



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Ana Margarida Morrão Balsa

Estudo da terapêutica com bombas infusoras subcutâneas
contínuas de insulina nos diabéticos do Hospital São João

Abril, 2010

FMUP

Ana Margarida Morrão Balsa

Estudo da terapêutica com bombas infusoras subcutâneas
contínuas de insulina nos diabéticos do Hospital São João

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Endocrinologia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Dr. Celestino Neves

Abril, 2010

Nome: Ana Margarida Morrão Balsa

Endereço electrónico: gui_86@hotmail.com

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Estudo da terapêutica com bombas infusoras subcutâneas contínuas de insulina nos diabéticos do Hospital São João

Nome completo do Orientador:

Dr. Celestino Neves

Nome completo do Co-Orientador:

N/A

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

Endocrinologia

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: _____

Eu, Ana Margarida Morrão Balsa, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801055, aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: _____

Índice

Lista de abreviaturas	2
Resumo	3
Summary.....	4
Introdução.....	5
Métodos	6
Desenho de estudo	6
Análise estatística	6
Resultados.....	6
Discussão.....	9
Conclusão	11
Bibliografia.....	11

Lista de abreviaturas

DM - Diabetes Mellitus

DM1 - Diabetes Mellitus Tipo 1

DCCT - Diabetes Control and Complications Trial

EDIC - Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

MID - Múltiplas Injeções Diárias

ISCI - Infusão Subcutânea Contínua de Insulina

A1c - Hemoglobina Glicada A1c

IMC - Índice de Massa Corporal

ADDQoL - Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences

DP - Desvio Padrão

ESTUDO DA TERAPÊUTICA COM BOMBAS INFUSORAS SUBCUTÂNEAS CONTÍNUAS DE INSULINA NOS DIABÉTICOS DO HOSPITAL SÃO JOÃO

ANA MARGARIDA MORRÃO BALSA
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

RESUMO

Introdução: A infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI) e as múltiplas injeções diárias (MID) constituem duas estratégias de insulino-terapia intensiva que produzem um controlo metabólico rigoroso. A importância da optimização do controlo glicémico na diminuição da incidência e gravidade das complicações da diabetes a longo-prazo foi evidenciada pelo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT).

Objectivo: Revisão da experiência na utilização da ISCI no Hospital São João, comparando-a com a modalidade terapêutica de MID, no que concerne ao controlo metabólico, peso, índice de massa corporal (IMC), perfil lipídico, microalbuminúria, frequência de eventos adversos e qualidade de vida.

Métodos: Este estudo observacional e retrospectivo incluiu 25 diabéticos tipo 1 seguidos em consulta externa de Endocrinologia do Hospital São João, que se encontram a realizar ISCI há mais de 3 meses, após terem realizado MID por um período igualmente superior a 3 meses. Para ambos os períodos de tratamento foram recolhidos do processo clínico os dados relativos a controlo glicémico (avaliado através do doseamento de hemoglobina glicada – A1c), perfil lipídico, peso, IMC e microalbuminúria. Para avaliar o impacto na qualidade de vida recorreu-se ao questionário *Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life* (ADDQoL). Averiguou-se também através de questionário a frequência de eventos adversos (hipoglicemias graves e cetoacidose).

Resultados: A amostra de 25 sujeitos com média de idades de $33,35 \pm 9,59$ anos, com uma duração de doença de $17,1 \pm 8,15$ anos e a realizar ISCI há uma média de $2,48 \pm 1,08$ anos, obteve uma diminuição de 1,1% ($p=0,001$) do valor da mediana de A1c entre os 3 e 6 meses de tratamento, diminuição que é sustentada ao longo do período analisado. A variação das necessidades diárias de insulina após colocação de bomba infusora foi de 12,75 unidades de insulina ($p=0,015$), equivalente a uma diminuição de 0,18 unidades/Kg ($p=0,023$). A mediana da distribuição de IMC diminuiu 0,48 Kg/m² ($p=0,507$) durante a ISCI, comparativamente com o período de MID. Os parâmetros do perfil lipídico e microalbuminúria não apresentaram variações significativas após instituição de ISCI. O *score* obtido no questionário ADDQoL foi superior com ISCI, sendo a diferença entre as medianas, antes e após colocação de bomba infusora, de 0,056 ($p=0,92$). Verificou-se ainda uma percepção subjectiva de diminuição da frequência de eventos adversos com ISCI.

Conclusão: A introdução da ISCI permitiu optimizar o controlo metabólico, diminuir as necessidades diárias de insulina e obter um maior nível de satisfação, sem alteração do perfil lipídico, sem aumento ponderal e sem incremento da frequência de eventos adversos.

Palavras-chave: Sistemas de infusão de insulina; Diabetes mellitus tipo 1; Hemoglobina glicada; Múltiplas injeções diárias; Infusão subcutânea contínua de insulina; Qualidade de vida.

SUMMARY

STUDY OF CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION PUMPS IN DIABETICS AT HOSPITAL SÃO JOÃO

Background: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) represent two strategies of intensive insulin therapy to obtain a strict metabolic control. The importance of such rigorous metabolic control in reducing the frequency and severity of diabetes long-term complications was highlighted by the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

Aim: To review the experience in the use of CSII at Hospital São João, comparing it with the therapeutic modality of MDI, regarding metabolic control, weight and body mass index (BMI), lipid profile, microalbuminuria, frequency of adverse events and quality of life.

Methods: This retrospective, observational study included 25 type 1 diabetic patients followed-up on Endocrinology outpatient at Hospital São João, receiving CSII for more than 3 months after they were treated with MDI also for a period exceeding 3 months. For both periods of treatment, clinical data were obtained on the quality of glycaemic control (assessed by the levels of glycated hemoglobin - A1c), lipid profile, weight and BMI and microalbuminuria. To evaluate the impact on quality of life we used the ADDQoL questionnaire. A questionnaire was also used to determine the frequency of adverse events (severe hypoglycemia and ketoacidosis).

Results: The sample of 25 subjects with mean age of 33.35 ± 9.59 years, with a duration of disease, on average, of 17.1 ± 8.15 years and receiving ISCI for an average of 2.48 ± 1.08 years, obtained a decrease of 1.1% ($p = 0.001$) on the median value of A1c between 3 and 6 months of treatment when compared to MDI, reduction sustained throughout the analyzed period. The variation of the daily insulin requirements after pump placement was 12.75 units of insulin ($p = 0.015$), equivalent to a decrease of 0.18 units/kg ($p = 0.023$). The median of the distribution of BMI decreased 0.48 kg/m² ($p = 0.507$) during CSII. The parameters of lipid profile and microalbuminuria showed no trend upward or downward after institution of CSII. The score obtained in the ADDQoL questionnaire was greater with CSII, with a difference between the medians of the score distribution, before and after pump placement, was 0.056 ($p = 0.92$). There was also a subjective perception of reduced frequency of adverse events with CSII.

Conclusion: The introduction of CSII allowed optimization of metabolic control, reduction of the daily insulin requirements and achievement of a higher level of satisfaction with no change in lipid profile, no weight gain and without increasing the frequency of adverse events.

Key Words: Insulin infusion systems; Diabetes mellitus type 1; Hemoglobin A glycosylated; Multiple daily injections; Insulin subcutaneous continuous infusion; Quality of life.

INTRODUÇÃO

O termo diabetes mellitus (DM) engloba um conjunto de distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono caracterizado por hiperglicemia, que resulta de uma anomalia da acção da insulina, por défice de secreção, resistência ou ambas¹.

O subtipo diabetes mellitus tipo 1 (DM1) caracteriza-se pela deficiência de secreção de insulina por destruição das células β pancreáticas, que se julga ser consequência de uma reacção auto-imune, desencadeada por factores ambientais, em indivíduos com predisposição genética prévia. As manifestações clínicas surgem quando a destruição celular afecta 60 a 80% das células β ².

A DM acompanha-se a longo prazo de complicações microvasculares e macrovasculares. No DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)³ e no estudo EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*)⁴ demonstrou-se que um controlo glicémico rigoroso em doentes com DM1 conduz à diminuição do risco cardiovascular e redução do desenvolvimento e progressão de retinopatia, nefropatia e neuropatia. Para se obter tal rigor no controlo da glicemia é necessária uma terapêutica de substituição que mimetize o perfil de produção de insulina num indivíduo não-diabético, o que pode ser conseguido através de insulinoterapia com múltiplas injeções diárias (MID) ou com recurso a bombas para infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI).

A utilização de ISCI foi introduzida na década de 70 e conheceu, até aos dias de hoje, a sua simplificação, optimização e generalização na prática clínica. Actualmente as bombas infusoras são de pequenas dimensões, leves e facilmente transportáveis. Possuem um reservatório de insulina de acção rápida que é difundida através de um catéter para o tecido celular subcutâneo do doente e este pode facilmente regular a quantidade de insulina administrada por hora⁵.

A Direcção Geral de Saúde⁶ considera que para se tornar elegível para tratamento por ISCI um diabético deve possuir motivação, prática de auto-monitorização da glicemia capilar, competência na sua utilização de forma satisfatória e deve preencher pelo menos um dos seguintes requisitos:

1. Controlo metabólico não aceitável, a fazer insulinoterapia intensiva com múltiplas administrações de insulina (pelo menos 4 injeções/dia), incluindo insulina glargina ou detemir, definido como:

- Hemoglobina glicada (A1c) > 7% apesar de terapêutica intensiva;
- Fenómeno de Dawn com níveis de glicemia superiores a 140-160 mg/dL (8-9 mmol/L);

- Acentuada variabilidade nos níveis de glicemia.

2. História de hipoglicemia sem sinais de alerta ou hipoglicemias graves frequentes.

3. Necessidade de flexibilidade no estilo de vida (ex. trabalho por turnos, viagens frequentes entre vários fusos horários).

4. Gravidez (ou planeamento de gravidez).

5. Necessidade de pequenas doses de insulina.

A A1c constitui o parâmetro clínico mais frequentemente utilizado para avaliação do controlo metabólico na diabetes, uma vez que os seus níveis variam de forma dinâmica, traduzindo uma forte correlação com os níveis de glicemia médios durante as 8 a 12 semanas anteriores⁷. Na metanálise de *Sutton et al*⁸ que engloba a evidência de 22 estudos randomizados, incluindo um total de 1414 diabéticos tipo 1, foi relatada uma diferença média na A1c de 0,62% (0,47 – 0,78%) entre o grupo submetido a ISCI e o grupo em MID. Resultados semelhantes foram obtidos na revisão de estudos com inclusão apenas de diabéticos tipo 1 da faixa etária pediátrica, com a metanálise de *Pankowska et al*⁹ a relatar um controlo metabólico mais eficaz com a ISCI, com redução de 0,24% nos valores de A1c.

Relativamente à frequência de eventos adversos, vários estudos indicam que a ISCI pode efectivamente diminuir o risco de hipoglicemias. Com os dispositivos mais recentes não se verifica um aumento da frequência de cetoacidose com ISCI, no entanto, quando esta ocorre, pode ser mais severa⁸. Tal poderá suceder na eventualidade de uma falha técnica que interrompa a infusão de insulina rápida (não sendo utilizado concomitantemente uma insulina de libertação lenta) que não seja atempadamente detectada e corrigida⁵.

Outros estudos documentam vantagens adicionais deste método de insulinoterapia: maior flexibilidade do estilo de vida, necessidade de doses inferiores de insulina, perfil de absorção mais previsível e uma boa relação custo-benefício (o que se pode justificar por produzir ganhos em qualidade de vida e diminuir encargos a longo prazo, mesmo sendo um método mais dispendioso)^{8,10-13}.

Carece averiguar se estes resultados são reproduzíveis na realidade da prática clínica, perante uma população com características que diferem dos ensaios clínicos. Constitui o objectivo deste trabalho rever a experiência na utilização da ISCI no Hospital São João, comparando-a com a modalidade terapêutica de MID, no que concerne ao controlo metabólico, peso e IMC, perfil lipídico, microalbuminúria, frequência de eventos adversos e qualidade de vida.

MÉTODOS

Desenho de estudo

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, que avalia a evolução clínica e analítica após o início de terapêutica com bomba de ISCI, através do estudo de casos cruzados, em que cada sujeito é um caso e constitui o seu próprio controlo. Foram incluídos no estudo os diabéticos tipo 1 seguidos em consulta externa de Endocrinologia no Hospital de São João, que realizam terapêutica com bomba de ISCI há mais de 3 meses, tendo anteriormente efectuado terapêutica com MID igualmente por um período superior a 3 meses.

Durante o acompanhamento dos doentes que realizam MID no Hospital São João, a dose total de insulina diária é regulada de forma a manter a glicemia entre os 100 e 120 mg/dL. Para iniciar ISCI os doentes devem satisfazer os requisitos da Direcção Geral de Saúde⁶, ser submetidos a avaliação psicológica e efectuar com sucesso a etapa de educação terapêutica. Quando iniciada ISCI a dose total de insulina corresponde inicialmente a 80% da efectuada até à data, sendo repartida em partes iguais para administração basal e em bólus.

Os doentes foram ensinados a calcular a dose de insulina a administrar, adequando-a ao consumo de hidratos de carbono, à glicemia e à actividade física. O cálculo do bólus corrector obedece à “regra dos 1800”: o factor de sensibilidade à insulina corresponde à diminuição da glicemia produzida por uma unidade de insulina e equivale ao quociente entre 1800 e a dose total diária de insulina. Para estimar a dose de hidratos de carbono coberta por uma unidade de insulina recorre-se ao quociente entre 500 e a dose total de insulina (“regra dos 500”). Através desta regra é possível inferir a dose a administrar de acordo com as rações de hidratos de carbono a ingerir. Na prática de exercício físico é, geralmente, recomendada a redução de 20% da dose basal¹⁴.

Para cada sujeito foi recolhida informação relativa ao período anterior e posterior à colocação da bomba de insulina (valor de A1c, perfil lipídico, microalbuminúria, peso e IMC, dose total de insulina, qualidade de vida, frequência de hipoglicemias graves e frequência de cetoacidose). No que diz respeito à terapêutica com MID, foram seleccionados os dados imediatamente anteriores à colocação da bomba. Para a análise das variáveis respeitantes à ISCI foi calculada a média dos parâmetros nos seguintes intervalos: 3 a 6 meses (período 1), 6 a 12 meses (período 2), 12 a 18 meses (período 3), 18 a 24 meses (período 4) e análises posteriores aos 2 anos de ISCI (período 5).

O efeito de ambos os métodos terapêuticos na qualidade de vida foi avaliado com recurso ao

questionário *Audit of Diabetes Dependent Quality of Life* (ADDQoL) desenvolvido por Bradley¹⁵, possuidor de boa sensibilidade e validade interna¹⁶. Este incide sobre 12 domínios potencialmente afectados pela vivência da diabetes e tratamento realizado (vida profissional, vida social, desempenho físico, entre outros). O resultado é expresso num score que varia entre um impacto extremamente negativo, -9, e um impacto substancialmente positivo, 9. Este questionário foi aplicado aos doentes durante a fase de ensino da contagem de hidratos de carbono e cerca de 6 meses após a colocação da bomba infusora.

O estudo da frequência de eventos adversos teve por base um questionário em que se inquiriu a frequência de hipoglicemias severas e de cetoacidose no período de 6 meses anterior à colocação da bomba infusora e nos últimos 6 meses de ISCI.

Os dados clínicos e resultados de exames subsidiários de interesse foram recolhidos do processo clínico, após a obtenção da autorização pela Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de São João, respeitando todos os imperativos éticos e deontológicos decorrentes do sigilo profissional e do estrito respeito pela confidencialidade dos dados clínicos.

Análise estatística.

Os resultados são apresentados como média e mediana. A análise estatística é efectuada com recurso ao *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 18 e na comparação dos valores emparelhados das variáveis é utilizado o teste não paramétrico de *Wilcoxon*. São consideradas diferenças significativas para valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A amostra engloba um total de 25 sujeitos, 20 (80%) do sexo feminino e 5 (20%) do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 21 e os 60 anos (média $33,35 \pm 9,59$), com uma duração de doença de $17,1 \pm 8,15$ anos. Os doentes realizavam ISCI há uma média de $2,48 \pm 1,08$ anos, terapêutica iniciada com uma média de idades de $29,58 \pm 11,34$ anos (Quadro I).

A principal indicação para colocação de bomba infusora foi um controlo metabólico não aceitável: 17 (68%) dos doentes apresentavam valores de A1c superiores a 7% e 3 (12%) apresentavam acentuada variabilidade diária dos níveis de glicemia. Em 5 (20%) dos doentes optou-se por esta forma de tratamento por apresentarem frequentemente hipoglicemias graves ou sem sinais de alarme. Dois (8%) dos doentes necessitavam de maior flexibilidade de estilo de vida e 2 (8%) planeavam uma gravidez.

Em termos de complicações, 5 (20%) dos participantes no estudo apresentavam retinopatia, 4 (16%) dislipidemia, 3 (12%) hipertensão arterial, 3 (12%) nefropatia e 1 (4%) neuropatia periférica. Nenhum dos diabéticos apresentava doença vascular cerebral ou insuficiência cardíaca.

Comparativamente com a terapêutica de MID, os doentes em ISCI apresentaram uma diminuição do valor da mediana de A1c de 1,1% no período 1 ($p=0,001$), 1,2%

no período 2 ($p=0,002$), 0,9% no período 3 ($p=0,003$), 1,05% no período 4 ($p=0,008$) e 0,37% no período 5 ($p=0,028$) (Quadro II).

A diminuição do valor da mediana de A1c no período 1 a 3 foi mais expressiva nos diabéticos cujo critério para colocação de bomba infusora de insulina tinha sido o controlo metabólico inadequado, definido como valores de A1c superiores a 7% (Figura1).

Quadro I - Caracterização da amostra.

		(n=25)
Idade (anos) (Média ± DP)		33,35 ± 9,59
Duração da diabetes (anos) (Média ± DP)		17,71 ± 8,15
Idade de colocação (anos) (Média ± DP)		29,58 ± 11,34
Duração de ISCI (anos) (Média ± DP)		2,48 ± 1,08
Complicações da diabetes		(n=14)
	HTA	3 (21,4%)
	Retinopatia	5 (35,7%)
	Dislipidemia	4 (28,6%)
	Nefropatia	3 (21,4%)
	Neuropatia Periférica	1 (7,1%)
	Doença coronária	0
	Insuficiência cardíaca	0
	Doença vascular cerebral	0
Critérios para a colocação		(n=25)
	A1c > 7%	17 (68%)
	Variabilidade glicémica	3 (12%)
	Maior flexibilidade	2 (8%)
	Hipoglicemias graves	5 (20%)
	Complicações microvasculares	1 (4%)
	Pré-concepção	2 (8%)
ISCI		(n=20)
	Dose de insulina (Média ± DP)	
	Basal (unidades)	27,48 ± 11,72
	Bólus (unidades)	18,28 ± 9,82
	Nº de débitos basais (Média ± DP)	5,50 ± 1,57

DP – desvio padrão. HTA – hipertensão arterial. A1c – Hemoglobina A1c. ISCI – infusão subcutânea contínua de insulina.

ESTUDO DA TERAPÊUTICA COM BOMBAS INFUSORAS SUBCUTÂNEAS CONTÍNUAS DE INSULINA NOS DIABÉTICOS DO HOSPITAL SÃO JOÃO

Quadro II - Valores da A1c nos períodos em estudo na amostra total.

	n	Média ± DP	Mediana	Valor da diminuição da A1c (Mediana MID - Mediana ISCI)	P(1)
MID	19	8,48 ± 1,68	8,00	---	---
Período 1	15	6,91 ± 1,25	6,90	1,10	0,001
Período 2	19	7,06 ± 1,06	6,80	1,20	0,002
Período 3	14	7,28 ± 0,92	7,10	0,90	0,003
Período 4	10	7,32 ± 1,21	6,95	1,05	0,008
Período 5	7	7,39 ± 1,00	7,63	0,37	0,028

(1) - Teste de Wilcoxon

DP - desvio padrão. MID – múltiplas injeções diárias. ISCI – infusão subcutânea contínua de insulina.

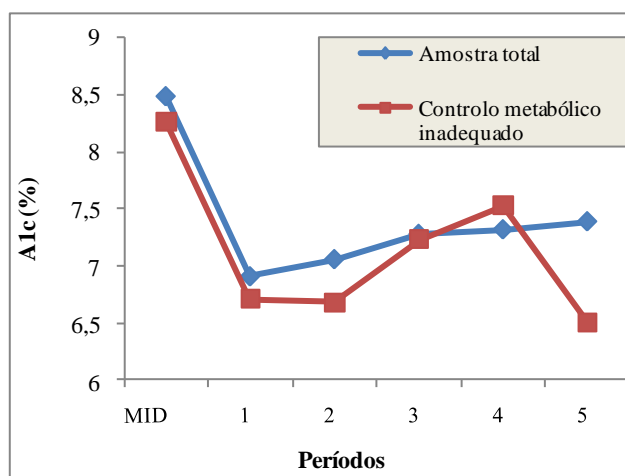


Fig.1 - Variação da média dos valores de A1c na amostra total e nos doentes com controle metabólico inadequado como critério de colocação de bomba infusora de insulina. Em ambos os grupos estudados, a variação entre cada período de ISCI e MID foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). A1c – Hemoglobina A1c. MID - múltiplas injeções diárias.

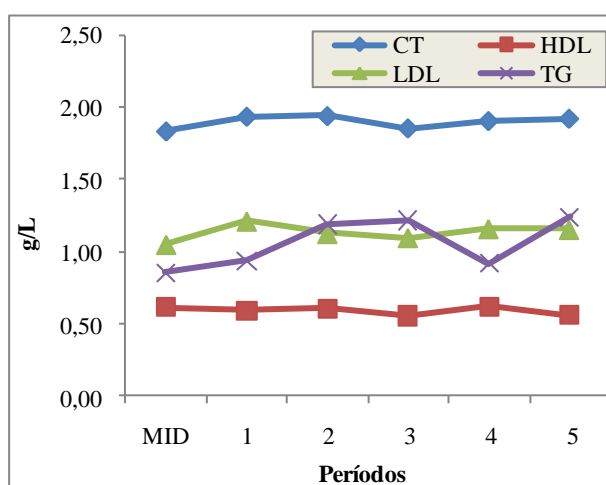


Fig.2- Variação da média dos parâmetros do perfil lipídico. Nestes parâmetros, a comparação entre ISCI e MID obteve $p > 0,05$ em todos os períodos. MID – múltiplas injeções diárias.

Após instituição de ISCI não se verificou uma tendência de variação nos parâmetros de perfil lipídico, sendo os valores de triglicédeos, colesterol total, LDL e HDL antes da colocação de bomba sobreponíveis aos mesmos após o início da sua utilização (Figura 2).

Também não foram encontradas diferenças significativas na análise da microalbuminúria entre MID e ISCI (Quadro III).

Quadro III - Valores de microalbuminúria

	n	Média ± DP	Mediana	Valor da diminuição da microalbuminúria (Mediana MID - Mediana ISCI)	P(1)
MID	16	109,04 ± 401,74	5,20	---	---
Período 1	6	221,17 ± 511,52	12,50	- 7,3	0,893
Período 2	6	306,59 ± 724,35	3,10	2,1	0,600
Período 3	5	26,91 ± 39,30	9,10	- 3,9	0,225
Período 4	4	6,01 ± 0,64	6,00	- 0,8	0,144
Período 5	2	4,65 ± 2,05	4,65	0,55	0,655

(1) – Teste de Wilcoxon MID – múltiplas injeções diárias. ISCI – infusão subcutânea contínua de insulina. DP – desvio padrão.

Quadro IV – Dose total de insulina, Factor de sensibilidade à insulina e Unidades de insulina/Kg durante MID e ISCI.

	n	Média ± DP	Mediana	Valor da variação (Mediana MID - Mediana ISCI)	P(1)
Dose total de insulina (unidades)					
MID	20	60,55 ± 20,97	57,00	---	---
ISCI	19	48,28 ± 19,85	44,25	12,75	0,015
Factor de sensibilidade à insulina					
MID	20	33,38 ± 12,24	31,58	---	---
ISCI	19	42,48 ± 13,69	40,72	- 9,14	0,011
Unidades de insulina/Kg					
MID	17	0,91 ± 0,33	0,86	---	---
ISCI	17	0,72 ± 0,20	0,68	0,18	0,023

(1) – Teste de Wilcoxon.

MID – múltiplas injeções diárias. ISCI – infusão subcutânea contínua de insulina. DP – desvio padrão.

Verificou-se diminuição das necessidades diárias de insulina após a instituição de ISCI, sendo a diferença das medianas da dose total pré e pós-colocação de 12,75 unidades de insulina ($p=0,015$), o que corresponde a uma diminuição de 0,18 unidades/Kg ($p=0,023$). (Quadro IV)

Durante a ISCI os doentes não registaram variação considerável de peso, apresentando uma diminuição de 0,48 Kg/m² ($p=0,507$) na diferença de medianas da distribuição do IMC antes e após a colocação da bomba. (Figura 3)

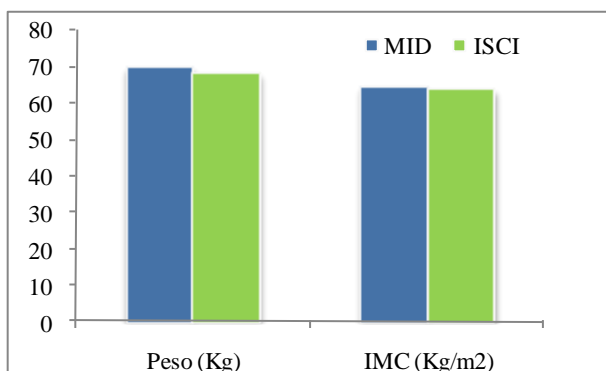


Fig.3 - Variação do peso e IMC com ISCI. Valor de $p>0,05$ na análise de ambas as variáveis. MID – múltiplas injeções diárias. ISCI – infusão subcutânea contínua de insulina.

Dos 20 doentes inquiridos, nenhum verificou aumento da frequência de hipoglicemias severas após o início de ISCI e 8 (40%) referiram diminuição dessa frequência. Os restantes 12 (60%) relataram não ter verificado alteração da frequência do evento adverso, sendo que 10 negaram a ocorrência de hipoglicemias severas antes ou após a colocação. Cinco dos doentes (25%) referiram ocorrência de cetoacidose anteriormente à colocação e nenhum referiu ocorrência deste evento durante ISCI.

O score obtido no questionário ADDQoL foi em média $-0,988 \pm 0,888$ (mediana = $-0,778$) durante o período de MID e $-0,874 \pm 0,566$ (mediana = $-0,722$) durante a terapêutica com ISCI. A diferença entre as medianas da

distribuição do score é de 0,056 ($p=0,92$) (Figura 4).



Fig.4 - Média dos valores obtidos no score global no questionário ADDQoL durante MID e ISCI ($p<0,05$). MID – múltiplas injeções diárias. ISCI – infusão subcutânea contínua de insulina.

DISCUSSÃO

Como se verifica nos resultados obtidos, a ISCI cursa com diminuição estatisticamente significativa da A1c em 1,1% ($p=0,001$) logo nos primeiros meses de terapêutica (diminuição esta de magnitude superior à calculada em outros estudos, onde ronda os 0,62%)⁹. Após a diminuição verificada nos períodos iniciais, verifica-se uma ligeira tendência ascendente, mas mantendo-se sempre uma diferença significativa entre os valores de A1c obtidos com MID e ISCI mesmo após 2 anos de tratamento.

É de salientar que embora os doentes tenham aprendido a contar as unidades de hidratos de carbono e a calcular as doses de insulina a administrar durante a terapêutica com MID, com o tempo adquiriram maior experiência e destreza. Isto poderia exercer algum contributo para uma melhoria progressiva do controlo metabólico durante a ISCI, que não é corroborada com a ligeira tendência ascendente nos períodos 4 e 5. Pelo

contrário, redução da A1c mais marcada nos períodos iniciais de tratamento pode em parte dever-se a uma maior motivação e vigilância mais apertada por adopção recente de um novo método terapêutico. Dado que, como observado, os valores da A1c em todos os períodos de ISCI foram significativamente inferiores aos de MID, o novo regime terapêutico afigura-se como a principal contribuição para a redução observada, por proporcionar um padrão de libertação mais próximo da secreção fisiológica de insulina.

A redução da A1c verificada (superior a 1%) pode representar uma redução de 21 a 49% do risco de complicações microvasculares, de acordo com o DCCT³. À diminuição de um ponto percentual na A1c também está associado uma diminuição de 18% do risco de doença cardiovascular, mais concretamente doença coronária¹⁷.

Para além do melhor controlo metabólico obtido com esta terapêutica, também uma melhoria do perfil lipídico contribuiria para a diminuição do risco cardiovascular. Os estudos de *Li et al*¹⁸ ou *Noh et al*¹⁹, que estudaram a ISCI em diabéticos tipo 2, e de *Derosa et al*²⁰, com uma amostra de diabéticos tipo 1 e tipo 2, relatam uma diminuição significativa do colesterol total e LDL e dos triglicéridos séricos, paralelamente ao aumento do colesterol HDL com o uso da bomba infusora, o que pode diminuir em até um quarto o risco de doença macrovascular²¹. Os resultados obtidos no presente estudo não nos permitem inferir sobre tal efeito, não se verificando diferenças significativas dos níveis de colesterol total, LDL e HDL, antes e após a colocação de bomba infusora de insulina. A ausência de alteração no perfil lipídico observada com a instituição de ISCI pode dever-se à efectiva inexistência de relação entre estes parâmetros e esta modalidade terapêutica, a um insuficiente poder amostral ou a uma duração de estudo insuficiente para que tais diferenças pudessem ser verificadas.

Estas justificações também podem explicar a ausência de alterações verificadas no doseamento de microalbuminúria durante MID e ISCI.

O ganho de peso é uma preocupação frequente na insulino-terapia intensiva, mas que não se verificou nos doentes estudados durante ISCI. Tal observação poder-se-á dever à menor necessidade de insulina para manter o estado euglicémico. Como referido anteriormente, neste estudo verificou-se a diminuição das necessidades de insulina, quer em termos absolutos, com diminuição da dose total diária, quer relativos, com diminuição das unidades/Kg. Consequentemente verifica-se um aumento do factor de sensibilidade à insulina, ou seja, a diminuição da glicemia produzida por uma mesma dose de insulina é

maior com ISCI. Uma possível justificação para este facto reside no carácter menos errático da absorção da insulina com ISCI, apresentando desta forma uma maior biodisponibilidade.

Atendendo a que um regime ideal de insulina deve, além de manter um estado próximo do euglicémico, diminuir a frequência e severidade dos episódios de hipoglicemia, tem igualmente interesse analisar a ocorrência destes eventos na população em estudo. Segundo o estudo DCCT³ o aumento da sua frequência é o preço a pagar pelo controlo metabólico mais apertado, sendo esta a principal desvantagem de uma terapêutica intensiva. Por outro lado, a ISCI fornece pequenas quantidades de insulina em curtos intervalos de tempo, ajustadas às necessidades individuais, pelo que se poderia esperar uma menor frequência deste evento adverso, comparativamente com a modalidade MID. A revisão sistemática de *Pickup et al*⁸ de ensaios clínicos randomizados mostra que embora a glicemia capilar seja genericamente mais baixa nos indivíduos em ISCI, a frequência de hipoglicemias severas é reduzida 4,2 vezes, comparativamente com MID. Na população por nós estudada também se verificou uma percepção subjectiva da diminuição de eventos adversos por 40% dos indivíduos. Os restantes 60% não verificaram diferença na frequência destes eventos.

Parâmetros clínicos não chegam para avaliar os dois métodos de insulino-terapia. A ISCI está associada a uma melhoria na qualidade de vida, o que poderá, por si só, potenciar o empenho do diabético e conseqüente eficácia no controlo glicémico, com diminuição das complicações e encargos de internamento. No presente estudo verificou-se um incremento de 0,056 no score global do ADDQoL, sem no entanto ser estatisticamente significativo. Este resultado aponta para uma atenuação do impacto negativo que a diabetes produz na vida do doente após início de ISCI.

Uma abordagem com potencial interesse reside na comparação dos dois métodos terapêuticos no que diz respeito ao desenvolvimento de complicações a longo prazo. Dada a aplicação relativamente recente do método ISCI estes dados ainda não estão acessíveis, pelo que um acompanhamento mais prolongado permitirá efectuar tal análise, assim como verificar se os resultados verificados no presente estudo são sustentados a longo prazo.

Neste desenho de estudo o facto de cada doente constituir o seu próprio controlo confere a vantagem de anular as diferenças inter-individuais (como nos hábitos alimentares, padrões de actividade física, motivação e atitude perante a doença, entre outros) que poderiam interferir no controlo metabólico a par da terapêutica efectuada. Este desenho permite-nos assim comparar os

dois métodos terapêuticos numa mesma amostra e não em duas amostras, que mesmo sendo emparelhadas por sexo, idade, duração da diabetes, entre outros, seriam necessariamente diferentes.

Contudo, constitui uma limitação do desenho de estudo o seu carácter não controlado, retrospectivo e o tamanho da amostra utilizada. A análise efectuada não teve em consideração os diferentes tipos de aparelho de infusão de insulina utilizados no regime ISCI, nem analisou para a MID diferentes regimes de administração, nem diferentes tipos de insulina, possuidores de propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas distintas. A análise da frequência de eventos adversos teve por base um inquérito, sendo as variáveis descritivas e não analíticas pelo que não são passíveis de análise estatística rigorosa.

Poderá também ser considerado um viés de selecção a utilização apenas de sujeitos que preencheram os critérios para a colocação de bomba infusora de insulina, pelo que não constituem uma amostra representativa da população de diabéticos tipo 1 utentes do Hospital São João, dificultando a generalização dos resultados.

Estas limitações apontadas são contingências de um estudo cujo objectivo primordial é a avaliação de um método terapêutico na sua aplicação à realidade da prática clínica.

CONCLUSÃO

Actualmente considera-se que a ISCI constitui uma alternativa viável quando a terapêutica com recurso a MID não produz o controlo metabólico desejado. Dadas as crescentes evidências da eficácia da ISCI no controlo metabólico e resultados animadores na análise da qualidade de vida proporcionada sem acréscimo significativo de custos, do risco de aumento ponderal ou da frequência de eventos adversos, este método poderá ser considerado não uma alternativa viável, mas sim uma estratégia de insulino terapia intensiva de primeira linha.

O futuro da insulino terapia poderá residir na associação da bomba infusora de insulina a um sensor que monitorize de forma contínua a glicemia, determinando de forma automática e precisa o doseamento de insulina, dispensando a regulação do doente. Este sistema em ansa fechada funciona como um “pâncreas artificial” e é considerado por muitos como a escolha terapêutica com maior potencial para minimizar a frequência dos episódios de hipoglicemia, enquanto aumenta a eficácia e segurança do controlo glicémico intensivo²².

Não existindo uma só modalidade terapêutica ideal para todos os doentes, a escolha do método mais adequado de insulino terapia deve ser personalizada e ter em consideração não apenas factores clínicos e económicos, como também atribuir importância ao estilo

de vida e preferência pessoal do diabético.

O presente estudo demonstrou que a instituição de ISCI nos utentes do Hospital São João tem cumprido globalmente as suas metas de optimização de controlo glicémico e flexibilização do estilo de vida. Ainda não está claro o impacto adicional desta terapêutica a longo prazo, nomeadamente no que respeita ao risco cardiovascular e à prevenção de lesão em órgão alvo. A continuidade do trabalho efectuado poderá proporcionar resposta a estas e a novas questões.

BIBLIOGRAFIA

1. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:S5-S20.
2. ATKINSON M, MACLAREN N. The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1994;331:1428-36.
3. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
4. EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS (EDIC) RESEARCH GROUP. Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care* 1999;22:99-111.
5. KUM F. Insulin Pump Therapy: The Pros and Cons in Current Diabetes Management. *JSNS* 2009;1.
6. DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE, Circular Normativa nº 17/DSCS/DGID. Gestão Integrada da Diabetes – Elegibilidade dos doentes para tratamento através de perfusão subcutânea contínua de insulina. 2008.
7. ROHLFING C, WIEDMEYER HM, LITTLE RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-8.
8. PICKUP JC, SUTTON AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008;25:765-74.
9. 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. *Pediatr Diabetes* 2009;10:52-8.

10. CHURCHILL JN, RUPPE RL, SMALDONE A. Use of Continuous Insulin Infusion Pumps in Young Children With Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *J Pediatr Health Care* 2009;23:173-9.
11. JEITLER K, HORVATH K, BERGHOLD A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008;51:941-51.
12. COLQUITT J, GREEN C, SIDHU M, HARTWELL D, WAUGH N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004;8:1-192.
13. 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 Diabetol* 2009.
14. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
15. BRADLEY C, TODD C, GORTON T, SYMONDS E, MARTIN A, PLOWRIGHT R. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL. *Qual Life Res* 1999;8:79-91.
16. COSTA FA, GUERREIRO JP, DUGGAN C. Um exame à qualidade de vida dependente da diabetes (ADDQoL) em Portugal: avaliação da validade e fiabilidade. *Pharmacy Practice* 2006;4:123-6.
17. SELVIN E, MARINOPOULOS S, BERKENBLIT G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421-31.
18. LI Y, XU W, LIAO Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed Type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004;27:2597-602
19. NOH Y-H, LEE S-M, KIM E-J, et al. Improvement of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes after long-term continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:384-91.
20. DEROSA G, MAFFIOLI P, D'ANGELO A, et al. Effects of insulin therapy with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in diabetic patients: comparison with multi-daily insulin injections therapy (MDI). *Endocr J* 2009;56:571-8.
21. HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
22. THE JUVENILE DIABETES RESEARCH FOUNDATION CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING STUDY GROUP. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2008 359:1464-76.