



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Efeito da Infusão Subcutânea Contínua de Insulina no controlo
metabólico em crianças e adolescentes com Diabetes *Mellitus* tipo 1**

Effect of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion on metabolic control in
children and adolescents with type 1 Diabetes *Mellitus*

Mariana Sampaio Nogueira

Orientado por:

Dra. Carla Alexandra da Costa e Vasconcelos

Centro Hospitalar de São João, E.P.E

Trabalho de Investigação

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do

Porto

Porto, 2018

Resumo

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, que se caracteriza pela deficiência absoluta de secreção de insulina por destruição das células β pancreáticas. O tratamento da DM1 tem como objetivos obter um bom controlo glicémico, evitar complicações agudas e prevenir complicações a longo prazo, o que é conseguido através da insulinoterapia intensiva com múltiplas injeções diárias (MID) ou com recurso a bombas para infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI). A literatura sugere que, comparativamente à terapêutica com MID, a ISCI melhora o controlo metabólico, sem aumentar o risco de hipoglicemia e cetoacidose, contribui para a redução das necessidades de insulina e associa-se a maior qualidade de vida. Além disso, parece não contribuir para o aumento ponderal. Este trabalho pretende avaliar o efeito da ISCI no controlo metabólico, peso e IMC de crianças e adolescentes com DM1 e compará-lo com a terapêutica de MID. O valor de HbA1c, o peso e o IMC foram recolhidos no período pré ISCI e após 3, 6 e 9 meses de terapia, sendo a amostra constituída por doentes diabéticos seguidos na consulta de Endocrinologia Pediátrica do Centro Hospitalar de São João, que alteraram a terapêutica com MID para ISCI, entre Maio de 2016 e Abril de 2018. Os resultados demonstraram que a ISCI provoca uma diminuição estatisticamente significativa da HbA1c até aos 6 meses de terapêutica, acompanhada por um aumento significativo do z-score do IMC. Os doentes com controlo metabólico inadequado no período pré ISCI são os que mais beneficiam deste tratamento.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus* tipo 1, Infusão Subcutânea Contínua de Insulina, Múltiplas Injeções Diárias, Hemoglobina glicada A1c

Abstract

Type 1 diabetes *mellitus* (DM1) is an autoimmune disease, which is characterized by absolute deficiency of insulin secretion by pancreatic β -cell destruction. The therapeutic goals in DM1 is to establish good glycemic control, avoid acute complications and prevent long-term complications, which is achieved through intensive insulin therapy with multiple daily injections (MDI) or with pumps for continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). Evidence suggests that CSII, compared with MDI, improves metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia and ketoacidosis, reduces insulin requirement and is associated with better quality of life. Besides, does not appear to contribute to weight gain. This study aims to assess the effect of CSII on metabolic control, weight and BMI of children and adolescents with DM1 and to compare it with MDI therapy. The HbA1c values, weight and BMI were collected in the pre-CSII period and after 3, 6 and 9 months of therapy. The sample included the diabetics followed at the Pediatric Endocrinology Service of Centro Hospitalar de São João, who changed from MDI therapy to CSII between May 2016 and April 2018. The results showed that CSII causes a statistically significant decrease in HbA1c up to 6 months of therapy and a significant increase in the BMI z-score. Patients with poor baseline metabolic control are the ones who benefit most from this treatment.

Key words: Type 1 Diabetes *Mellitus*, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, Multiple Daily Injections, Glycosylated Hemoglobin A1c

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ADA – *American Diabetes Association*

CHSJ – Centro Hospitalar de São João

CPI – Centro Pediátrico Integrado

DM1 – *Diabetes Mellitus* tipo 1

DP – Desvio-padrão

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c

HC – Hidratos de Carbono

IMC – Índice de massa corporal

ISCI – Infusão Subcutânea Contínua de Insulina

MID – Múltiplas Injeções Diárias

OMS – Organização Mundial de Saúde

Sumário

Resumo	i
Abstract.....	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	iii
Introdução.....	1
Objetivos.....	3
Metodologia	3
Resultados	4
Discussão	8
Conclusões	12
Agradecimentos	13
Referências.....	14
Anexos.....	16

Introdução

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, que se caracteriza pela deficiência absoluta de secreção de insulina por destruição das células β pancreáticas. Normalmente, surge em idade pediátrica e os sintomas incluem hiperglicemia, poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso, cetoacidose, fadiga e maior suscetibilidade a infeções^(1, 2).

O tratamento da DM1 tem como objetivos obter um bom controlo glicémico, evitar complicações agudas e prevenir complicações a longo prazo⁽³⁾. A hipoglicemia e a hiperglicemia, que podem conduzir a cetoacidose diabética, constituem as complicações agudas da DM1 e devem ser evitadas. Episódios frequentes de hipoglicemia, especialmente em idades precoces, podem afetar a função cognitiva das crianças⁽⁴⁾. Por sua vez, uma hiperglicemia constante aumenta o risco de desenvolver complicações micro e macrovasculares no futuro, nomeadamente, retinopatia, nefropatia, neuropatia e doenças cardiovasculares⁽³⁾. Já foi demonstrado que um bom controlo glicémico diminui o risco de complicações crónicas⁽⁵⁾ e sabe-se que para atingir esse controlo é necessária uma terapêutica que mimetize o mecanismo de produção de insulina num indivíduo não diabético⁽⁶⁾. Tal pode ser conseguido através da insulino terapia intensiva com múltiplas injeções diárias (MID) ou com recurso a bombas para infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI)⁽⁶⁾.

Atualmente, as bombas infusoras são o método de administração de insulina mais fisiológico e consistem em aparelhos que possuem um reservatório preenchido com análogo de insulina de ação rápida, que se difunde através de um cateter para o

tecido celular subcutâneo do doente. A sua utilização é segura em qualquer idade e deve ser fortemente considerada em crianças com hipoglicemias graves frequentes, flutuações acentuadas nos níveis de glicemia, necessidade de flexibilidade no estilo de vida e com fatores de risco para complicações micro e macrovasculares e/ou tendência para desenvolver cetose. Atletas de competição, jovens com fobia a agulhas e crianças com padrões alimentares irregulares, nomeadamente bebés, também poderão beneficiar mais deste método terapêutico⁽⁷⁾.

A hemoglobina glicada A1c (HbA1c) é o parâmetro clínico mais utilizado para avaliar o grau de controlo metabólico na DM1 e a *American Diabetes Association* (ADA) recomenda um valor inferior a 7,5% em idades pediátricas⁽¹⁾. Várias metanálises^(6, 8, 9) concluíram que a ISCI, comparativamente à terapêutica de MID, está associada a um controlo metabólico mais eficaz, provocando uma diminuição nos valores de HbA1c. Relativamente à ocorrência de hipoglicemias, não foram encontradas diferenças significativas entre as duas terapêuticas, mas a ISCI parece estar associada a menor incidência de hipoglicemias noturnas⁽⁸⁾. Quanto ao efeito a longo prazo, os estudos indicam que a ISCI origina um controlo metabólico mais próximo do recomendado do que a terapêutica com MID em qualquer idade⁽¹⁰⁾. No que diz respeito ao risco de cetoacidose diabética, este parece não aumentar com a utilização desta terapêutica^(11, 12).

Além do que já foi referido, estão descritas outras vantagens para este método de insulino-terapia, nomeadamente, redução das necessidades de insulina^(6, 10), maior flexibilidade na administração de insulina e no planeamento das refeições⁽¹³⁾, maior qualidade de vida⁽⁷⁾, redução do stresse parental e das preocupações relacionadas

com a doença⁽¹⁴⁾, maior satisfação com o tratamento, independentemente do valor de HbA1c⁽¹¹⁾, e melhor relação custo-benefício⁽¹⁵⁾.

Relativamente ao impacto da ISCI no peso e no Índice de Massa Corporal (IMC) das crianças e adolescentes com DM1, a literatura não é consistente, mas a utilização destes dispositivos parece não contribuir para o aumento ponderal^(6, 7).

Assim, o presente estudo pretende avaliar o efeito da ISCI no controlo metabólico, peso e IMC de crianças e adolescentes com DM1, que no período anterior à colocação da bomba infusora estavam a realizar terapêutica com MID. Desta forma, é possível comparar as duas terapêuticas e averiguar se alguns dos resultados acima referidos são reprodutíveis ao nível da população diabética pediátrica seguida no Centro Pediátrico Integrado (CPI) do Centro Hospitalar de São João (CHSJ).

Objetivos

O principal objetivo deste trabalho é avaliar o efeito da ISCI no controlo metabólico, peso e IMC de crianças e adolescentes com DM1 e compará-lo com a terapêutica de MID, revendo assim a experiência na utilização da ISCI no CPI do CHSJ.

Metodologia

Este estudo é classificado como observacional e retrospectivo. Nele, foram incluídas as crianças e adolescentes com DM1 seguidos na consulta de Endocrinologia Pediátrica do CHSJ, que alteraram a terapêutica com MID para ISCI, entre Maio de 2016 e Abril de 2018. Antes de iniciarem a utilização deste método de insulino-terapia, os doentes efetuaram com sucesso a etapa de educação

terapêutica, demonstrando ter conhecimentos acerca da contagem de hidratos de carbono (HC).

A partir do processo clínico digital foram recolhidos os dados pessoais necessários, tais como o sexo, data de nascimento, data de diagnóstico da DM1, data de colocação da bomba infusora e presença de doenças autoimunes associadas à DM1. Além disso, para cada participante foram recolhidos dados sobre o valor de HbA1c, peso, altura e IMC no período imediatamente anterior à colocação da bomba, relativo à terapêutica com MID (período 0), e nos seguintes intervalos após colocação da mesma: 0 a 3 meses (período 1), 3 a 6 meses (período 2) e 6 a 9 meses (período 3).

A recolha de dados do processo clínico foi realizada após obtenção de autorização pela Comissão de Ética para a Saúde do CHSJ (Anexo A).

Os z-scores do IMC foram obtidos a partir da extensão do Excel "*Lms Growth*", que tem por base as tabelas de referência da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁽¹⁶⁾.

Para a análise estatística dos dados, recorreu-se ao Software IBM® SPSS™ Statistics versão 25. A estatística descritiva consistiu no cálculo de frequências absolutas (n) e relativas (%), médias e desvios-padrão (DP). Usou-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis cardinais, o teste *t-student* para comparar médias de amostras independentes e emparelhadas e o coeficiente de correlação de *Pearson* (r) para medir o grau de associação entre pares de variáveis. Rejeitou-se a hipótese nula quando $p < 0,05$.

Resultados

A amostra engloba um total de 46 diabéticos, 26 (56,5%) do sexo feminino e 20 (43,5%) do sexo masculino, com idades compreendidas entre 1 e 17 anos

(média=10,42; DP=4,16) e com uma duração de doença de 3,42 anos (DP=2,88). A presença de doenças autoimunes associadas à DM1 verificou-se em 11 (23,9%) doentes, sendo a Tiroidite a doença mais comum (10,9%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização da amostra

		<i>n=46</i>
Sexo	Feminino	26 (56,5%)
	Masculino	20 (43,5%)
Idade média em anos		10,42 (DP=4,16)
Duração média da DM1 em anos		3,42 (DP=2,88)
Doenças autoimunes	<i>n=11</i>	
	Tiroidite	5 (10,9%)
	Doença Celíaca	2 (4,3%)
	Hipotiroidismo	2 (4,3%)
	Hepatite autoimune	1 (2,2%)
	Anemia	1 (2,2%)

DP – Desvio-padrão

Comparativamente com a terapêutica de MID, os doentes com ISCI apresentaram uma diminuição do valor de HbA1c de 0,28% no período 1 ($p=0,016$) e de 0,40% no período 2 ($p=0,030$). No período 3, verificou-se um aumento não significativo do valor de HbA1c ($p=0,453$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Valores médios de HbA1c nos períodos em estudo na amostra total

	n	Média (%)	Varição média da HbA1c (%)*	p**
Período 0 (MID)	46	8,03 (DP=1,01)	---	
Período 1	46	7,75 (DP=0,74)	-0,28 (DP=0,76)	0,016
Período 2	34	7,58 (DP=0,87)	-0,40 (DP=1,04)	0,030
Período 3	15	7,72 (DP=0,93)	0,15 (DP=0,74)	0,453

* Face ao período 0

** Teste *t-student* para amostras emparelhadas (significado estatístico com $p < 0,05$)

DP – Desvio-padrão

A variação dos valores de HbA1c nos períodos 1 ($p=0,002$) e 2 ($p=0,034$) é significativamente superior nos diabéticos que antes de iniciarem a terapêutica com ISCI apresentavam um controlo metabólico inadequado, definido como valores de HbA1c superiores a 7,5%. Neste grupo de doentes, o valor de HbA1c diminuiu 0,46% no período 1 ($p=0,002$) e 0,66% no período 2 ($p=0,007$), sendo que ao final de 9 meses de terapia o valor médio da HbA1c manteve-se inferior ao registado no período com MID. Contrariamente, não se verificaram variações significativas dos valores de HbA1c no grupo com controlo metabólico adequado no período pré-terapêutica com ISCI. Neste grupo, os valores médios de HbA1c foram sempre inferiores a 7,5%, apesar de se ter verificado um ligeiro aumento desde o período 0 até ao período 3 (Figura 1).

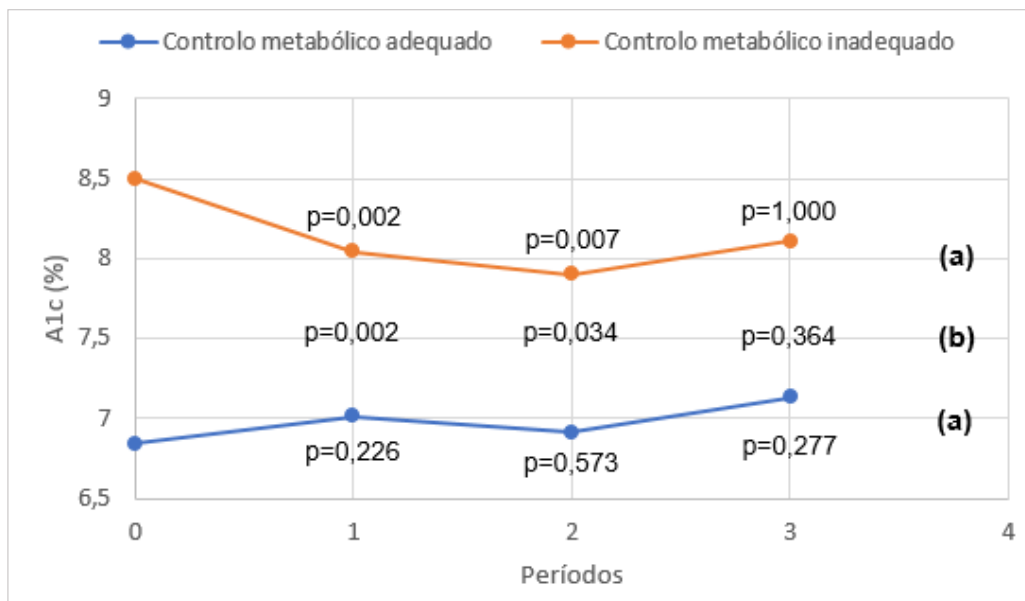


Figura 1 – Variação da média dos valores de HbA1c nos grupos com controlo metabólico adequado e inadequado no período anterior à colocação da ISCI.

(a) Variação da média de HbA1c no período 1,2 e 3 em cada grupo.

(b) Comparação das variações da média de HbA1c entre os 2 grupos.

Adicionalmente, verificou-se que a variação da média dos valores de HbA1c apresenta uma relação significativa com a idade aos 3 meses de terapia com ISCI ($r=-0,310$; $p=0,036$), sendo que as crianças dos grupos etários superiores (6-12 anos e >12 anos) demonstraram uma diminuição mais acentuada da HbA1c do que as crianças mais jovens (<6 anos). Aos 6 ($r=-0,197$; $p=0,264$) e aos 9 meses ($r=0,217$; $p=0,436$) de terapia com ISCI, não se verificaram associações significativas com a idade.

No período imediatamente anterior à colocação da bomba infusora de insulina, o z-score do IMC era de $-0,087$ ($DP=0,70$), tendo-se verificado um aumento de $0,16$ no período 1 ($p<0,001$) e de $0,23$ no período 2 ($p=0,001$). Contudo, ao final de 9 meses

não se verificaram diferenças significativas no z-score do IMC antes e após a colocação da bomba (Figura 2).

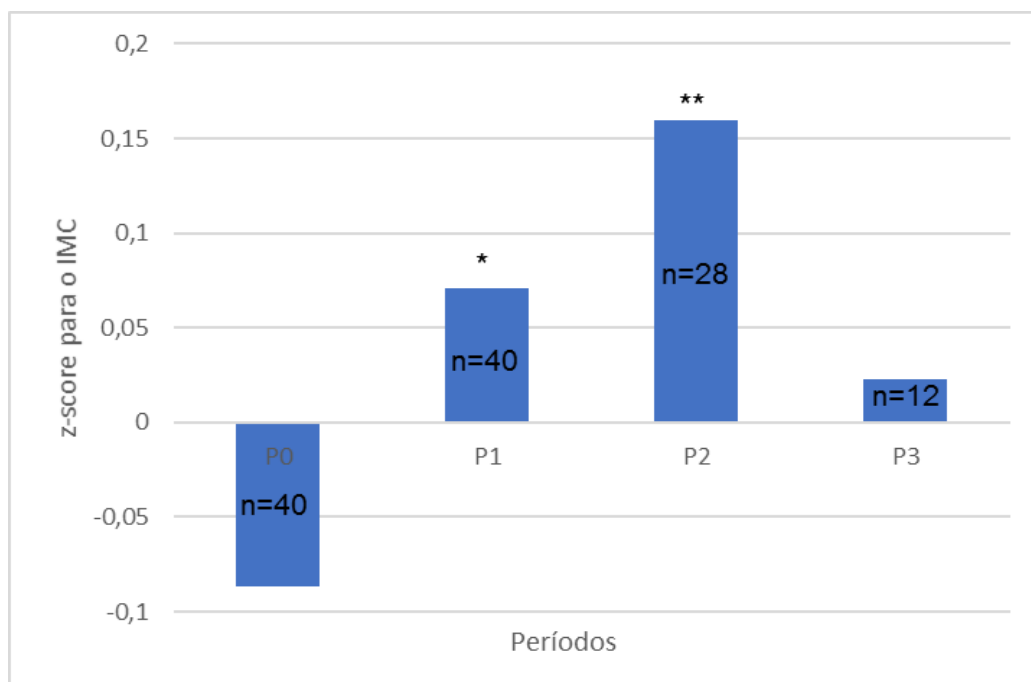


Figura 2 – Valores médios de z-scores do IMC nos períodos em estudo na amostra total.

Diferenças significativas face ao z-score inicial: * $p < 0,001$; ** $p = 0,001$

Por outro lado, é de salientar que antes de iniciar o tratamento com ISCI, existiam 3 casos de baixo peso ($z\text{-score} < -1$) e apenas 1 caso de excesso de peso ($z\text{-score} > +1$), mas após 3 meses desta terapia os casos de baixo peso desceram para 2 e os casos de excesso de peso subiram para 4.

Discussão

Como se verifica nos resultados obtidos, a ISCI provoca uma diminuição estatisticamente significativa da HbA1c em 0,28% ($p=0,016$) logo nos primeiros 3 meses de terapêutica. Esta diminuição é semelhante à verificada noutros estudos, com reduções de 0,24%⁽⁶⁾ e 0,32%⁽⁸⁾. Porém, a maior diminuição na HbA1c foi observada ao sexto mês de tratamento com ISCI (0,40%; $p=0,030$), ao contrário do

que é relatado no estudo de Pinhas-Hamiel et al⁽¹⁷⁾, que observou o menor valor médio de HbA1c ao terceiro mês de terapia com ISCI. Aos 9 meses, verificou-se um aumento não significativo do valor de HbA1c ($p=0,453$). Este aumento pode dever-se ao facto de os 15 doentes que completaram os 9 meses de terapia pertencerem, maioritariamente, ao grupo com melhor controlo metabólico no período pré-terapêutica com ISCI, uma vez que nesse grupo não se verificaram variações significativas do valor de HbA1c em nenhum momento. A literatura sugere que os indivíduos com valores superiores de HbA1c no período pré ISCI são os que beneficiam mais desta terapêutica^(17, 18). Isto foi verificado neste estudo, pois a redução da HbA1c foi mais acentuada no grupo de diabéticos com controlo metabólico inadequado nesse período. Embora não se tenham atingido os níveis recomendados pela ADA, a melhoria observada é importante e pode contribuir para a diminuição do risco de complicações micro e macrovasculares no futuro. Por outro lado, tem-se verificado que os níveis de HbA1c tendem a aumentar gradualmente ao longo dos anos, principalmente após o primeiro ano de ISCI^(10, 19) e em diabéticos com melhor controlo metabólico no início da terapêutica⁽¹⁷⁾. A diminuição mais marcada nos períodos iniciais pode dever-se a uma maior motivação na adoção de um tratamento mais recente, inovador e que vai ao encontro dos interesses destes jovens – a tecnologia⁽²⁰⁾. Mesmo assim, os estudos sugerem que a longo prazo a ISCI origina um controlo metabólico mais eficaz^(10, 18, 19). Contudo, esses dados ainda não estão disponíveis neste centro hospitalar, uma vez que este método começou a ser aplicado, em maior número, há relativamente pouco tempo. Desta forma, seria interessante realizar um acompanhamento mais prolongado que permitisse, não só tirar conclusões acerca do efeito da ISCI no controlo metabólico,

mas também no desenvolvimento de complicações a longo prazo, uma vez que está bem documentado que a terapêutica com ISCI reduz a frequência de hipoglicemias noturnas e diminui o risco de hipoglicemias induzidas pela atividade física⁽²¹⁾. Para além disso, e em adultos verifica-se que, comparativamente com os indivíduos com terapêutica de MID, os que usam a ISCI apresentam uma redução em cerca de 25% do risco de desenvolver retinopatia⁽²²⁾.

Neste estudo, à semelhança do que já foi demonstrado por Johnson et al⁽¹⁸⁾, verificou-se que as crianças mais velhas (6-12 anos e >12 anos) apresentaram uma diminuição mais acentuada dos valores de HbA1c, logo após 3 meses de terapia com ISCI. Neste caso, a diminuição mais notória foi no grupo com idade superior a 12 anos e pode dever-se ao facto de os adolescentes se sentirem mais satisfeitos com esta terapêutica, uma vez que a maior flexibilidade na administração de insulina, na dieta e nos horários das refeições lhes confere mais independência e controlo sobre as suas vidas⁽⁷⁾.

O ganho de peso é uma preocupação constante na insulinoterapia intensiva, independentemente do método terapêutico que se utiliza⁽⁵⁾. Neste estudo, o z-score do IMC aumentou significativamente no terceiro e no sexto mês de tratamento com ISCI, ao contrário do que é relatado noutros estudos⁽²³⁻²⁵⁾, tendo-se verificado que a média do z-score passou de inferior ao percentil 50 para a idade, para superior⁽²⁶⁾. Tal poder-se-á dever ao facto de os doentes inicialmente adotarem um padrão alimentar mais flexível, uma vez que a terapêutica com ISCI permite maior liberdade no que diz respeito à quantidade e tipo de HC das refeições. Assim, alguns doentes poderão aproveitar esta situação e consumir maior quantidade de alimentos menos saudáveis (com mais açúcares e gorduras), principalmente no início do novo tratamento, o que parece ter acontecido neste estudo, uma vez que o número de

casos de excesso de peso aumentou de 1 para 4 em apenas 3 meses de terapia com ISCI. Contudo, ao final de 9 meses não se encontraram diferenças significativas no z-score do IMC antes e após a colocação da bomba de insulina, o que pode ser justificado pelo facto destes dados só estarem disponíveis para 12 doentes da amostra inicial. De uma forma geral, o impacto da ISCI no IMC das crianças e adolescentes ainda não está bem definido, apesar de um estudo recente⁽¹⁰⁾ não ter encontrado diferenças significativas no z-score do IMC entre as duas formas de tratamento, ao final de 5 anos. No futuro, seria interessante analisar se a terapêutica com ISCI, por permitir maior flexibilidade da dieta, está associada a um aumento da ingestão de alimentos mais ricos em açúcares e gorduras.

As principais limitações deste estudo são o desenho retrospectivo, a curta duração e o tamanho da amostra utilizada. Além disso, ficou em falta a análise da frequência de episódios de hipoglicemia e de cetoacidose diabética antes e após a colocação da bomba infusora de insulina. Esta avaliação seria interessante, pois a evidência sugere que a ISCI não está associada ao aumento do risco de hipoglicemias^(6, 8, 9) nem de cetoacidose^(11, 12). É ainda importante referir que parâmetros clínicos poderão não ser suficientes para comparar estes dois métodos de insulino-terapia, visto que a ISCI, por estar associada a uma melhoria na qualidade de vida geral das crianças e adolescentes com DM1⁽²⁷⁾, poderá potenciar o empenho do diabético e, conseqüentemente, originar um melhor controlo glicémico. Aliás, numa revisão de cinco estudos pediátricos que comparam os dois métodos de insulino-terapia, a maioria dos doentes e famílias optou por continuar com a ISCI após a conclusão dos estudos, mesmo que não se tenham observado benefícios ao nível do controlo glicémico e/ou outros parâmetros clínicos⁽²¹⁾.

Um dos pontos fortes deste estudo é o facto de cada doente constituir o seu próprio controlo, ou seja, para o mesmo doente foram avaliadas as mesmas variáveis em terapêutica com MID e, posteriormente, com ISCI, o que permite anular as diferenças interindividuais (ao nível dos hábitos alimentares, atividade física, motivação, entre outros) que poderiam influenciar o controlo metabólico e confundir os resultados. Desta forma, torna-se possível comparar as duas modalidades terapêuticas numa mesma amostra e não em duas amostras emparelhadas.

Conclusões

Podemos concluir que a ISCI provoca uma diminuição estatisticamente significativa da HbA1c até aos 6 meses de terapêutica, sendo essa diminuição acompanhada por um aumento significativo do z-score do IMC. Além disso, verificou-se que os doentes com controlo metabólico inadequado no período pré-terapêutica com ISCI são os que mais beneficiam deste tratamento, uma vez que apresentam uma redução mais expressiva da HbA1c nos primeiros 6 meses de terapêutica.

Este estudo demonstrou que a mudança para a bomba infusora de insulina foi benéfica para a população diabética pediátrica do CPI, em termos de controlo metabólico, logo nos primeiros meses de tratamento e deve ser fortemente considerada em doentes que não conseguem atingir um bom controlo glicémico com a terapêutica de MID. Contudo, a escolha do método de insulino-terapia deve ser personalizada e ter em consideração não só fatores clínicos e económicos, como também o estilo de vida e a preferência pessoal do doente e da sua família. Dada a falta de dados, o impacto da ISCI a longo prazo, quer a nível do controlo metabólico, quer a nível do IMC, não está ainda bem esclarecido. A continuidade do trabalho efetuado poderá proporcionar resposta a estas questões.

Agradecimentos

Aos meus pais, que são o meu maior apoio em tudo.

À Dra. Carla Vasconcelos, por toda a ajuda, paciência, simpatia e conhecimento partilhado.

Aos Professores Rui Poinhos e Teresa Amaral, pela disponibilidade prestada.

À equipa do Centro Pediátrico Integrado, principalmente às Enfermeiras, por me terem facultado o material necessário para realizar este trabalho de investigação.

À minha querida colega de estágio, Sara, por me ter ajudado na recolha de dados e por ter sido um grande apoio durante todo este percurso.

Ao Guilherme, que apesar de estar cheio de trabalho, nunca me negou ajuda.

Referências

1. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2014; 37(7):2034-54.
2. Canivell S, Gomis R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus. *Autoimmunity reviews*. 2014; 13(4-5):403-7.
3. Beck JK. Outpatient Management of Pediatric Type 1 Diabetes. 2015; 20(5):344-57.
4. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group. Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. 2007; 30(6):1653-62.
5. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1993; 329(14):977-86.
6. Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatric diabetes*. 2009; 10(1):52-8.
7. Shalitin S, Phillip M. The use of insulin pump therapy in the pediatric age group. *Hormone research*. 2008; 70(1):14-21.
8. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, McCoy RG, Prokop LJ, Murad MH. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017; 55(1):77-84.
9. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta diabetologica*. 2010; 47 Suppl 1:77-81.
10. Korkmaz O, Demir G, Cetin H, Mecidov I, Atik Altinok Y, Ozen S, et al. Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Pump Therapy During Five Years of Treatment on Metabolic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2018; 10(2):147-52.
11. Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2014; 15 Suppl 20:115-34.
12. Ross PL, Milburn J, Reith DM, Wiltshire E, Wheeler BJ. Clinical review: insulin pump-associated adverse events in adults and children. *Acta diabetologica*. 2015; 52(6):1017-24.
13. Szypowska A, Schwandt A, Svensson J, Shalitin S, Cardona-Hernandez R, Forsander G, et al. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. *Pediatric diabetes*. 2016; 17 Suppl 23:38-45.
14. Muller-Godeffroy E, Treichel S, Wagner VM. Investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with Type 1 diabetes mellitus--a large-scale multicentre pilot study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2009; 26(5):493-501.






15. Roze S, Smith-Palmer J, Valentine W, de Portu S, Norgaard K, Pickup JC. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2015; 32(11):1415-24.
16. Organization WH. WHO growth reference 5–19 years: BMI-for-age (5–19 years). 2007. Disponible em: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.
17. Pinhas-Hamiel O, Tzadok M, Hirsh G, Boyko V, Graph-Barel C, Lerner-Geva L, et al. The impact of baseline hemoglobin A1c levels prior to initiation of pump therapy on long-term metabolic control. *Diabetes technology & therapeutics*. 2010; 12(7):567-73.
18. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia*. 2013; 56(11):2392-400.
19. Olsen B, Johannesen J, Fredheim S, Svensson J. Insulin pump treatment; increasing prevalence, and predictors for better metabolic outcome in Danish children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2015; 16(4):256-62.
20. Giani E, Scaramuzza AE, Zuccotti GV. Impact of new technologies on diabetes care. *World journal of diabetes*. 2015; 6(8):999-1004.
21. Nahata L. Insulin therapy in pediatric patients with type I diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Clinical pediatrics*. 2006; 45(6):503-8.
22. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2002; 324(7339):705.
23. Raile K, Noelle V, Landgraf R, Schwarz HP. Weight in adolescents with type 1 diabetes mellitus during continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2002; 15(5):607-12.
24. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics*. 2003; 112(3 Pt 1):559-64.
25. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *The Journal of pediatrics*. 2004; 145(3):380-4.
26. Frisancho AR. *Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status*. Ann Arbor: University of Michigan Press; 1990.
27. Malik FS, Taplin CE. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Paediatric drugs*. 2014; 16(2):141-50.

Anexos

Índice de Anexos

Anexo A - Comprovativo da autorização da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de São João para realização do trabalho de investigação	17
---	----

**Anexo A - Comprovativo da autorização da Comissão de Ética do Centro
Hospitalar de São João para realização do trabalho de investigação**

<p>UNIDADE DE INVESTIGAÇÃO</p> <p>Tema(s): Tratamento. Mãe e bebé.</p> <p>15 de Maio de 2018</p> <p>A Coordenação da Unidade de Investigação</p>  <p>(Prof. Mariana Sara Azevedo)</p>	 SÃO JOÃO	nº <u>111 / 18</u>
<p>Aprovado, na C.A. DIRECÇÃO CLÍNICA</p>  <p>(Prof. Mariana Sara Azevedo)</p>	PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO	
Realização de Investigação		
Exma. Senhor Presidente do Conselho de Administração do Centro Hospitalar de São João		
Nome do Investigador Principal: Mariana Sampaio Nogueira	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">AUTORIZADO</p> <p style="text-align: center;">CENTRO HOSPITALAR DE SÃO JOÃO - CLÍNICA DE PEDIATRIA Presidente do Conselho de Administração 21 MAI 2018</p>  </div>	
Título da Investigação: Efeito da Infusão Subcutânea Contínua de Insulina e da Contagem de Hidratos de Carbono no controlo metabólico em crianças e adolescentes com Diabetes Mellitus tipo 1		
Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de: Pediatria		
a investigação em epígrafe, solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua efetivação.		
Para o efeito, anexo toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do Centro Hospitalar de São João/Faculdade de Medicina da Universidade do Porto respeitante à investigação, à qual enderecei pedido de apreciação e parecer.		
Com os melhores cumprimentos.	O Investigador/Promotor	
Porto, 09 de Maio de 2018. <u>Mariana Nogueira</u>		
Centro Hospitalar São João Comissão de Epidemiologia Hospitalar 		
COT/AM/18/4		