de HbA1c; menos episódios de hipoglicemia (Masharani U, 2004).

No Quadro 8 estão descritas três hipóteses terapêuticas para um doente do sexo masculino, 70 kg de peso, com DM Tipo 1 (Masharani U, 2004). Os valores apresentados pressupõem uma dieta equilibrada com consumo normal ou moderado de gordura, e consumo de aproximadamente 75g de hidratos de carbono ao pequeno-almoço, 60g ao almoço e 90g ao jantar (Masharani U, 2004). À dose de insulina lispro ou aspart podem ser acrescentadas uma ou duas unidades se houver uma ingestão de mais 15-30g de hidratos de carbono, em relação ao previsto (Masharani U, 2004).

**Quadro 8:** Exemplos de esquemas terapêuticos com insulina para um doente do sexo masculino, 70 kg de peso, com DM Tipo 1.

	Pequeno-almoço	Almoço	Jantar	Antes de dormir
<b>Insulina lispro, aspart ou glulisina</b>	5 U	4 U	6 U	-
<b>Insulina Ultralenta</b>	8 U	-	8 U	-
<b>OU</b>				
<b>Insulina lispro, aspart ou glulisina</b>	5 U	4 U	6 U	-
<b>Insulina NPH</b>	3 U	3 U	2 U	8-14 U
<b>OU</b>				
<b>Insulina lispro, aspart ou glulisina</b>	5 U	4 U	6 U	-
<b>Insulina glargina</b>	-	-	-	15-16 U

**Fonte:** Adaptado de Masharani, U., Karam, J.H. & German, M.S. 2004, 'Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus' in *Basic & Clinical Endocrinology*, 7<sup>th</sup> edn, ed. Greenspan, F.S. Lisbon: McGraw-Hill.

## CSII

A Infusão Subcutânea Contínua de Insulina através da utilização de bombas infusoras de insulina permite a obtenção dos benefícios dos esquemas de terapêutica intensiva de insulina com maior flexibilidade do que os esquemas de MDI (Heller S, 2007).

Tal como o nome indica, neste esquema de tratamento existe uma bomba electromecânica portátil responsável pela administração contínua de insulina rápida por via subcutânea (Heller S, 2007). O aparelho administra continuamente a insulina de acordo com níveis basais previamente definidos, imitando a libertação basal fisiológica diária dos indivíduos normais (Heller S, 2007).

Na altura das refeições, o aparelho também permite a administração de um bólus de insulina activado pelo próprio doente, mais uma vez tentando imitar a acção pancreática fisiológica (Heller S, 2007).

Esta técnica de CSII foi introduzida no final da década de 70 e apesar de já ter sofrido grandes evoluções continua a ser muito utilizada, principalmente no âmbito da DM Tipo 1 (Heller S, 2007). Os aparelhos de CSII têm-se tornado cada vez menores, mais seguros, mais duradouros e mais fáceis de utilizar (Heller S, 2007).

A sua eficácia no controlo rigoroso da glicemia levou à sua propagação mundial, que não foi mais rápida devido aos elevados custos associados a esta técnica (Heller S, 2007).

As vantagens de CSII em relação à MDI têm sido amplamente demonstradas e incluem: menor risco de hipoglicemia, melhor controlo da glicemia matinal (fenómeno de “dawn” ou de alvorada) e menor risco de hipoglicemia induzida pelo exercício físico (Heller S, 2007).

Este esquema de tratamento também pode ser denominado como “open-loop” ou circuito aberto, pois necessita a intervenção do doente (Heller S, 2007). Apesar de não ter que administrar a insulina, o doente necessita medir a sua glicemia capilar e programar as doses de libertação de insulina basal e em bólus (Heller S, 2007).

Os sistemas de circuito fechado ou “closed-loop”, que funcionam como um pâncreas externo, ainda não estão disponíveis (Heller S, 2007).

Por exemplo: num doente do sexo masculino, com 70 kg de peso, que necessita de 35 unidades diárias de insulina, a insulina basal será programada para libertação de 0,7 U por hora, excepto entre as 03:00 e as 08:00 em que será programada para libertação de 0,8 U por hora para evitar o fenómeno de alvorada (Masharani U, 2004). O bólus pré-prandial de insulina depende da quantidade de hidratos de carbono ingeridos e da glicemia pré-prandial (Masharani U, 2004). Deve ser administrada uma unidade de insulina por cada 15g de hidratos de carbono ingeridos, mais uma unidade por cada 50 mg/dL acima do valor ideal de glicemia (120 mg/dL) (Masharani U, 2004).

Este esquema terapêutico é descrito com maior detalhe no Capítulo sobre Infusão Subcutânea Contínua de Insulina.

## **5. Infusão Subcutânea Contínua de Insulina (CSII)**

### 5.1. Definição

A Infusão Subcutânea Contínua de Insulina (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion ou CSII), tal como o nome indica, baseia-se na infusão contínua subcutânea de Insulina através de um dispositivo electromecânico, também denominado Bomba Infusora de Insulina (Tucker C, 2004). As bombas infusoras de insulina são aparelhos portáteis de pequenas dimensões que dispõem de reservatórios e de um mecanismo de perfusão subcutânea de insulina, capazes de determinar débitos variáveis pré-programáveis durante 24 horas (Tucker C, 2004).

A CSII baseia-se no sistema basal/bólus, isto é, perfusão de insulina de acção rápida de forma continuada (antes do aparecimento dos análogos rápidos, utilizava-se insulina de acção curta modificada para aumento da estabilidade) e em bólus (pequenas quantidades de insulina do mesmo tipo) antes das três refeições principais, mimetizando a secreção fisiológica de insulina (Tucker C, 2004). Por tal motivo este sistema mostrou ter uma eficácia superior à das terapêuticas tradicionais (Tucker C, 2004).

Os trabalhos publicados têm demonstrado a eficácia da CSII na redução dos episódios de hipoglicemia, e na melhoria da qualidade de vida das pessoas com diabetes (Tucker C, 2004). Estes achados implicaram o desenvolvimento de novos dispositivos, progressivamente mais pequenos e de manuseamento mais fácil, que têm vindo a favorecer esta metodologia no tratamento intensivo (Tucker C, 2004).

A terapêutica com bombas infusoras de insulina pode ser aplicada em pacientes com qualquer um dos subtipos de Diabetes Mellitus, desde que estes tenham indicação para insulinoterapia intensiva (Carvalho M, 2006). No entanto, os custos directos imediatos tão elevados deste método, têm vindo a racionalizar as indicações de utilização, principalmente em países em que as bombas de perfusão são reembolsadas pelos Serviços Nacionais de Saúde (Carvalho M, 2006). É necessário referir que os custos desta terapêutica incluem não só a bomba infusora, mas também os respectivos consumíveis, isto é, os cateteres subcutâneos que têm que ser mudados cada três dias, e as seringas reservatório (Carvalho M, 2006).

As indicações para utilização das bombas infusoras são universais e delas se destacam, após aceitação pelo utente diabético, as seguintes situações clínicas: dificuldade de compensação metabólica mesmo com múltiplas administrações diárias de insulina; fenómeno de “dawn” ou de alvorada; hipoglicemias assintomáticas; planeamento da gravidez e a optimização terapêutica durante a gestação (Carvalho M, 2006).

As crianças e os adolescentes passaram a ser incluídos com benefícios e sem receio de riscos acrescidos (hipoglicemias severas) depois de vários estudos clínicos de evidência (Carvalho M, 2006).

## 5.2. Epidemiologia

A terapêutica intensiva de insulina através da técnica de Infusão Subcutânea Contínua de Insulina começou a ser utilizada no final da década de 70, altura em que



começaram a ser estudados os primeiros dispositivos para essa finalidade (Carvalho M, 2006).

No entanto, foi apenas na década de 90 que se assistiu a uma evolução acentuada nesta área. Para tal foram decisivos os resultados do DCCT e do UKPDS (Carvalho M, 2006).

Os estudos realizados nestes ensaios comprovaram: a associação entre o estado prolongado de hiperglicemia e as complicações crônicas de Diabetes Mellitus, e a redução do seu desenvolvimento (principalmente das complicações microvasculares) quando se obtinham valores de HbA1c inferiores a 7% (Carvalho M, 2006).

No grupo de doentes com terapêutica intensiva de insulina do DCCT, os resultados demonstraram eficácia superior da terapêutica com bombas infusoras de insulina (que representava 42% da amostra) em relação à terapêutica com múltiplas administrações diárias de insulina (Carvalho M, 2006).

A utilização de múltiplas injeções diárias de insulina estava associada a um número superior de episódios de hipoglicemia e a uma redução de apenas 0,3% da HbA1c (Carvalho M, 2006).

Depois da publicação destes resultados o número de pessoas a utilizar bombas de infusão de insulina nos países desenvolvidos tem vindo a crescer exponencialmente (Carvalho M, 2006). Novos modelos, com múltiplas e inovadoras funções têm surgido no mercado, assim como novas insulinas (dentro do grupo dos análogos rápidos) com perfil mais adequado para a infusão contínua (Carvalho M, 2006).

Portugal

Embora esteja prevista para breve, até ao momento não existe qualquer legislação que considere o reembolso da bomba infusora de insulina na terapêutica intensiva das pessoas com diabetes tipo 1, em Portugal (Carvalho M, 2006).

Durante muitos anos a experiência com este tipo de terapêutica esteve limitada ao Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, que desde a década de 80 a tem vindo a desenvolver (Carvalho M, 2006). Na década de 90, e principalmente depois de 2000, esta metodologia começou a ter nova dinâmica, na tentativa de acompanhar a dinâmica internacional (Carvalho M, 2006). No momento actual estende-se já para outros Serviços de Endocrinologia a nível nacional (Carvalho M, 2006).

Uma vez que ainda não há comparticipação do Serviço Nacional de Saúde, a aquisição das bombas infusoras tem sido feita por mecenato e mais recentemente por aquisição directa dos próprios doentes, que suportam a totalidade da despesa (bombas e consumíveis) (Carvalho M, 2006).

Em 2006 estimava-se que o número de pessoas com diabetes tipo 1 a utilizar bomba infusora em Portugal rondasse os 70 (Carvalho M, 2006). O escalão etário dos seus utilizadores era variável, indo desde a infância até à faixa etária dos 40-50 anos (Carvalho M, 2006).

Até ao momento têm sido utilizados vários modelos de duas casas farmacêuticas a Medtronic e a Roche, únicas a comercializar estes dispositivos em Portugal (Carvalho M, 2006).

A Sociedade Portuguesa de Diabetologia tem vindo a desenvolver desde 2002, esforços no sentido de ver reconhecida pelo Ministério da Saúde esta modalidade terapêutica, bem como o respectivo reembolso (Carvalho M, 2006). Com a evolução dinâmica deste projecto, surgiu, no âmbito da Comissão Coordenadora do Programa Nacional para a Diabetes, a Subcomissão das Bombas Infusoras de Insulina (Carvalho M, 2006). Desta subcomissão coordenada pela DGS, fazem parte representantes da SPD, do Infarmed, do IGIF e do INSA (Carvalho M, 2006).

A Subcomissão das Bombas Infusoras de Insulina propõe que existam critérios específicos para a selecção dos Centros Provedores especializados na técnica de CSII: necessidade de uma equipa terapêutica (médico, enfermeiro, dietista/nutricionista) com disponibilidade 24 horas; protocolos escritos para situações de urgência, registo de dados e sempre que possível aparelhos para monitorização contínua da glicemia (Carvalho M, 2006).

Também consideram necessário que o Centro Provedor tenha uma experiência efectiva, que implica pelo menos a colocação de bomba infusora em pelo menos 10 doentes e experiência no seu seguimento (Carvalho M, 2006). Os profissionais de saúde dos Centros Provedores sem experiência prévia deverão ser submetidos a formação pelos profissionais de saúde dos Centros com experiência (Carvalho M, 2006).

A última fase do trabalho da subcomissão tem-se concentrado na definição da metodologia de implementação gradual sustentada do projecto (incluindo o número de doentes a abranger por ano), a definição de preços, métodos e circuitos de aquisição, a

definição de modelo e taxa de comparticipação por parte do Serviço Nacional de Saúde e o cálculo do impacto financeiro anual (Carvalho M, 2006).

### Europa

A implementação do uso das bombas infusoras de insulina na terapêutica intensiva nas pessoas com diabetes tipo 1 e até tipo 2, tem sofrido uma evolução positiva a nível dos países ocidentais (Carvalho M, 2006).

Essa implementação decorre não só da eficácia do método, mas também da atitude dos diversos sistemas de saúde no que se refere ao seu reembolso (Carvalho M, 2006).

O que se verifica é que a forma de reembolso é variável de acordo com o financiamento dos próprios Serviços de Saúde (Carvalho M, 2006). Nos EUA, em que a saúde é paga pelos cidadãos através dos seus seguros de saúde, é onde existe um maior número de bombas infusoras (Carvalho M, 2006). Em 1993, 15.000 doentes utilizavam este método terapêutico tendo este número aumentado para mais de 162.000 em 2001. Em 2001 este número correspondia a uma percentagem de 8% das pessoas com diabetes tipo 1, embora a utilização em pessoas com diabetes tipo 2 também existisse. Igualmente em crescendo está o número de utilizadores no Canadá e Austrália (Carvalho M, 2006).

Na Europa, o sistema de saúde embora diferente de país para país, é de uma forma geral suportado pelo estado (estado previdência) (Carvalho M, 2006). A utilização das bombas é percentualmente variável, sendo a da Alemanha de 10% e a da

Suécia de 12%, sempre em pessoas com DM Tipo 1. Nos restantes países a taxa de utilização é variável, desde percentagens inferiores a 1%, até ao máximo atrás referido (Carvalho M, 2006).

Se considerarmos a taxa de utilização por milhão de habitantes, esta varia de um máximo da ordem dos 300 na Suécia e Noruega, para um mínimo de 11-12 no Reino Unido e Espanha (Carvalho M, 2006). Estas diferenças decorrem de vários factores a que não é alheia a pressão exercida pelas Associações de pessoas com diabetes, as Sociedades Científicas e o planeamento a médio prazo dos Governos, no que se refere à redução dos custos em saúde das pessoas com Diabetes (Carvalho M, 2006).

Pode afirmar-se que em todos os países da Europa dos 15, existe um reembolso variável de país para país e que tal já se estende pela Europa dos 27, isto é, a toda a Comunidade Europeia (Carvalho M, 2006).

Em resumo, em 2006, o número de utilizadores de bombas infusoras de insulina parece rondar os 40.000, com um crescimento anual de 12 a 14%, aproximadamente (Carvalho M, 2006).

### 5.3. Bombas de Insulina disponíveis

Actualmente, em Portugal, encontram-se disponíveis três dispositivos de Infusão Contínua Subcutânea de Insulina, comercializados por duas empresas farmacêuticas: Medtronic e Roche (Carvalho M, 2006).

H-TRONplus V 100 (Roche®)

A Figura 4 representa este dispositivo de CSII e as características do dispositivo H-TRONplus V 100® estão descritas no Quadro 9.



**Figura 4:** Bomba infusora de insulina: Modelo H-TRONplus V100 (Roche •)

**Fonte:** Imagem retirada de [http://www.accu-chek.fr/fr/rewrite/content/fr\\_FR/2.3.3:30/article/ACCM\\_general\\_article\\_2620.htm](http://www.accu-chek.fr/fr/rewrite/content/fr_FR/2.3.3:30/article/ACCM_general_article_2620.htm).

O Sistema de Infusão Contínua está dividido em duas partes: a bomba infusora e o conjunto de infusão. O conjunto de infusão é composto por um tubo flexível e uma agulha, e deve ser substituído a cada 3 dias (<http://www.rochediagnostics.com.au/accu-chek/index.asp?s1=Insulin%20Pumps&s2=H-TRONplus%20Pumps>). A agulha, de material maleável e flexível (Teflon), fica inserida no tecido subcutâneo (preferencialmente abdominal ou lombar) e o tubo faz a conexão entre a agulha e a

bomba infusora (<http://www.rochediagnostics.com.au/accu-chek/index.asp?s1=Insulin%20Pumps&s2=H-TRONplus%20Pumps>).

Este Sistema de Infusão Contínua de uso portátil ou domiciliar, administra pequenas doses de insulina durante todo o dia. Neste sistema é possível programar a administração de insulina para cada hora do dia, ou seja, permite a programação de 24 taxas basais diferentes, totalizando no final do dia o que equivale a 480 micro-infusões (<http://www.rochediagnostics.com.au/accu-chek/index.asp?s1=Insulin%20Pumps&s2=H-TRONplus%20Pumps>).

**Quadro 9:** Características do dispositivo H-TRONplus V100®.

<b>Item</b> SIC - Sistema de Infusão Contínua de insulina
<b>Nome</b> H-Tronplus V 100
<b>Marca</b> Disetronic
<b>Fabricante</b> Disetronic Medical System AG
<b>Dosagem de insulina para a taxa basal</b> 1/20 da taxa basal programada a cada 3 minutos
<b>Dosagem de insulina para a taxa bólus</b> Cada bólus libertado após 8 seg. de 0.5 a 25 U.I.
<b>Factor de conversão volume/ hora</b> 1.0 U.I./h correspondente a 10 µl/ h
<b>Fornecimento de energia</b> Duas baterias de óxido de prata de 3V
<b>Material</b> Invólucro Plástico (policarbonato), com as extremidades arredondadas, de alta resistência e à prova de choque
<b>Sistema de segurança</b> Dois microprocessadores e alarmes com função de interrupção automática
<b>Precisão</b> Bólus mínimo (0.5 U.I.) < ± 0.1 U.I. Bólus máximo (25 U.I.) < ± 0.3 U.I.

Basal: 0.1 a 20 U.I./h  $< \pm 5\%$

**Garantia**

2 anos

**Apresentação para venda – H-TRONplus V 100 Kit**

Caixa plástica com uma H-Tronplus V 100, 3 pares de baterias, 2 hastes metálicas, 2 adaptadores, 1 EasyFill, 3 Sets de cartucho plástico – 3,15ml, 1 chave de bateria, 4 cateteres Accu Chek Tender Link, 1 capa de algodão e 1 cinto. Manuais de instrução incluídos.

**Fonte:** Informação retirada de <http://www.rochediagnostics.com.au/accu-chek/index.asp?s1=Insulin%20Pumps&s2=H-TRONplus%20Pumps>.

Vantagens

É um equipamento de manuseio simples. Possui apenas 3 botões, o que facilita a sua programação.

Possui vários mecanismos de segurança:

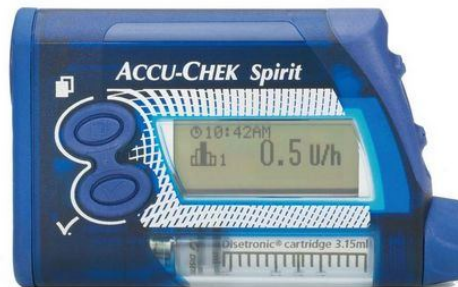
- Dois microprocessadores que se verificam ininterruptamente e portanto é improvável o fornecimento incorrecto de insulina. Caso uma falha seja detectada, o sistema emite um sinal sonoro e interrompe imediatamente a infusão de insulina.
- A programação pode ser bloqueada no caso do utilizador ser uma criança.
- Se eventualmente o usuário não manusear o equipamento por mais de 12 horas, um sinal sonoro de segurança é emitido e a infusão é interrompida.

O equipamento é à prova de choque e resiste a impactos (<http://www.rochediagnostics.com.au/accu-chek/index.asp?s1=Insulin%20Pumps&s2=H-TRONplus%20Pumps>).



Accu-Chek Spirit (Roche®)

A Figura 5 representa este dispositivo de CSII e as características deste dispositivo estão descritas no Quadro 10.



**Figura 5:** Bomba infusora de insulina: Modelo Accu-Chek Spirit (Roche •)

**Fonte:** Imagem retirada de <http://www.insulin-pumpers.org.uk/pumps>.

Na Figura 6 pode-se observar este dispositivo de infusão de insulina em função. O conjunto de infusão é geralmente colocado no tecido subcutâneo abdominal.



**Figura 6:** Paciente com bomba de insulina: Modelo Accu-Chek Spirit (Roche)

**Fonte:** Imagem retirada de <http://www.rochediagnostics.com.au/accu-chek/index.asp?s1=Insulin%20Pumps&s2=Accu-Chek%20Spirit%20Pump>

Este Sistema de Infusão Contínua (SIC) de Insulina possui três menus operacionais à escolha, conforme o grau de experiência e as necessidades do doente:

- Menu Standard, para principiantes.
- Menu Advantage, com todas as funções, para os doentes mais experientes.
- Menu Customizado, para adequar o SIC de forma individualizada, de acordo com as necessidades do doente (<http://www.rochediagnostics.com.au/accu-chek/index.asp?s1=Insulin%20Pumps&s2=Accu-Chek%20Spirit%20Pump>).

Administra pequenas doses de insulina durante todo o dia. Neste sistema é possível programar a administração de insulina para cada hora do dia, ou seja, permite a programação de 24 taxas basais diferentes, totalizando no final do dia o que equivale a 480 micro-infusões (<http://www.rochediagnostics.com.au/accu-chek/index.asp?s1=Insulin%20Pumps&s2=Accu-Chek%20Spirit%20Pump>).

Tal como o Sistema H-TRONplus V100:

- É um equipamento de manuseio simples. Possui apenas 4 botões e o seu visor fica iluminado com o toque em qualquer uma das teclas.
- Possui um bom sistema de segurança, composto por um microprocessador dual com mais de 9 milhões de verificações diárias de segurança (<http://www.rochediagnostics.com.au/accu-chek/index.asp?s1=Insulin%20Pumps&s2=Accu-Chek%20Spirit%20Pump>).

**Quadro 10:** Características do dispositivo Accu-Chek Spirit®.

<p><b>Item</b> SIC - Sistema de Infusão Contínua de insulina</p> <p><b>Nome</b> Accu-Chek Spirit</p> <p><b>Marca</b> Accu-Chek</p> <p><b>Fabricante</b> Disetronic Medical System AG</p> <p><b>Dimensões</b> 81 x 55 x 20 mm</p> <p><b>Peso</b> Aproximadamente 100 g</p> <p><b>Material</b> Invólucro de plástico, resistente ao choque e a produtos químicos, arestas arredondadas e ergonómicas</p> <p><b>Fonte de alimentação</b> Pilhas alcalinas normais de tamanho AA (tipo da pilha AA-LR 6) ou recarregáveis</p> <p><b>Visor</b> De cristal líquido com texto e símbolos auto – explicativos; tela reversível 180 graus; luz de fundo</p> <p><b>Perfil basal</b> 5 diferentes perfis de taxa basal Existem 24 doses basais horárias ajustáveis com incrementos de 0.1 unidades</p> <p><b>Dose de insulina para a taxa basal</b> Mínima: 0.1 U/h Máxima: 25 U/h</p>
---

**Administração de insulina para a taxa basal**

1/20 da taxa basal programada a cada 3 minutos

**Incrementos adaptáveis**

0.1; 0.2; 0.5; 1.0 e 2.0

**Taxa basal temporária**

Aumento e/ou reduções de 0 a 250%

A duração é ajustável de 15 em 15 minutos até 24 horas

**Bólus**

4 tipos diferentes de bólus para diferentes rotinas e necessidades

**Incrementos adaptáveis**

0.1; 0.5; 1.0 e 2.0

**Set de cartucho plástico**

Capacidade para 315 unidades de insulina

**Sets de infusão**

Compatíveis com toda linha Accu-Chek

**Sistema de segurança**

Processador de tecnologia dual com alerta de erros visual, sonoro e/ou vibratório

Bloqueio das teclas que protege contra a activação não intencional do SIC

**Apresentação para venda de Accu Chek Spirit Kit**

Caixa contendo: uma Accu Chek Spirit, 1 tampa para bateria, 1 adaptador, 1 pilha alcalina, 1 chave de pilha, 2 manuais do usuário Accu-Chek Spirit, 11 manuais de acessórios, 1 capa de algodão com corda, 1 cinto, 3 cartuchos plásticos de 3,15ml, 2 set de infusão Accu-Chek Tender Link, 2 set de infusão Accu-Chek FlexLink, 1 set de infusão Accu-Chek Rapid D com tampa e extensor, 1 *clip case*, 1 *easy fill*, 1 bolsa para armazenar, 1 capa com clipe e 1 pacote de serviços com pilha, adaptador e tampa de pilha.

**Garantia**

6 anos

**Fonte:** Informação retirada de <http://www.rochediagnostics.com.au/accu-chek/index.asp?s1=Insulin%20Pumps&s2=Accu-Chek%20Spirit%20Pump>.

Vantagens

É um modelo mais evoluído que o anterior (H-TRONplus V 100):

- Apresenta 5 perfis de taxa de basal, possibilitando a escolha do perfil adequado à rotina de cada dia.

- Possibilidade de bloqueio do sistema (para utilização em crianças)
- IPX 8 – protegido contra os efeitos da imersão em água sob condições padronizadas (durante um máximo de 60 minutos, até 2,5 metros de profundidade) (<http://www.rochediagnostics.com.au/accu-chek/index.asp?s1=Insulin%20Pumps&s2=Accu-Chek%20Spirit%20Pump>).

MiniMed Paradigm REAL-Time (Medtronic®)

A Figura 7 representa este dispositivo de CSII e também descreve as suas características principais.



**Figura 7:** Bomba infusora de insulina. Modelo MiniMed Paradigm REAL-Time (Medtronic®)

**Fonte:** Imagem retirada de <http://www.minimed.com/professionals/realtime/index.html>.

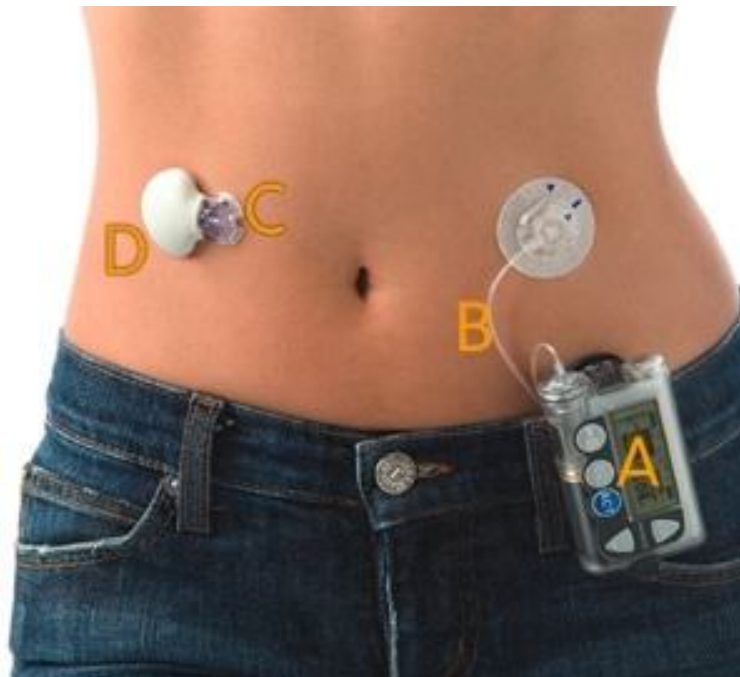
### Vantagens

Este dispositivo de infusão de insulina apresenta como vantagem a compatibilidade com um dispositivo de monitorização contínua de glicose comercializado pela mesma empresa farmacêutica. Para além da bomba de insulina propriamente dita (MiniMed Paradigm 522 or 722), a Medtronic comercializa o sensor de monitorização contínua de glicose com um transmissor que utiliza radiofrequência (<http://www.minimed.com/products/insulinpumps/index.html>).

O sensor de monitorização contínua de glicose, inserido no tecido subcutâneo, está ligado a um transmissor de radiofrequências aderente à parede abdominal externa. O papel deste transmissor é enviar a informação adquirida pelo sensor para dispositivos capazes de receber esta informação. Um destes dispositivos é a bomba infusora de insulina, que após receber a informação, exibe-a no seu ecrã sob a forma de gráfico (<http://www.minimed.com/products/guardian/index.html>). Através da visualização dos valores de glicemia, o doente pode inclusivamente tentar compreender as influências de determinados factores, como a alimentação e o exercício, sobre os seus valores de glicemia . O sistema de monitorização contínua oferece ao doente a possibilidade de observar o registo contínuo dos valores de glicemia tanto no ecrã do dispositivo de infusão, como no ecrã de um computador, desde que este tenha instalado o software adequado. Esta característica foi desenhada de forma a facilitar a transmissão da informação registada para o médico responsável (<http://www.minimed.com/professionals/realtime/index.html>).

Para além das vantagens referidas, este dispositivo ainda oferece vantagens semelhantes às referidas nas descrições das bombas de insulina anteriores (<http://www.minimed.com/professionals/realtime/index.html>).

A Figura 8 representa o esquema de utilização deste dispositivo no doente. O conjunto de infusão geralmente é colocado no tecido subcutâneo de um dos lados do abdómen, enquanto o sensor de monitorização contínua de glicose é colocado no lado oposto.



**Figura 8:** Indivíduo com bomba de insulina colocada. A- bomba de insulina. B- conjunto de infusão. C- sensor de monitorização contínua de glicose. D- transmissor (radiofrequência).

**Fonte:** Imagem retirada de <http://www.minimed.com/professionals/realtime/index.html>



#### 5.4. Vantagens

Nos últimos anos foram realizados diversos estudos com o objectivo de comparar as vantagens da utilização de Infusão Subcutânea Contínua de Insulina (CSII) relativamente à utilização de Múltiplas Injecções Diárias (MDI). Os estudos analisados para a elaboração desta revisão teórica apresentaram diferentes resultados, que serão discutidos neste capítulo.

Relativamente ao controlo metabólico associado a cada uma das técnicas de terapêutica intensiva com insulina, a maioria dos estudos analisados confirma que este é superior nos utilizadores de CSII, relativamente aos utilizadores de MDI.

Segundo a meta-análise realizada por Jeitler K (2008), a utilização de CSII está associada a uma diminuição de -0,4% dos níveis de Hb A1c, relativamente à utilização de MDI.

Um estudo realizado em França por Riveline JP (2008), que incluía uma amostra de 424 pacientes, demonstrou que após três meses de tratamento com CSII os doentes apresentaram uma diminuição significativa dos níveis de Hb A1c: de 9,1% +/- 1,9%, no início do estudo, para 7,8% +/- 1,4% no final dos três meses. Verificou-se também neste estudo que os pacientes com níveis mais elevados de Hb A1c (> 9%) foram os que apresentaram redução mais significativa, com valores 0,9% inferiores aos apresentados pelos utilizadores de MDI (Riveline JP, 2008).

Outro estudo, realizado por Giménez M (2007), confirmou que a CSII está associada a redução significativa dos níveis de Hb A1c em pacientes com mau controlo

metabólico previamente à sua utilização. De acordo com estes resultados, concluiu que esta seria uma indicação eficaz para a utilização de CSII (Giménez M, 2007).

Um estudo realizado a nível europeu por Hoogma RP (2006) comprovou as vantagens da utilização de CSII sobre todos os parâmetros de controlo metabólico dos doentes com DM Tipo 1. Os resultados deste estudo demonstraram não só diminuição dos níveis de Hb A1c nos utilizadores de CSII, mas também diminuição dos níveis médios de glicemia e menor flutuação dos valores de glicemia, relativamente aos utilizadores de MDI (Hoogma RP, 2006).

Na Nova Zelândia foi realizado um estudo, por Reda E (2007), que demonstrou a eficácia da utilização de CSII no controlo metabólico, incluindo em adolescentes. Segundo este estudo os níveis de Hb A1c diminuíram significativamente, de 8,9 +/- 1,3% para 7,9 +/- 0,95%, em apenas seis meses de utilização de CSII. Nos adultos a redução dos níveis de Hb A1c, relativamente ao grupo de utilizadores de MDI, manteve-se durante três anos, enquanto nos adolescentes a redução manteve-se durante apenas um ano (Reda E, 2007).

Vários estudos realizados em populações pediátricas também apresentaram resultados que favorecem a utilização de CSII em relação à utilização de MDI. Alguns destes estudos demonstram inclusivamente que o efeito da terapêutica com CSII sobre a redução dos níveis de Hb A1c é muito prolongado neste grupo.

O estudo realizado por Scrimgeour L (2007), em crianças e adolescentes, apresentou diminuição dos níveis de Hb A1c, de 8,7 +/- 1,0% para 8,2 +/- 0,9%, após um ano de utilização de CSII. Segundo o estudo realizado por Sulli N (2006) os níveis de Hb A1c diminuíram de 8,9 +/- 1,0%, antes da utilização de CSII, para 8,2 +/- 0,9%

após o primeiro ano de utilização de CSII, 8,6 +/- 1,0% após dois anos, 8,4 +/- 0,9% após três anos e 8,2 +/- 1,0% após quatro anos. Um estudo realizado por Hanas R (2006) apresentou resultados semelhantes aos anteriores, mas durante um período de cinco anos.

No entanto, Rabbone I (2007) demonstrou que a eficácia da CSII na diminuição da Hb A1c é mais prolongada nas crianças, e mais curta nos adolescentes. Segundo o estudo realizado por Rabbone I (2007), o grupo das crianças apresentou níveis diminuídos de Hb A1c, relativamente aos apresentados pelos utilizadores de MDI, durante dois anos e o grupo dos adolescentes apenas durante seis meses. Um estudo realizado por Pankowska E (2007) demonstrou que em crianças com idade inferior a 7 anos a redução dos níveis de Hb A1c pode manter-se até quatro anos após o início da terapêutica com CSII.

Nos adultos, o efeito imediato, estável e prolongado da terapêutica com CSII sobre os níveis de Hb A1c também foi confirmado, num estudo realizado por Aberle I (2008).

Embora a maioria dos estudos analisados confirme as vantagens da utilização de CSII, relativamente à utilização de MDI, alguns estudos demonstram que os resultados associados a cada uma das técnicas de terapêutica intensiva com insulina podem ser inconclusivos ou mesmo semelhantes entre si, sobretudo em populações pediátricas (Shalitin S, 2008).

No estudo realizado em crianças e adolescentes por Jakisch BI (2008), os utilizadores de CSII apresentaram níveis de Hb A1c inferiores, relativamente aos utilizadores de MDI, no primeiro ano de terapêutica (CSII: 7,5 +/- 0,05% vs. MDI: 7,7

+/- 0,06%). No entanto, no final do terceiro ano, ambos os grupos apresentaram valores semelhantes. Devido a esta tendência de igualização dos valores de Hb A1c, Jakisch BI (2008) conclui que as vantagens da utilização de CSII são temporárias e portanto não significativas. Outro estudo realizado apenas em adolescentes, por Johannesen J (2008), demonstrou uma ligeira diminuição dos níveis de Hb A1c não significativa estatisticamente.

O estudo realizado por Opipari-Arrigan L (2007), em crianças com idade inferior a 6 anos, demonstrou que os níveis iniciais de Hb A1c (CSII: 8,3 +/- 1,4% e MDI: 8,0 +/- 0,8%) mantiveram-se estáveis após seis meses de tratamento, quer com CSII, quer com MDI (CSII: 8,4 +/- 0,8% e MDI: 8,2 +/- 0,4%). Tal como o estudo anterior, outros estudos comprovam a ausência de melhoria no controlo metabólico em crianças com idade inferior a 6 anos que utilizam qualquer um dos dois esquemas de terapêutica intensiva com insulina (Rabbone I, 2008) (Alemzadeh R, 2007).

O estudo realizado por Bruttomesso D (2008) foi o único realizado em população adulta que apresentou resultados semelhantes de controlo metabólico entre os grupos de utilizadores de CSII e MDI.

Relativamente à taxa de incidência de episódios de hipoglicemia associada a cada uma das técnicas de terapêutica intensiva com insulina, a maioria dos estudos analisados confirma que esta é inferior nos utilizadores de CSII, relativamente aos utilizadores de MDI. Esta redução do número de episódios de hipoglicemia está associada à maior flexibilidade do esquema de tratamento e à maior precisão da dosagem de insulina a administrar (Shalitin S, 2008).

Na Nova Zelândia foi realizado um estudo por Reda E (2007) que confirmou a redução do número de episódios de hipoglicemia grave, incluindo em adolescentes. Segundo este estudo, a incidência de hipoglicemia grave diminuiu de 0,75 casos por paciente/ano, durante a utilização de MDI, para 0,05 casos por paciente/ano, quando os doentes mudaram a sua terapêutica para CSII. Em alguns casos verificou-se inclusivamente a restituição da capacidade do doente para reconhecer o episódio de hipoglicemia (diminuiu a taxa de “hypoglycaemic unawareness”) (Reda E, 2007). Para além de demonstrar a redução dos episódios de hipoglicemia grave, um estudo realizado a nível europeu por Hoogma RP (2006) demonstrou também redução do número de episódios de hipoglicemia moderada nos utilizadores de CSII, assim como outro estudo menor realizado por Giménez M (2007).

Um estudo realizado por Wentholt IM (2007) demonstrou que a utilização de CSII está associada também à redução da duração dos episódios de hipoglicemia nocturna, embora não esteja associada à redução do número destes episódios.

Vários estudos realizados em populações pediátricas apresentaram resultados que favorecem a utilização de CSII em relação à utilização de MDI (Johannesen J, 2008). Segundo o estudo realizado por Hanas R (2006), a incidência total de hipoglicemia grave (ambos os grupos de terapêutica intensiva de insulina) foi de 31,5/100 pacientes/ano, correspondendo a 31,5/100 pacientes/ano nos utilizadores de MDI e apenas 11,1/100 pacientes/ano nos utilizadores de CSII. A incidência de hipoglicemia grave associada a perda de consciência foi de 12,9/100 pacientes/ano e a incidência de hipoglicemia grave associada a convulsões foi de 9,7/100 pacientes/ano, no entanto, nenhum destes casos ocorreu na população utilizadora de bombas de

insulina (Hanas R, 2006). Segundo o estudo realizado por Jakisch BI (2008) a taxa de incidência de episódios de hipoglicemia grave apresentada pelas crianças e adolescentes utilizadores de CSII foi inferior à apresentada pelos utilizadores de MDI (CSII: 17,87 +/- 2,85 e MDI: 25,14 +/- 3,79), e muito inferior à apresentada antes de iniciarem este tratamento (CSII: -21% e MDI: -16%).

No entanto, o estudo realizado por Rabbone I (2007) demonstrou que a redução da incidência de episódios de hipoglicemia moderada nos utilizadores de CSII é mais acentuada antes da puberdade e pouco significativa após a puberdade. Scrimgeour L (2007) também demonstrou esta diminuição mais acentuada em crianças, apresentando taxas de incidência de hipoglicemia grave de 9,06/100 pacientes/ano, antes de iniciar a terapêutica com CSII, e 7,96/100 pacientes/ano durante a utilização de CSII.

Embora a maioria dos estudos analisados confirme a diminuição do número de episódios de hipoglicemia nos utilizadores de CSII, relativamente aos utilizadores de MDI, alguns estudos demonstram que os resultados associados a cada uma das técnicas de terapêutica intensiva com insulina podem ser semelhantes entre si, sobretudo em crianças com idade inferior a 6 anos.

Segundo a meta-análise realizada por Jeitler K (2008), em média, o número de episódios de hipoglicemia em adultos é semelhante em ambos os grupos de terapêutica intensiva com insulina (CSII: 1,9 casos e MDI: 1,7 casos), tanto para os episódios de hipoglicemia moderada como severa. No entanto, conclui que estes dados são discutíveis uma vez que os episódios de hipoglicemia grave são raros e por vezes difíceis de classificar (Jeitler K, 2008).

Em relação aos estudos realizados em populações pediátricas, Sulli N (2006) demonstrou que o número de episódios de hipoglicemia grave é semelhante nos utilizadores de MDI e de CSII, e diversos estudos realizados com crianças de idade inferior a 6 anos confirmaram estes resultados (Rabbone I, 2008) (Opirari-Arrigan L, 2007) (Pankowska E, 2007). Segundo o estudo realizado por Alemzadeh R (2007), em crianças com idade inferior a 6 anos, a incidência de episódios de hipoglicemia moderada diminuiu de forma não significativa nos utilizadores de CSII (MDI: 92,3/100 pacientes/ano e CSII: 73,1/100 pacientes/ano), assim como a incidência de hipoglicemia grave (MDI: 22,5/100 pacientes/ano e CSII: 17,5/100 pacientes/ano). Este estudo comprovou inclusivamente que para além da frequência, a duração dos episódios de hipoglicemia também não foi reduzida (Alemzadeh R, 2007).

Relativamente à taxa de incidência de episódios de cetoacidose diabética associada a cada uma das técnicas de terapêutica intensiva com insulina, a totalidade dos estudos analisados encontra-se bem distribuída pelas três opções possíveis: inferior, semelhante ou superior número de episódios de cetoacidose diabética associada à utilização de CSII, relativamente à utilização de MDI.

Diversos estudos, como o apresentado por Jakisch BI (2008), apresentam taxas de incidência de episódios de cetoacidose diabética inferiores nos utilizadores de CSII, relativamente aos utilizadores de MDI. Enquanto estudos, como o realizado na Nova Zelândia por Reda E (2007) ou o realizado por Giménez M (2007), apresentam taxas semelhantes entre os dois grupos de terapêutica intensiva com insulina.

Em relação aos estudos realizados em populações pediátricas, alguns apresentam resultados semelhantes entre os utilizadores dos dois esquemas de terapêutica intensiva com insulina (Pankowska E, 2007) (Sulli N, 2006). Enquanto outros estudos apresentam um aumento da taxa de incidência de cetoacidose diabética associado à terapêutica com CSII (Johannesen J, 2008). Segundo o estudo realizado por Scrimgeour L (2007) a incidência de cetoacidose diabética foi de 1,39/100 pacientes/ano, nos utilizadores de MDI, e de 3,98/100 pacientes/ano nos utilizadores de CSII.

Relativamente à qualidade de vida associada a cada uma das técnicas de terapêutica intensiva com insulina, a maioria dos estudos analisados confirma que esta é superior nos utilizadores de CSII, relativamente aos utilizadores de MDI.

Segundo Shalitin S (2008), existem vários factores que influenciam a qualidade de vida dos doentes com DM Tipo 1 Os principais são: valores de glicemia, complicações agudas, complicações crónicas, flexibilidade do esquema terapêutico.

De acordo com o estudo realizado por Nicolucci A (2008), que analisou 1341 pacientes através de três questionários específicos para a avaliação da qualidade de vida em doentes com Diabetes Mellitus (*Diabetes-Specific Quality-of-Life Scale* ou DSQOLS, *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* ou DTSSQ e o questionário *SF-36 Health Survey*), os resultados demonstraram que o grupo de utilizadores de MDI apresentou piores resultados, associados a maiores restrições na dieta, maiores dificuldades na realização de actividades diárias e maior preocupação com episódios de hipoglicemia. Enquanto o grupo de utilizadores de CSII apresentou melhores resultados, associados a maior flexibilidade no estilo de vida, menor preocupação com os episódios



de hipoglicemia e maior satisfação relacionada com tratamento. O estudo internacional realizado por Hoogma RP (2006) demonstrou resultados semelhantes.

Em relação à qualidade de vida em populações pediátricas, Cogen FR (2007) demonstrou que a utilização de CSII está associada a melhorias significativas e prolongadas na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, conclui que é necessário considerar todas as vantagens e desvantagens associadas a este esquema terapêutico e avaliar cada caso individualmente. Durante um estudo realizado por Rabbone I (2008), a melhoria na qualidade de vida das crianças que utilizavam CSII foi tão significativa que no final do estudo, 30% dos pacientes utilizadores de MDI mudaram para terapêutica com CSII.

O estudo realizado por Júliusson PB (2006), que inclui a utilização de um questionário genérico e outro específico para Diabetes Mellitus (*Diabetes-Specific Quality-of-Life Scale* ou DSQOLS), apresentou inclusivamente melhorias na qualidade de vida nos familiares das crianças com DM Tipo 1 que utilizam CSII, assim como o estudo realizado por Pipari-Arrigan L (2007) em crianças com idade inferior a 6 anos.

Diversos estudos demonstraram que a utilização de CSII está associada a administração de doses inferiores de insulina, relativamente à utilização de MDI (Jeitler K, 2008), que está relacionada com melhorias significativas na qualidade de vida do doente, principalmente porque está associada a menor taxa de incidência de episódios de hipoglicemia (Giménez M, 2007). Foram obtidos resultados semelhantes na população pediátrica (Rabbone I, 2007) (Sulli N, 2006).

No entanto, uma revisão bibliográfica realizada por Barnard KD (2007), que incluiu a análise de 84 artigos relevantes, revelou que a maioria dos estudos apresentava

conclusões pouco esclarecedoras, no sentido em que demonstravam diversas vantagens e desvantagens da utilização de CSII sobre a qualidade de vida dos pacientes. Segundo Barnard KD (2007), os estudos realizados não são conclusivos.

Vários estudos, como o realizado por Alemzadeh R (2007), que demonstrou não haver diferenças entre os resultados do preenchimento dos questionários de qualidade de vida de ambos os grupos de terapêutica intensiva com insulina, ou o realizado por Johannesen J (2008) em adolescentes, confirmaram que a CSII pode não estar associada a melhorias na qualidade de vida dos doentes, relativamente à terapêutica com MDI.

Um estudo realizado por Hislop A (2008) descreve inclusivamente que a utilização de CSII pode estar associada a diminuição da qualidade de vida, relativamente à utilização de MDI. Segundo Hislop AL (2008), aproximadamente um terço dos adultos jovens com DM Tipo 1 sofrem de stress psicológico relacionado com o controlo glicémico, os episódios de hipoglicemia e o método de administração de insulina. Neste estudo foi demonstrado que os utilizadores de CSII sofrem mais deste stress psicológico do que os utilizadores dos restantes esquemas de administração de insulina (Hislop AL, 2008).

Apesar dos resultados variados obtidos no contexto da qualidade de vida nos doentes utilizadores de CSII, Bode BW (2002) apresenta alguns factores que podem estar relacionados com as vantagens deste esquema terapêutico neste contexto: mais de 50% dos profissionais de saúde com DM Tipo 1 membros da ADA ou da Associação Americana de Educadores de Diabetes (American Association of Diabetes Educators) utilizam bombas de insulina (Bode BW, 2002) e a taxa de utilização prolongada de CSII nos utilizadores de bombas de insulina é superior a 97% (Bode BW, 2002).

Ainda dentro do contexto da análise das possíveis vantagens da CSII, é necessário discutir também os resultados obtidos na utilização dos diversos tipos de insulina. Diversos estudos demonstraram que a utilização dos análogos rápidos de insulina, tal como a insulina aspart e a insulina lispro, nas bombas infusoras de insulina apresenta mais vantagens do que a utilização de insulina regular neste contexto (Radermecker RP, 2004).

De acordo com alguns dos estudos realizados, os doentes que utilizaram insulina lispro apresentaram um melhor controlo da hiperglicemia pós-prandial e níveis significativamente menores de Hb A1C, associados a necessidades de doses inferiores de insulina e a incidências ligeiramente inferiores de episódios de hipoglicemia (Radermecker RP, 2004).

No entanto, outros estudos realizados comprovaram que a eficácia dos análogos ultra-rápidos de insulina é semelhante entre eles e que a insulina aspart estaria associada a maior grau satisfação dos doentes (Wittlin SD, 2008) e a níveis significativamente inferiores de incidência de hipoglicemia e de efeitos adversos como dor, ardor e inflamação local (Bode BW, 2007).

Um estudo realizado comprovou que as vantagens da utilização da insulina lispro eram semelhantes às da utilização da insulina aspart, e os resultados da utilização de qualquer um destes dois análogos de insulina apresentou resultados superiores aos obtidos com a utilização de insulina regular (Radermecker RP, 2004).

### 5.5. Desvantagens

A principal desvantagem da utilização de técnicas de CSII é o custo associado a estas. Quando comparada com esquemas de Múltiplas Injeções Diárias foi demonstrado que a CSII está associada a custos duas vezes superiores (Kapellen TM, 2007).

No entanto, os custos associados à distribuição de bombas de insulina e consumíveis para os doentes com indicação para CSII são inferiores aos custos a longo prazo derivados da elevada morbilidade associada com o pior controlo glicémico dos pacientes com indicação para CSII mas que não a utilizam (Kapellen TM, 2007).

No DCCT e em outros subseqüentes foi também demonstrado que a utilização de CSII está associada a ganho de peso significativo (Bode BW, 2002) (Johannesen J, 2008). Embora alguns estudos tenham demonstrado ganho de peso mais ligeiro (Bode BW, 2002).

A utilização das bombas de insulina implica que o doente saiba fazer Contagem de Hidratos de Carbono, para decidir a dose de insulina adequada para o bólus pré-prandial (Tucker C, 2004). No caso do utilizador ser uma criança, devem ser os pais a adquirir a capacidade de Contagem de Hidratos de Carbono (Tucker C, 2004).

Para a decisão da quantidade de insulina a administrar sob a forma de bólus pré-prandial é necessário também que o doente consiga calcular a dose necessária de insulina de acordo com os níveis de glicemia pré-prandial, para além da Contagem de Hidratos de Carbono (Bode BW, 2002).

A utilização das bombas infusoras de insulina, inclusivamente a MiniMed Paradigm REAL-Time ®, não dispensa a auto-monitorização dos valores de glicemia capilar pelo menos quatro vezes por dia (Tucker C, 2004). Principalmente durante as primeiras semanas de utilização da bomba infusora (Tucker C, 2004).

## 5.6. Indicações

O custo elevado associado às técnicas de CSII não permite que estas sejam utilizadas no tratamento de todos os doentes com DM Tipo 1 (Kapellen TM, 2007). Apesar dos benefícios demonstrados em diversos estudos, os recursos económicos de cada Sistema Nacional de Saúde são limitados (Kapellen TM, 2007). De acordo com as suas limitações, cada país definiu um conjunto de indicações específicas mais ou menos abrangentes para a terapêutica com CSII, de modo a racionalizar os recursos disponíveis (Kapellen TM, 2007).

Segundo Carvalheiro M (2006), em Portugal, a subcomissão das Bombas Infusoras de Insulina propõe a aprovação do seguinte critério de selecção dos doentes com indicação para tratamento com CSII:

1. Controlo metabólico não aceitável em doentes a fazer insulinoterapia intensiva com múltiplas administrações diárias de insulina (pelo menos 4 injeções/dia), incluindo, se apropriado e disponível, insulina glargina ou outra com idêntico perfil farmacocinético, definido como:

- a) HbA1c > 7% apesar de terapêutica intensiva;

- b) Fenómeno de "dawn" com níveis de glicemia >140-160 mg/dL (8-9 mmol/L);
  - c) Acentuada variabilidade diária nos níveis de glicemia;
2. História de hipoglicemia sem pródromos (*hypoglycemic unawareness*) ou hipoglicemias severas frequentes;
  3. Necessidade de flexibilidade no estilo de vida (ex. turnos, viagens frequentes entre vários fusos horários);
  4. Gravidez (ou planeamento da gravidez).

A utilização de CSII é assegurada às crianças e adolescentes. No entanto, deve ser sempre considerada a motivação e a capacidade de auto-monitorização do doente ou dos familiares, no caso das crianças (Carvalho M, 2006).

### 5.7. Complicações

Tal como nas restantes modalidades de administração de insulina, a hipoglicemia também é frequente nos doentes que utilizam CSII (Bode BW, 2002). No entanto, quando comparada a sua incidência no contexto de CSII e nos restantes esquemas de terapêutica intensiva com insulina, pode-se verificar que a taxa de incidência dos episódios de hipoglicemia é muito inferior nos indivíduos que utilizam CSII (Bode BW, 2002) (Johannesen J, 2008). Segundo o DCCT, nos doentes que trocaram de MDI para CSII, a incidência de episódios de hipoglicemia grave diminuiu de 138 episódios por 200 pacientes-anos que utilizavam MDI, para 22 episódios por 100 pacientes-anos que utilizavam CSII (Bode BW, 2002).

Segundo o DCCT, a incidência de episódios de hipoglicemia grave manteve-se inferior à associada com a utilização de MDI (por 200 pacientes-anos) apenas durante os primeiros quatro anos de utilização de CSII, mas os níveis de Hb A1C não aumentaram (Bode BW, 2002).

Diversos estudos também demonstraram que a utilização de CSII está associada à necessidade de dosagens inferiores de insulina (redução de 15 a 20% da dose de insulina relativamente aos doentes que utilizam MDI), o que pode estar associado com a diminuição da incidência de episódios de hipoglicemia (Bode BW, 2002).

Episódios de hiperglicemia intermitente foram detectados em vários doentes que utilizam CSII (Ponder SW, 2008). Com o objectivo de identificar a etiologia destes episódios, foram realizados estudos cujos resultados revelaram que as etiologias mais frequentes são: alterações da avaliação mecânica da bomba, erros na revisão das doses de insulina basal e em bólus, alterações do reservatório de insulina e dos tubos do dispositivo, alterações na selecção do local de inserção do cateter, erros na inserção do cateter, alterações da estabilidade de insulina (Ponder SW, 2008). A identificação das causas de episódios de hiperglicemia intermitente é essencial para que o médico responsável insista na educação do doente, relativamente aos pontos desfavorecidos (Ponder SW, 2008).

Alguns estudos realizados em crianças e adolescentes demonstraram que a utilização de CSII está associada ao desenvolvimento de complicações dermatológicas

(Conwell LS, 2008). As mais frequentes são: cicatrizes de diâmetro inferior a 3 mm (94%), eritema não associado a nódulos (66%), nódulos subcutâneos (62%), hipertrofia do tecido adiposo (42%) (Conwell LS, 2008). A gravidade das lesões dermatológicas foi superior no grupo de doentes com Índice de Massa Corporal mais baixo (Conwell LS, 2008). No entanto, a incidência destas complicações pode ser reduzida quando os conjuntos de infusão são inseridos num ângulo de 90° (Conwell LS, 2008).

Estas complicações dermatológicas não estão associadas a diminuição da satisfação do tratamento, uma vez que menos de 5% dos doentes e dos pais das crianças demonstraram preocupação relativamente ao seu aparecimento (Conwell LS, 2008).

A colonização do cateter subcutâneo inserido é frequente nos utilizadores de CSII (Nowakowska M, 2008). Os microorganismos que fazem parte da flora fisiológica da pele são a causa mais frequente de infeção no local de inserção do cateter (Nowakowska M, 2008).

#### 5.8. Seguimento

É necessário monitorizar a glicemia dos doentes, com realização de quatro a seis auto-medições diárias da glicemia capilar (Bode BW, 2002). Idealmente os valores de glicemia obtidos diariamente devem ficar registados, assim como as doses de insulina administradas (Bode BW, 2002).

O doente deverá consultar o médico responsável pela terapêutica com CSII uma a duas vezes por semana, até que sejam atingidos níveis de glicemia dentro dos padrões considerados normais (Bode BW, 2002). Após a normalização dos valores, o doente deverá visitar o seu médico quinzenalmente ou mensalmente (Bode BW, 2002). E após



a estabilização da doença deverá visitar o seu médico trimestralmente (Bode BW, 2002).

A consulta com um Nutricionista deve ficar sempre marcada logo no início da terapêutica com CSII, para otimizar o tratamento (Bode BW, 2002).

A educação do paciente deverá ser feita em todas consultas, com especial importância para a educação relativamente à forma de actuação perante episódios de hipoglicemia, de prevenção de hiperglicemia e de cetoacidose diabética, assim como o ensino especializado para como actuar em determinadas situações especiais (por exemplo, o caso de doença concomitante) (Bode BW, 2002).

A medição da HbA1c é essencial para a determinação dos níveis de glicose circulante nos meses anteriores, ou seja, como método de controlo da eficácia da terapêutica utilizada (Bode BW, 2002).

A área corporal de administração da insulina deve ser sempre inspeccionada, para verificar se existe atrofia, hipertrofia ou inflamação do tecido adiposo (Bode BW, 2002).

## **Conclusão**

De acordo com os objectivos da realização desta tese, gostaria de concluir esta revisão teórica: salientando as características principais da CSII; enumerando os dispositivos disponíveis em Portugal para este efeito; apresentando o sumário dos resultados dos estudos realizados e da sua comparação com os resultados obtidos com outras formas de terapêutica intensiva com insulina; enumerando brevemente as vantagens e desvantagens desta técnica, assim como as indicações para a sua utilização.

A Infusão Subcutânea Contínua de Insulina (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion ou CSII) corresponde a um esquema de terapêutica intensiva com insulina que se baseia na infusão contínua subcutânea de Insulina através de um dispositivo electromecânico, também denominado bomba infusora de insulina. Estas são aparelhos portáteis de pequenas dimensões que dispõem de reservatórios e de um mecanismo de perfusão subcutânea de insulina, capazes de determinar débitos variáveis pré-programáveis durante 24 horas.

Actualmente, em Portugal, encontram-se disponíveis três dispositivos de Infusão Contínua Subcutânea de Insulina: H-TRONplus V 100 (Roche), Accu-Chek Spirit (Roche) e MiniMed Paradigm REAL-Time (Medtronic). O dispositivo comercializado pela Medtronic apresenta a vantagem de ser compatível com um dispositivo de monitorização contínua de glicose também comercializado por esta empresa farmacêutica.

A CSII baseia-se no sistema basal/bólus, com o objectivo de mimetizar a secreção fisiológica de insulina, tal como o esquema de Injecções Múltiplas Diárias

(MDI), outro esquema de terapêutica intensiva com insulina. No entanto, de acordo com os artigos analisados nesta revisão teórica, quando comparados os dois esquemas de terapêutica intensiva de insulina, os resultados favorecem a utilização de CSII.

Relativamente ao controlo metabólico associado a cada uma das técnicas de terapêutica intensiva com insulina, a maioria dos estudos analisados confirma que este é superior nos utilizadores de CSII, relativamente aos utilizadores de MDI. Vários estudos realizados em populações pediátricas também apresentaram resultados que favorecem a utilização de CSII. Alguns destes estudos demonstram inclusivamente que o efeito da terapêutica com CSII sobre a redução dos níveis de Hb A1c é estável e prolongado.

Relativamente à taxa de incidência de episódios de hipoglicemia associada a cada uma das técnicas de terapêutica intensiva com insulina, a maioria dos estudos analisados confirma que esta é inferior nos utilizadores de CSII, relativamente aos utilizadores de MDI. No entanto, alguns estudos demonstram que os resultados associados a cada uma das técnicas de terapêutica intensiva com insulina podem ser semelhantes entre si, sobretudo em crianças com idade inferior a 6 anos.

Relativamente à taxa de incidência de episódios de cetoacidose diabética associada a cada uma das técnicas de terapêutica intensiva com insulina, a totalidade dos estudos analisados encontra-se bem distribuída pelas três opções possíveis: inferior, semelhante ou superior número de episódios de cetoacidose diabética associada à utilização de CSII, relativamente à utilização de MDI. Desta forma, não é possível tirar nenhuma conclusão absoluta sobre este tema.

Relativamente à qualidade de vida associada a cada uma das técnicas de terapêutica intensiva com insulina, a maioria dos estudos analisados confirma que esta é

superior nos utilizadores de CSII, relativamente aos utilizadores de MDI. No entanto, não é possível generalizar as conclusões obtidas. Como esta é uma área muito subjectiva e os estudos realizados utilizam metodologias diferentes, o impacto da utilização de CSII sobre a qualidade de vida do doente deve ser avaliado individualmente.

Relativamente aos tipos de insulina a utilizar-se, recomenda-se a utilização de qualquer um dos análogos rápidos de insulina. Segundo os estudos publicados os resultados parecem ser semelhantes entre eles.

A principal desvantagem da utilização de técnicas de CSII é o custo associado a estas. O custo elevado associado às técnicas de CSII não permite que estas sejam utilizadas no tratamento de todos os doentes com DM Tipo 1. No entanto, o Sistema Nacional de Saúde deverá providenciar recursos para que pelo menos o número reduzido de doentes com indicação para terapêutica com CSII tenha acesso a esta.

As indicações em vigor em Portugal estão de acordo com as utilizadas internacionalmente e incluem: fraco controlo glicémico, presença do fenómeno de alvorada, história de hipoglicemia sem pródromos, necessidade de maior flexibilidade no estilo de vida e gravidez.

Em conclusão final, gostaria de revelar que a minha opinião relativamente à utilização da Infusão Subcutânea Contínua de Insulina é favorável, sobretudo nos casos em que se encontra indicada.

## **Bibliografia**

Aberle, I., Zimprich, D., Bach-Kliegel, B., Fischer, C., Gorny, M., Kliegel, A., Langer, K. & Kliegel, M. 2008, 'Continuous subcutaneous insulin infusion leads to immediate, stable and long-term changes in metabolic control', *Diabetes Obes Metab*, vol. 10, no. 4, pp. 329-335.

Ahern, J., Boland, E., Doane, R., Ahern, J., Rose, P. & Tamborlane, W. 2002, 'Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to lower HbA1c levels across all age groups' *Pediatric Diabetes* vol. 3, pp. 10–15.

Ahmed, A.M. 2002, 'History of diabetes mellitus', *Saudi Med J*, vol. 23, no. 4, pp. 373-378.

Alemzadeh, R., Palma-Sisto, P., Holzum, M., Parton, E. & Kicher, J. 2007, 'Continuous subcutaneous insulin infusion attenuated glycemic instability in preschool children with type 1 diabetes mellitus', *Diabetes Technol Ther*, vol. 9, no. 4, pp. 339-347.

Alemzadeh, R., Palma-Sisto, P., Parton, E.A. & Holzum, M.K. 2005, 'Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose of insulin regimen display similar patterns of blood glucose excursions in pediatric type 1 diabetes', *Diabetes Technol Ther*, vol. 7, no. 4, pp. 587-596.

American Diabetes Association. 2004, 'Clinical practice recommendations' *Diabetes Care*, vol. 27, suppl. 1, pp. 5-10.

American Diabetes Association. 2008, 'Clinical practice recommendations' *Diabetes Care*, vol. 31, suppl. 1, pp. 1-110.

Ametov, A.S. 2002, 'Obesity: an epidemic of the XXI century', *Ter Arkh*, vol. 74, no. 10, pp. 5-7.

Barnard, K.D., Lloyd, C.E. & Skinner, T.C. 2007, 'Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in Type 1 diabetes', *Diabet Med*, vol. 24, no. 6, pp. 607-617.

Battaglia, M.R., Alemzadeh, R., Katte, H., Hall, P.L. & Perlmutter, L.C. 2006, 'Brief report: disordered eating and psychosocial factors in adolescent females with type 1 diabetes mellitus', *J Pediatr Psychol*, vol. 31, no. 6, pp. 552-556.

Battelino, T. 2006, 'Risk and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in school children and adolescents', *Pediatr Diabetes*, vol. 7, suppl. 4, pp. 20-24.

Benhamou, P.Y., Melki, V., Boizel, R., Perreal, F., Quesada, J.L., Bessieres-Lacombe, S., Bosson, J.L., Halimi, S. & Hanaire, H. 2007, 'One-year efficacy and safety of Web-

based follow-up using cellular phone in type 1 diabetic patients under insulin pump therapy: the PumpNet study', *Diabetes Metab*, vol. 33, no. 3, pp. 220-226.

Bi, Y.F., Zhao, L.B., Li, X.Y., Wang, W.Q., Sun, S.Y., Chen, Y.H., Hong, J., Su, T.W., Liu, J.M. & Ning, G. 2007, 'A 2-way cross-over, open-labeled trial to compare efficacy and safety of insulin Aspart and Novolin R delivered with CSII in 21 Chinese diabetic patients', *Chin Med J (Engl)*, vol. 120, no. 19, pp. 1700-1703.

Black, C., Cummins, E., Royle, P., Philip, S. & Waugh, N. 2007, 'The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: a systematic review and economic evaluation', *Health Technol Assess*, vol: 11, no. 33, pp. 1-126.

Bode, B.W. 2007, 'Use of rapid-acting insulin analogues in the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: insulin pump therapy versus multiple daily injections', *Clin Ther*, vol. 29, suppl. D, pp. 135-144.

Bode, B.W., Gross, T.M. & Thornton, K.R. 1999 'Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study' *Diabetes Res Clin Pract* vol. 46, no. 3, pp. 183-190.

Bode, B.W., Sabbah, H. & Davidson, P.C. 2001, 'What's ahead in glucose monitoring?' *Postgrad Med* vol. 109, no. 4, pp. 41-49.

Bode, B.W., Sabbah, H.T. & Gross, T.M. 2001, 'Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy', *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 17, pp. 1-8.

Bode, B.W., Steed, R.D. & Davidson, P.C. 1996, 'Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes', *Diabetes Care*, vol. 19, no. 4, pp. 324-327.

Bode, B.W., Tamborlane, W.V. & Davidson, P.C. 2002, 'Insulin pump therapy in the 21st century: strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes' *Postgrad Med*, vol. 111, no. 5.

Boland, E., Grey, M., Oesterle, A., Frederickson, L. & Tamborlane, W. 1999, 'Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes', *Diabetes Care*, vol. 22, pp. 1779-1784.

Bolli, G.B. 2003, 'Rational use of insulin analogues in the treatment of type 1 diabetes mellitus', *Pediatr Endocrinol Rev*, vol. 1, no. 1, pp. 9-21.

Bosch, X., Alfonso, F. & Bermejo, J. 2002, 'Diabetes y enfermedad cardiovascular: Una Mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI', *Rev Esp Cardiol*.



Bruttomesso, D., Crazzolaro, D., Maran, A., Costa, S., Dal Pos, M., Girelli, A., Lepore, G., Aragona, M., Iori, E., Valentini, U., Del Prato, S., Tiengo, A., Buhr, A., Trevisan, R. & Baritussio, A. 2008, 'In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine', *Diabet Med*, vol. 25, no. 3, pp. 326-332.

Carvalho, M. 2006, 'Bombas Infusoras Portáteis de Insulina em Portugal: O papel da Sociedade Portuguesa de Diabetologia', *Revista Portuguesa de Diabetes*, vol. 1, pp. 19-21.

Castéra, V., Dutour-Meyer, A., Koepfel, M., Petitjean, C. & Darmon, P. 2005, 'Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion', *Diabetes Metab*, vol. 31, pp. 391-400.

Castellanos, R. B. 2005, 'Long-acting insulin analogues (insulin glargine or detemir) and continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of type 1 diabetes mellitus in the paediatric population', *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 18, suppl. 1, pp. 1173-1179.

Centers for Disease Control and Prevention. 2005, 'National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States', disponível em <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm>.

Chase, H.P., Horner, B., McFann, K., Yetzer, H., Gaston, J., Banion, C., Fiallo-Scharer, R., Slover, R. & Klingensmith, G. 2006, 'The use of insulin pumps with meal bolus alarms in children with type 1 diabetes to improve glycemic control', *Diabetes Care*, vol. 29, no. 5, pp. 1012-1015.

Chen, R., Ben-Haroush, A., Weismann-Brenner, A., Melamed, N., Hod, M. & Yogeve, Y. 2007, 'Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions', *Am J Obstet Gynecol*, vol. 197, no. 4, pp. 404-405.

Chobot, A.P., Deja, G., Marcinkowski, A., Myrda, A., Minkina-Pedras, M., Jarosz-Chobot, P. & Otto-Buczowska, E. 2007, 'Treatment of type 1 diabetes mellitus revealed below 7 years of age in the Diabetes Center of Silesia, Poland', *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*, vol. 13, no. 2, pp. 75-78.

Cogen, F.R., Henderson, C., Hansen, J.A. & Streisand, R. 2007, 'Pediatric quality of life in transitioning to the insulin pump: does prior regimen make a difference?', *Clin Pediatr (Phila)*, vol. 46, no. 9, pp. 777-779.

Cohen, N., Minshall, M.E., Sharon-Nash, L., Zakrzewska, K., Valentine, W.J. & Palmer, A.J. 2007, 'Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily

injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia', *Pharmacoeconomics*, vol. 25, no. 10, pp. 881-897.

Colquitt, J.L., Green, C., Sidhu, M.K., Hartwell, D. & Waugh, N. 2004, 'Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes', *Health Technol Assess*, vol. 8, no. 43, pp. 1-171.

Conwell, L.S., Pope, E., Artiles, A.M., Mohanta, A., Daneman, A. & Daneman, D. 2008, 'Dermatological complications of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents', *J Pediatr*, vol. 152, no. 5, pp. 622-628.

Danne, T., Battelino, T., Kordonouri, O., Hanas, R., Klinkert, C., Ludvigsson, J., Barrio, R., Aebi, C., Gschwend, S., Mullis, P.E., Schumacher, U., Zumsteg, U., Morandi, A., Rabbone, I., Cherubini, V., Toni, S., de Beaufort, C., Hindmarsh, P., Sumner, A., van Waarde, W.M., van den Berg, N. & Phillip, M. 2005, 'A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries', *Pediatr Diabetes*, vol. 6, no. 4, pp. 193-198.

Danne, T., von Schütz, W., Lange, K., Nestoris, C., Datz, N. & Kordonouri, O. 2006, 'Current practice of insulin pump therapy in children and adolescents - the Hannover recipe', *Pediatr Diabetes*, vol. 7, suppl. 4, pp. 25-31.

DeFelippis, M.R., Bell, M.A., Heyob, J.A. & Storms, S.M. 2006, 'In vitro stability of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion', *Diabetes Technol Ther*, vol. 8, no. 3, pp. 358-368.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 1995, 'Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial' *Diabetes Care* vol. 18, pp. 361-375.

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 1996, 'Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial' *Diabetes Care* vol. 19, pp. 195-203.

Fabietti, P.G., Canónico, V., Federici, O. M., Sarti, E. & Benedetti, M. M. 2006, 'Model based study on monitoring ketone bodies to improve safety in intensive insulin therapy', *Int J Artif Organs*, vol. 29, no. 6, pp. 596-601.

Farrar, D., Tuffnell, D.J. & West, J. 2007, 'Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes', *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 18, no. 3.

Fisher, L.K. 2006, 'The selection of children and adolescents for treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)', *Pediatr Diabetes*, vol. 7, suppl. 4, pp. 11-14.

Fox, L., Buckloh, L., Smith, S., Wysocki, T. & Mauras, N. 2005, 'A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes' *Diabetes Care* vol. 28, pp. 1277–1281.

Gale, E.A. 2002, 'The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century' *Diabetes* vol. 51, pp. 3353–3361.

García-García, E., Galera, R., Aguilera, P., Cara, G. & Bonillo, A. 2007, 'Long-term use of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections of glargine in pediatric patients', *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 20, no. 1, pp. 37-40.

Giménez, M., Conget, I., Jansà, M., Vidal, M., Chiganer, G. & Levy, I. 2007, 'Efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in Type 1 diabetes: a 2-year perspective using the established criteria for funding from a National Health Service', *Diabet Med*, vol. 24, no. 12, pp. 1419-1423.

Giménez, M., Conget, I., Nicolau, J., Pericot, A. & Levy, I. 2007, 'Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study.', *Acta Diabetol*, vol. 44, no. 1, pp. 34-37.

Grabert, M., Schweiggert, F. & Holl, R.W. 2002, 'A framework for diabetes documentation and quality management in Germany: 10 years of experience with DPV' *Computer Meth Programs Biomedicine*, vol. 69, pp. 115–121.

Guilhem, I., Leguerrier, A.M., Lecordier, F., Poirier, J.Y. & Maugendre, D. 2006, 'Technical risks with subcutaneous insulin infusion', *Diabetes Metab*, vol. 32, no. 3, pp. 279-284.

Hanas, R. 2002, 'Selection for and initiation of continuous subcutaneous insulin infusion' *Horm Res* vol. 57, pp. 101–104.

Hanas, R. & Adolfsson, P. 2006, 'Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia', *Pediatr Diabetes*, vol. 7, no. 5, pp. 298.

Hanas, R. & Ludvigsson, J. 2006, 'Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents', *Pediatr Diabetes*, vol. 7, suppl. 4, pp. 32-38.

Battelino, T. 2006, 'Risk and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment in school children and adolescents', *Pediatr Diabetes*, vol. 7, suppl. 4, pp. 20-24.

Hannonen, R., Tupola, S., Ahonen, T. & Riikonen, R. 2003, 'Neurocognitive functioning in children with type 1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia' *Dev Med Child Neurol*, vol. 45, pp. 262–268.

Heller, S., Kozlovski, P. & Kurtzhals, P. 2007, 'Insulin's 85th anniversary: an enduring medical miracle', *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 78, pp. 149–158.

Hermanides, J., Wentholt, I.M., Hart, A.A., Hoekstra, J.B. & DeVries, J.H. 2008, 'No apparent local effect of insulin on microdialysis continuous glucose- monitoring measurements', *Diabetes Care*, vol. 31, no. 6, pp. 1120-1122.

Hermanns, N., Scheff, C., Kulzer, B., Weyers, P., Pauli, P., Kubiak, T. & Haak, T. 2007, 'Association of glucose levels and glucose variability with mood in type 1 diabetic patients', *Diabetologia*, vol. 50, no. 5, pp. 930-933.

Hislop, A.L., Fegan, P.G., Schlaeppli, M.J., Duck, M. & Yeap, B.B. 2008, 'Prevalence and associations of psychological distress in young adults with Type 1 diabetes', *Diabet Med*, vol. 25, no. 1, pp. 91-96.

Holterhus, P.M., Odendahl, R., Oesingmann, S., Lepler, R., Wagner, V., Hiort, O. & Holl, R. 2007, 'Classification of distinct baseline insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy', *Diabetes Care*, vol. 30, no. 3, pp. 568-573.

Hoogma, R.P., Hammond, P.J., Gomis, R., Kerr, D., Bruttomesso, D., Bouter, K.P., Wiefels, K.J., de la Calle, H., Schweitzer, D.H., Pfohl, M., Torlone, E., Krinelke, L.G. & Bolli, G.B. 2006, 'Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial', *Diabet Med*, vol. 23, no. 2, pp. 141-147.

Iorio, A., Federici, M.O., Mourvaki, E., Ferolla, P., Piroddi, M., Stabile, A., Timi, A., Celleno, R. & Benedetti, M.M. 2007, 'Impaired endothelial antithrombotic activity following short-term interruption of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients', *Thromb Haemost*, vol. 98, no. 3, pp. 635-641.

Jakisch, B.I., Wagner, V.M., Heidtmann, B., Lepler, R., Holterhus, P.M., Kapellen, T.M., Vogel, C., Rosenbauer, J. & Holl, R.W. 2008, 'Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years', *Diabet Med*, vol. 25, no. 1, pp. 80-85.

Jarosz-Chobot, P., Nowakowska, M. & Polanska, J. 2007, 'Seeking the factors predisposing to local skin inflammatory state development in children with type 1 diabetes (T1DM) treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)', *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, vol. 115, no. 3, pp. 179-181.



Jeha, G.S., Karaviti, L.P., Anderson, B., Smith, E.O., Donaldson, S., McGirk, T.S. & Haymond, M.W. 2005, 'Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia', *Diabetes Technol Ther*, vol. 7, no. 6, pp. 876-884.

Jeitler, K., Horvath, K., Berghold, A., Gratzner, T.W., Neeser, K., Pieber, T.R. & Siebenhofer, A. 2008, 'Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis', *Diabetologia*, vol. 51, no. 6, pp. 941-951.

Johannesen, J., Eising, S., Kohlwes, S., Riis, S., Beck, M., Carstensen, B., Bendtson, I. & Nerup, J. 2008, 'Treatment of Danish adolescent diabetic patients with CSII - a matched study to MDI', *Pediatr Diabetes*, vol. 9, no. 1, pp. 23-28.

Johansson, U.B., Wredling, R., Adamson, U. & Lins, P.E. 2007, 'A morning dose of insulin glargine prevents nocturnal ketosis after postprandial interruption of continuous subcutaneous insulin infusion with insulin lispro', *Diabetes Metab*, vol. 33, no. 6, pp. 469-471.

Joshi, S.R., Parikh, R.M. & Das, A.K. 2007, 'Insulin: History, Biochemistry, Physiology and Pharmacology', *J Assoc Physicians India*, vol. 55, pp. 19-25.

Júlíusson, P.B., Graue, M., Wentzel-Larsen, T. & Søvik, O. 2006, 'The impact of continuous subcutaneous insulin infusion on health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes', *Acta Paediatr*, vol. 95, no. 11, pp. 1481-1487.

Kapellen, T.M., Heidtmann, B., Bachmann, J., Ziegler, R., Grabert, M. & Holl, R.W. 2007, 'Indications for insulin pump therapy in different age groups: an analysis of 1,567 children and adolescents', *Diabet Med*, vol. 24, no. 8, pp. 836-842.

Karvonen, M., Viik-Kajander, M., Moltchanova, E., Libman, I., LaPorte, R. & Tuomilehto, J. 2000, 'Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group', *Diabetes Care*, vol. 23, no. 10, pp. 1516-1526.

Kaufman, F.R., Kim, C. & Halvorson, M. 2002, 'Use of insulin pump therapy at nighttime only for children 7-10 years of age with type 1 diabetes' *Diabetes Care* vol. 23, no. 5, pp. 579-582.

Kernaghan, D., Farrell, T., Hammond, P. & Owen, P. 2008, 'Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin', *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 137, no. 1, pp. 47-49.

Klinkert, C., Bachran, R., Heidtmann, B., Grabert, M. & Holl, R.W. 2008, 'Age-specific characteristics of the basal insulin-rate for pediatric patients on CSII', *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, vol. 116, no. 2, pp. 118-122.

Knerr, I., Hofer, S.E., Holterhus, P.M., Näge, A., Rosenbauer, J., Weitzel, D., Wolf, J. & Holl, R.W. 2007, 'Prevailing therapeutic regimes and predictive factors for prandial insulin substitution in 26 687 children and adolescents with Type 1 diabetes in Germany and Austria', *Diabet Med*, vol. 24, no. 12, pp. 1478-1481.

Lamb, W. H. 2007, *Diabetes Mellitus, Type 1* [online]. [Acedido a 20 de Maio de 2008]. Disponível na World Wide Web: <http://www.emedicine.com/ped/TOPIC581.HTM>

Lange, K., Sassmann, H., von Schütz, W., Kordonouri, O. & Danne, T. 2007, 'Prerequisites for age-appropriate education in type 1 diabetes: a model programme for paediatric diabetes education in Germany', *Pediatr Diabetes*, vol. 8, suppl. 6, pp. 63-71.

Ludvigsson, J. & Samuelsson, U. 2007, 'Continuous insulin infusion (CSII) or modern type of multiple daily injections (MDI) in diabetic children and adolescents a critical review on a controversial issue', *Pediatr Endocrinol Rev*, vol. 5, no. 2, pp. 666-678.

Masharani, U., Karam, J.H. & German, M.S. 2004, 'Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus' in *Basic & Clinical Endocrinology*, 7<sup>th</sup> edn, ed. Greenspan, F.S. Lisbon: McGraw-Hill.

McMahon, S., Airey, F., Marangou, D., McElwee, K., Carne, C., Clarey, E. 2005, 'Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life', *Diabet Med* vol. 22, pp. 92–96.

Mozdzan, M., Ruxer, J., Loba, J., Siejka, A. & Markuszewski, L. 2006, 'Safety of various methods of intensive insulin therapy in hospital condition assessed by hypoglycaemic episodes detected with the use of continuous glucose monitoring system', *Adv Med Sci*, vol. 51, pp. 133-136.

Mukhopadhyay, A., Farrell, T., Fraser, R.B. & Ola, B. 2007, 'Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials', *Am J Obstet Gynecol*, vol. 197, no. 5, pp. 447-456.

Nabhan, Z.M., Rardin, L., Meier, J., Eugster, E.A. & Dimeglio, L.A. 2006, 'Predictors of glycemic control on insulin pump therapy in children and adolescents with type I diabetes', *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 74, no. 3, pp. 217-221.

Nahata, L. 2006, 'Insulin therapy in pediatric patients with type I diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections', *Clin Pediatr (Phila)*, vol. 45, no. 6, pp. 503-508.

Nicolucci, A., Maione, A., Franciosi, M., Amoretti, R., Busetto, E., Capani, F., Bruttomesso, D., Di Bartolo, P., Girelli, A., Leonetti, F., Morviducci, L., Ponzi, P. & Vitacolonna, E. 2008, 'Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections', *Diabet Med*, vol. 25, no. 2, pp. 213-220.

Nowakowska, M., Jarosz-Chobot, P., Polańska, J. & Machnica, Ł. 2007, 'Bacterial strains colonizing subcutaneous catheters of personal insulin pumps', *Pol J Microbiol*, vol. 56, no. 4, pp. 239-243.

Nuboer, R. & Bruining, G.J. 2006, 'Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children: illusion or delusion?', *Pediatr Diabetes*, vol. 7, suppl. 4, pp. 39-44.

Onkamo, P., Vaanenen, S., Karvonen, M. & Tuomilehto, J. 1999, 'Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analysis of data on published incidence trends' *Diabetologia* vol. 42, pp. 1395–1403.

Opipari-Arrigan, L., Fredericks, E.M., Burkhart, N., Dale, L., Hodge, M. & Foster, C. 2007, 'Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus', *Pediatr Diabetes*, vol. 8, no. 6, pp. 377-383.

Orsini-Federici, M., Akwi, J.A., Canónico, V., Celleno, R., Ferolla, P., Pippi, R., Tassi, C., Timi, A. & Benedetti, M.M. 2006, 'Early detection of insulin deprivation in continuous subcutaneous insulin infusion-treated patients with type 1 diabetes', *Diabetes Technol Ther*, vol. 8, no. 1, pp. 67-75.

Paiva, C. 2001, 'Novos critérios de diagnóstico e classificação da diabetes mellitus', *Medicina Interna*.

Pańkowska, E., Szypowska, A., Lipka, M. & Skórka, A. 2007, 'Sustained metabolic control and low rates of severe hypoglycaemic episodes in preschool diabetic children treated with continuous subcutaneous insulin infusion', *Acta Paediatr*, vol. 96, no. 6, pp. 881-884.

Patton, S.R., Dolan, L.M., Henry, R. & Powers, S.W. 2007, 'Parental fear of hypoglycemia: young children treated with continuous subcutaneous insulin infusion', *Pediatr Diabetes*, vol. 8, no. 6, pp. 362-368.

Pfützner, J., Forst, T., Butzer, R., Forst, S., Weber, M.M., Pfützner, A.H. & Pfützner, A. 2006, 'Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during development of ketosis in patients on insulin pump therapy', *Diabet Med*, vol. 23, no. 10, pp. 1124-1129.

Pickup J.C. & Keen H. 2002, 'Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes' *Diabetes Care*, vol. 25, pp. 593–598.

Pickup, J.C., Kidd, J., Burmiston, S. & Yemane, N. 2006, 'Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability', *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 22, no. 3, pp. 232-237.

Pickup, J.C. & Renard, E. 2008, 'Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes', *Diabetes Care*, vol. 31, pp. 140-145.

Ponder, S.W., Skyler, J.S., Kruger, D.F., Matheson, D. & Brown, B.W. 2008, 'Unexplained hyperglycemia in continuous subcutaneous insulin infusion: evaluation and treatment', *Diabetes Educ*, vol. 34, no. 2, pp. 327-333.

Poulsen, C., Langkjaer, L. & Worsøe, C. 2007, 'Precipitation of insulin aspart and insulin glulisine products used for continuous subcutaneous insulin infusion', *Diabetes Technol Ther*, vol. 9, no. 1, pp. 26-35.

Powers, A.C. 2005, 'Diabetes Mellitus' in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th edn, ed. Kasper, D.L. Lisbon: McGraw-Hill.

Purnell, J.Q., Hokanson, J.E. & Marcovina, S.M. 1998, 'Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. Diabetes Control and Complications Trial' *JAMA*, vol. 280, no. 2, pp. 140-146.

Rabbone, I., Bobbio, A., Berger, K., Trada, M., Sacchetti, C. & Cerutti, F. 2007, 'Age-related differences in metabolic response to continuous subcutaneous insulin infusion in pre-pubertal and pubertal children with Type 1 diabetes mellitus', *J Endocrinol Invest*, vol. 30, no. 6, pp. 477-483.

Rabbone, I., Bobbio, A., Di Gianni, V., Sacchetti, C. & Cerutti, F. 2008, 'Intensive insulin therapy in preschool-aged diabetic children: from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion through indwelling catheters', *J Endocrinol Invest*, vol. 31, no. 3, pp. 193-195.

Radermecker, R.P., Piérard, G.E. & Scheen, A.J. 2007, 'Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs', *Am J Clin Dermatol*, vol. 8, no. 1, pp. 21-28.

Radermecker, R.P. & Scheen, A.J. 2007, 'Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues', *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 23, no. 5, pp. 348-355.



Radermecker, R.P. & Scheen, A.J. 2004, 'Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness' *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 20, pp. 178–188.

Ramchandani, N., Ten, S., Anhalt, H., Sinha, S., Ching, J., Finkelstein, A. & Maclaren, N.K. 2006, 'Insulin pump therapy from the time of diagnosis of type 1 diabetes', *Diabetes Technol Ther*, vol. 8, no. 6, pp. 663-670.

Reda, E., Von Reitzenstein, A. & Dunn, P. 2007, 'Metabolic control with insulin pump therapy: the Waikato experience', *N Z Med J*, vol. 120, no. 1248.

Renard, E. 2005, 'Intensive insulin therapy today: 'basal-bolus' using multiple daily injections or CSII?', *Diabetes Metab*, vol. 31, pp. 4S40-4S44.

Renner, R., Pfoetzner, A. & Trautmann, M. 1999, 'Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group'. *Diabetes Care* vol. 22, pp. 784-788.

Reynolds, L. R. 2000, 'Reemergence of Insulin Pump Therapy in the 1990s' *South Med J*, vol. 12, pp. 1157-1161.

Rodrigues, I.A., Reid, H.A., Ismail, K. & Amiel, S.A. 2005, 'Indications and efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in Type 1 diabetes mellitus: a clinical audit in a specialist service', *Diabet Med*, vol. 22, no. 7, pp. 842-849.

Rosenbauer, J., Icks, A. & Giani, G. 2002 'Incidence and prevalence of childhood type 1 diabetes mellitus in Germany—model-based national estimates' *J Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 15, pp. 1497–1504.

Rossetti, P., Porcellati, F., Fanelli, C.G., Perriello, G., Torlone, E. & Bolli, G.B. 2008, 'Superiority of insulin analogues versus human insulin in the treatment of diabetes mellitus', *Arch Physiol Biochem*, vol. 114, no. 1, pp. 3-10.

Roze, S., Valentine, W.J., Zakrzewska, K.E. & Palmer, A.J. 2005, 'Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK', *Diabet Med*, vol. 22, no. 9, pp. 1239-1245.

Rudolph, J.W. & Hirsch, I.B. 2000, 'An assessment on continuous subcutaneous insulin infusion therapy in an academic diabetes clinic', *Diabetes*, vol. 49, pp. 501.

Scheidegger, U., Allemann, S., Scheidegger, K. & Diem, P. 2007, 'Continuous subcutaneous insulin infusion therapy: effects on quality of life', *Swiss Med Wkly*, vol. 137, no. 33-34, pp. 476-482.

Schiaffini, R., Ciampalini, P., Spera, S., Cappa, M. & Crinó, A. 2005, 'An observational study comparing continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and insulin glargine in children with type 1 diabetes', *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 21, no. 4, pp. 347-352.

Schiaffini, R., Patera, P.I., Bizzarri, C., Ciampalini, P. & Cappa, M. 2007, 'Basal insulin supplementation in Type 1 diabetic children: a long-term comparative observational study between continuous subcutaneous insulin infusion and glargine insulin', *J Endocrinol Invest*, vol. 30, no. 7, pp. 572-577.

Scrimgeour, L., Cobry, E., McFann, K., Burdick, P., Weimer, C., Slover, R. & Chase, H.P. 2007, 'Improved glycemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes', *Diabetes Technol Ther*, vol. 9, no. 5, pp. 421-428.

Scuffham, P. & Carr, L. 2003, 'The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes' *Diabet Med*, vol. 20, pp. 586-593.

Senstius, J., Harboe, E. & Westermann, H. 2007, 'In vitro stability of insulin aspart in simulated continuous subcutaneous insulin infusion using a MiniMed 508 insulin pump', *Diabetes Technol Ther*, vol. 9, no. 1, pp. 75-79.

Senstius, J., Poulsen, C. & Hvass, A. 2007, 'Comparison of in vitro stability for insulin aspart and insulin glulisine during simulated use in insulin pumps', *Diabetes Technol Ther*, vol. 9, no. 6, pp. 517-521.

Shalitin, S. & Phillip, M. 2008, 'The Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age Group', *Horm Res*, vol. 70, no. 1, pp. 14-21.

Siebenhofer, A., Plank, J., Berghold, A., Jeitler, K., Horvath, K., Narath, M., Gfrerer, R. & Pieber, T.R. 2006, 'Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus', *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 19, no. 2.

Steindel, B.S., Roe, T.R. & Costin, G. 1995, 'Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus' *Diabetes Res Clin Pract* vol. 27, no. 3, pp. 199-204.

Sulli, N. & Shashaj, B. 2006, 'Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with Type 1 diabetes: a 4-year follow-up', *Diabet Med*, vol. 23, no. 8, pp. 900-906.

Tamborlane, W.V. 2006, 'Fulfilling the promise of insulin pump therapy in childhood diabetes', *Pediatr Diabetes*, vol. 7, suppl. 4, pp. 4-10.

Tamborlane, W.V., Sikes, K.A., Steffen, A.T. & Weinzimer, S.A. 2006, 'Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children with type 1 diabetes', *Diabetes Res Clin Pract*, vol. 74, suppl. 2, pp. 112-115.

Tamborlane, W.V., Swan, K., Sikes, K.A., Steffen, A.T. & Weinzimer, S.A. 2006, 'The renaissance of insulin pump treatment in childhood type 1 diabetes', *Rev Endocr Metab Disord*, vol. 7, no. 3, pp. 205-213.

Thomas, R.M., Aldibbiat, A., Griffin, W., Cox, M.A., Leech, N.J. & Shaw, J.A. 2007, 'A randomized pilot study in Type 1 diabetes complicated by severe hypoglycaemia, comparing rigorous hypoglycaemia avoidance with insulin analogue therapy, CSII or education alone', *Diabet Med*, vol. 24, no. 7, pp. 778-783.

Tubiana-Rufi, N. 2007, 'Insulin pump therapy in neonatal diabetes', *Endocr Dev*, vol. 12, pp. 67-74.

Tucker, C. 2004, 'The Insulin Pump Specialty' *Diabetes Educ*, vol. 30, pp. 232-234.

Ulrich, H., Snyder, B. & Garg, S.K. 2007, 'Combining insulins for optimal blood glucose control in type I and 2 diabetes: focus on insulin glulisine', *Vasc Health Risk Manag*, vol. 3, no. 3, pp. 245-254.

Weintrob, N., Benzaquen, H., Galatzer, A., Shalatin, S., Lazar, L. & Fayman, G. 2003, 'Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial' *Pediatrics*, vol. 112, pp. 559–564.

Weinzimmer, S., Ahern, J., Doyle, E., Vincent, M., Dziura, J. & Steffen, A. 2004, 'Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report' *Pediatrics*, vol. 114, pp. 1061–1605.

Weinzimer, S.A., Sikes, K.A., Steffen, A.T. & Tamborlane, W.V. 2005, 'Insulin pump treatment of childhood type 1 diabetes', *Pediatr Clin North Am*, vol. 52, no. 6, pp. 1677-1688.

Weinzimer, S.A., Ternand, C., Howard, C., Chang, C.T., Becker, D.J. & Laffel, L.M. 2008, 'A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes', *Diabetes Care*, vol. 31, no. 2, pp. 210-215.

Weissberg-Benchell, J., Antisdell-Lomaglio, J. & Seshadri, R. 2003, 'Insulin pump therapy. A meta-analysis' *Diabetes Care*, vol. 26, pp. 1079–1087.

Weissberg-Benchell, J., Goodman, S.S., Lomaglio, A. J. & Zebracki, K. 2007, 'The use of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII): parental and professional

perceptions of self-care mastery and autonomy in children and adolescents', *J Pediatr Psychol*, vol. 32, no. 10, pp. 1196-1202.

Weng, J., Li, Y., Xu, W., Shi, L., Zhang, Q., Zhu, D., Hu, Y., Zhou, Z., Yan, X., Tian, H., Ran, X., Luo, Z., Xian, J., Yan, L., Li, F., Zeng, L., Chen, Y., Yang, L., Yan, S., Liu, J., Li, M., Fu, Z. & Cheng, H. 2008, 'Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial', *Lancet*, vol. 371, no. 9626, pp. 1753-1760.

Wentholt, I.M., Maran, A., Masurel, N., Heine, R.J., Hoekstra, J.B. & DeVries, J.H. 2007, 'Nocturnal hypoglycaemia in Type 1 diabetic patients, assessed with continuous glucose monitoring: frequency, duration and associations', *Diabet Med*, vol. 24, no. 5, pp. 527-532.

WHO. 1999 'Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications'. *Report of a WHO Consultation*.

Willi, S., Planton, J., Egede, J. & Schwarz, S. 2003, 'Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes' *J Pediatr* vol. 143, pp. 796-801.

Wittlin, S.D., Marcus, A.O., Weng, C.S., Howard, C.P. & Schorr, A.B. 2008, 'Evaluation of treatment satisfaction associated with the use of insulin aspart in

continuous subcutaneous insulin infusion’, *Diabetes Technol Ther*, vol. 10, no. 1, pp. 1-10.

Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. 1993, ‘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*, vol. 329, no. 14, pp. 977-986.

Yang, N.L., Xue, B. & Lin, P. 2006, ‘Basal or bolus dose, which is the key factor in CSII?’, *J Zhejiang Univ Sci B*, vol. 7, no. 9, pp. 763-765.

Yates, K., Milton, A. H., Dear, K. & Ambler, G. 2006, ‘Continuous glucose monitoring-guided insulin adjustment in children and adolescents on near-physiological insulin regimens: a randomized controlled trial’, *Diabetes Care*, vol. 29, no. 7, pp. 1512-1517.

Zarkogianni, K., Mougiakakou, S.G., Prountzou, A., Vazeou, A., Bartsocas, C.S. & Nikita, K.S. 2007, ‘An insulin infusion advisory system for type 1 diabetes patients based on non-linear model predictive control methods’, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, vol. 2007, pp. 5972-5975.



Zisser, H.C., Bevier, W.C. & Jovanovic, L. 2007, 'Restoring euglycemia in the basal state using continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes mellitus', *Diabetes Technol Ther*, vol. 9, no. 6, pp. 509-515.