



Inês Lopes Pereira

# Controlo e diagnóstico da diabetes tipo I nas crianças e adolescentes

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Bruno Neves e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



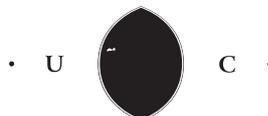
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Inês Lopes Pereira

# Controlo e Diagnóstico da Diabetes Tipo I nas Crianças e Adolescentes

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Bruno Neves e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



*«Todos têm direito à proteção da saúde  
e o dever de a defender e promover.»*  
*in Constituição da República Portuguesa, artigo 64.º*

## Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Eu, Inês Lopes Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011166414, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular

Mais declaro que este é um texto original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de setembro de 2016

---

Inês Lopes Pereira

## Agradecimentos

Agradeço ao meu tutor, professor doutor Bruno Neves, pela celeridade das respostas às minhas questões e pela paciência demonstrada ao longo da redação desta monografia.

A todos os professores, desde a minha professora da primária aos professores da faculdade, que ao longo de todo o meu percurso escolar me influenciarem e me tornaram a estudante que sou hoje. Agradeço não só por terem definido o sucesso do meu percurso académico, como também por terem contribuído para a construção da pessoa que me tornei.

Aos meus pais cujo entendimento não lhes permite perceber a dificuldade de conseguir ultrapassar mais esta meta, o meu obrigado pela confiança cega em mim e na minha capacidade de atingir os meus objetivos.

À Dra. Patrícia, agradecerei para sempre o seu testemunho pessoal que me permitiu compreender melhor a vida de um diabético tipo I.

À Sofia, por me sentir grata por partilharmos este momento final do nosso percurso académico. Há muito que descobrimos que *«Amigos nem sempre nos dão razão, mas sempre nos dão ouvidos quase extintos nesta selva de betão»*.

À Helena, dedico a minha gratidão por todo o seu esforço para me ajudar a rever esta monografia. Não duvido que serás a técnica de imagem médica e radioterapia com mais conhecimentos na área das ciências farmacêuticas.

À Catarina e à Tânia, o meu agradecimento nunca será grande o suficiente para agradecer por tudo aquilo que fizeram e ainda fazem por mim.

À Ângela, obrigada pela preocupação e por sofrer comigo (ou até mais do que eu) quando as coisas não correm de feição.

À Raquel, agradeço por me compreender tão bem nas horas difíceis.

Ao João, por último, mas não menos importante, obrigada por ter estado presente neste momento e por me relembrares quais são as minhas prioridades.

## Resumo

A DMI caracteriza-se pela destruição das células  $\beta$  do pâncreas, com consequente perda da produção de insulina e desregulação da glicémia. A fisiopatologia da diabetes pode ser explicada pela perspetiva da resposta autoimune ou pela perspetiva da autodestruição.

No que toca à epidemiologia da DMI em Portugal nas crianças e adolescentes, a tendência parece estar a estabilizar no número de novos casos, ao invés da tendência a nível mundial que prevê o aumento significativo das crianças e adolescentes com o diagnóstico de DMI.

O diagnóstico da DMI ainda é feito com base nos valores de glicémia e na sintomatologia que o doente apresenta. Novos métodos de diagnóstico têm sido estudados, como é o caso da proporção pró-insulina/ peptídeo C, por forma a antecipar o diagnóstico.

Apesar dos avanços na farmacoterapia da DMI, a insulina continua a ser administrada por via subcutânea. A terapêutica de infusão contínua subcutânea de insulina apresenta vantagens a nível do controlo da glicémia e da qualidade de vida em comparação com as injeções múltiplas diárias.

A tecnologia de administração da insulina por inalação oral oferece vantagens comparativamente à insulina injetável, por se tratar de uma forma de administração indolor e causadora de menos constrangimento a nível social. Contudo, a sua recente introdução no mercado, os ensaios clínicos limitados e o episódio de fracasso da Exubera contribuem para a relutância das autoridades competentes para a aprovação da Afrezza na utilização deste tipo de insulina em crianças. Outras terapêuticas têm sido tentadas, como é o caso dos fármacos autorizados para a DM2.

Embora os fármacos para o tratamento da DMI sejam considerados *life-saving*, os ensaios clínicos em crianças são condicionados por questões éticas, o que pode atrasar a melhoria de tratamento da DMI nesta classe etária.

A não-adesão ao tratamento da DMI, devido à forma de administração da insulina e à necessidade de um controlo glicémico várias vezes ao dia, é um dos principais fatores para o diabético tipo I não alcançar os objetivos terapêuticos.

**Palavra-chave:** Diabetes *mellitus* tipo I, crianças, glicemia, hemoglobina glicada A1c, biomarcadores, insulina injetável, terapêutica de infusão contínua subcutânea de insulina, insulina para inalação oral.

## Abstract

T1D features by the destruction of pancreatic  $\beta$  cells with consequent loss of insulin production and dysregulation of glucose. Diabetes pathophysiology can be explained by the perspective of the autoimmune response or the perspective of self-destruction.

Regarding the epidemiology of T1D in Portugal in children and adolescents, the trend seems to be stabilizing in the number of new cases, instead of the trend worldwide which provides a significant increase in children and adolescents diagnosed with T1D.

The diagnosis of DMI is still made on the basis of glycemic values and the symptoms the patient has. New methods of diagnosis have been studied, as is the case of proinsulin/peptide C ratio, in order to anticipate the diagnosis.

Despite the progress in the pharmacotherapy of DMI, insulin continues to be administered subcutaneously. The therapeutic subcutaneous continuous infusion of insulin has advantages level of glycemic control and quality of life compared with multiple daily injections.

The insulin administration by oral inhalation technology offers advantages compared to injectable insulin, because it is a form of painless administration and cause less embarrassment social level. However, its recent introduction on the market, limited clinical trials and the episode of failure of Exubera contribute to the reluctance of the authorities for the approval of Afrezza in using this type of insulin in children. Other therapies have been tried, such as the authorized drugs for type 2 diabetes.

Although drugs for the treatment of AMD are considered life-saving, clinical trials in children are conditioned by ethical issues, which may delay the improvement of treatment of AMD in this age group.

Non-adherence to treatment of AMD due to the form of insulin and the need for glycemic control several times a day, is one of the main factors for TIM do not achieve the therapeutic goals.

**Key-words:** Type I diabetes, children, glicemia, glycated hemoglobin A1c, biomarkers, injectable insulin, continuous subcutaneous injectable insulin, inhaled insulin.

## Sumário

<b>Agradecimentos</b> .....	4
<b>Resumo</b> .....	5
<b>Abstract</b> .....	6
<b>Índice de Tabelas</b> .....	8
<b>Índice de Figuras</b> .....	8
<b>Abreviaturas</b> .....	9
<b>1. Introdução</b> .....	10
1.1 Fisiopatologia da DMI.....	11
▪ Perspetiva da resposta imune (teoria do homicídio).....	11
▪ Perspetiva da Apoptose (teoria do suicídio).....	12
1.2 Epidemiologia .....	13
▪ Portugal .....	14
<b>2. Diagnóstico da diabetes tipo I em crianças e adolescentes</b> .....	15
2.1 Diagnóstico atual.....	15
2.2 Possíveis biomarcadores .....	16
▪ Proporção pró-insulina/peptídeo C .....	16
▪ MicroRNA's.....	17
<b>3. Controlo da diabetes tipo I em crianças e adolescentes</b> .....	18
3.1 Insulinoterapia .....	19
▪ Injeções diárias de insulina .....	20
▪ Terapêutica infusora subcutânea contínua com insulina.....	22
▪ Insulina de inalação oral .....	23
3.2 Novas Perspetivas Terapêuticas .....	24
<b>4. O papel do farmacêutico</b> .....	26
<b>5. Conclusão</b> .....	28
<b>Bibliografia</b> .....	29

## Índice de Tabelas

Tabela I   Insulinas disponíveis em Portugal e a sua utilização em crianças (Adaptado de Formulário Nacional do Medicamento) .....	21
--	----

## Índice de Figuras

Figura da Capa | [Da esquerda para a direita]: Leonard Thompson, antes e depois da administração de insulina; Basting, Best e a cadela Marjorie.

(Retirado de DR CARLOS EDUARDO BARRA COURI – **Leonard Thompson, Marjorie e o descobrimento da insulina em 1922**. Brasil: Carlos Couri, 2013. [Consultado em 27 de agosto de 2016]. Disponível na Internet: <http://carlosetuardocouri.blogspot.pt.>)

## Abreviaturas

<b>CSII</b>	<i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i>
<b>CTLA-4</b>	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4</i>
<b>DGS</b>	Direção Geral de Saúde
<b>DM</b>	<i>Diabetes Mellitus</i>
<b>DM1</b>	<i>Diabetes Mellitus Tipo 1</i>
<b>DM2</b>	<i>Diabetes Mellitus Tipo 2</i>
<b>DOCE</b>	Diabetes: RegistO de Crianças e JovEns
<b>EUA</b>	Estados Unidos da América
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FSL</b>	<i>FreeStyle Libre</i>
<b>GAD</b>	<i>Glutamic Acid Decarboxylase</i>
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glicada A1c
<b>HC</b>	Hidratos de Carbono
<b>HLA</b>	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
<b>LADA</b>	<i>Latent Autoimmune Disease of Adults</i>
<b>MHC</b>	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
<b>miRNA</b>	MicroRNA
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PTGO</b>	Prova de Tolerância à Glicose Oral
<b>PVP</b>	Preço de Venda ao Público
<b>RE</b>	Retículo Endoplasmático
<b>SNS</b>	Sistema Nacional de Saúde
<b>SPD</b>	Sociedade Portuguesa de Diabetologia

## I. Introdução

A Diabetes *mellitus* (DM) é um conjunto de doenças metabólicas que se caracteriza pelo estado hiperglicémica, que resulta da deficiente secreção de insulina, da perda da sensibilidade à insulina ou da conjugação das duas. (1)

A Direção Geral de Saúde (DGS) define, na norma n.º 002/2011, de 14 de janeiro de 2011, a classificação da DM, estabelecendo a existência de quatro tipos clínicos (2):

- a) Diabetes tipo 1 (DMI);
- b) Diabetes tipo 2 (DM2);
- c) Diabetes gestacional;
- d) Outros tipos específicos de diabetes:
  - i. Defeitos genéticos da célula  $\beta$ ;
  - ii. Defeitos genéticos na ação da insulina;
  - iii. Doenças do pâncreas exócrino;
  - iv. Endocrinopatias diversas;
  - v. Diabetes induzida por químicos ou fármacos.

A Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD) reitera que as denominações de “diabetes *mellitus* insulino dependentes” e “diabetes *mellitus* insulino independentes” não devem ser utilizadas, pois focam-se no tratamento da doença em detrimento da patologia, para além de serem expressões geradoras de confusão. (3)

A DMI é a patologia mais frequentemente diagnosticada nas crianças e adolescentes, principalmente entre os 5 e os 7 anos e no início da puberdade. (1, 4) Em 2013, mais de 79 mil crianças e jovens receberam o diagnóstico de DMI a nível mundial. (5)

Esta patologia caracteriza-se pela destruição das células  $\beta$  pancreáticas, células especializadas do pâncreas responsáveis pela produção e secreção de insulina em resposta ao nível de glicémia no sangue. (1, 4)

Apesar de hoje ser claro que a perda da capacidade de produção de insulina é o problema central da DMI, ainda não está definido a influência de fatores como a suscetibilidade genética, os fatores ambientais, o sistema imunitário e as próprias células  $\beta$  na fisiopatologia desta doença crónica. (5)

## I.1 Fisiopatologia da DMI

Em 1986 Dr. Gian Franco Bottazzo lançou a discussão de qual seria o processo que mais contribuíria para a destruição das células  $\beta$ : se o processo da resposta imunitária (perspetiva do homicídio) ou o processo da auto destruição das células  $\beta$  (perspetiva da apoptose), ou se um destes processos ocorria exclusivamente. (5)

- Perspetiva da resposta imune (teoria do homicídio)

Esta perspetiva prevê que a DMI começa com um ataque de um fator ambiental que resulta na libertação de auto antígenos das células  $\beta$ . Consequentemente, os auto-antígenos são apresentados pelo complexo major de histocompatibilidade, em inglês *major histocompatibility complex (MHC)* classe II e internacionalizados pelos macrófagos, que conduzem à ativação das células  $T_{\text{helper}}$ . Por sua vez estas células T ativam os linfócitos B que produzem anticorpos, neste caso em concreto auto anticorpos contra os ilhéus e auto-anticorpos do complemento. As células *natural-killer* e as células  $T_{\text{citotóxicas}}$  também podem ser ativadas.

Os principais auto-antígenos relacionados com a DMI são a descarboxilase do ácido glutâmico (em inglês *Glutamic Acid Decarboxylase, GAD 65*), uma molécula semelhante à proteína tirosina fosfatase (IA-2) e a própria insulina. Cerca de 90 % das pessoas com diagnóstico recente de DMI apresentam a presença de auto anticorpos contra pelo menos um dos antígenos supracitados.

A genética tem um papel principal na ideologia da DM, tal como noutras doenças auto imune. A DMI tem associações com o antígeno humano leucocitário, em inglês *Human Leukocyte Antigen (HLA)*. O HLA do cromossoma 6 foi o primeiro *locus* a ser associado a esta patologia e acredita-se que contribui cerca de metade da influência genética na DMI. Há duas combinações de genes de HLA (haplótipos) com particular importância: DR4- DQ8 e DR3-DQ2. Quando o genótipo de um individuo possui a combinação dos dois haplótipos suscetíveis, maior é o risco de desenvolver a patologia. Esta combinação é mais comum nas crianças que desenvolvem a doença muito cedo.

O gene da insulina, no cromossoma 11 é considerado o segundo fator de suscetibilidade genética mais importante, contribuindo para 10% da suscetibilidade genética associada à DMI.

## Controlo e diagnóstico da diabetes tipo I nas crianças e adolescentes

Com o sequenciamento do genoma humano, descobriu-se que existem pelo menos mais 15 *loci* associados à DMI e desses, mais dois genes intimamente associados com a ativação das células T. Um alelo do gene que codifica para uma regulação negativa da ativação das células T, antígeno 4 do linfócito T<sub>citotóxico</sub>, em inglês *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4)*, encontrado no cromossoma 2q33, é considerado o terceiro *locus* de suscetibilidade para a DMI e é associado ao aumento da frequência das células T.

A variante da PTPN22, o gene que codifica LYP, também é um supressor da ativação das células T, foi considerado o quarto fator de suscetibilidade.

A maioria dos estudos confirmam um aumento da incidência da DMI, particularmente entre crianças, com um maior aumento ocorrendo em países onde previamente a incidência era baixa, como no leste europeu. Estas alterações ocorrem tão rápido por causa de alterações no fundo genético, e tal deve-se a alterações ambientais. Isto foi recentemente confirmado por experiências que mostram que o aumento da DMI tem sido acompanhada de um alargamento do perfil de risco de *HLA*, o que sugere que o aumento da pressão ambiental nos genótipos suscetíveis. (1)

### ▪ Perspetiva da Apoptose (teoria do suicídio)

Durante a biossíntese das proteínas secretoras, elas passam pelo retículo endoplasmático (RE) onde devem assumir a sua conformação nativa. No RE estas proteínas também sofrem várias modificações como a glicosilação e formação de pontes de dissulfureto. Uma fração substancial de proteínas secretoras não atinge a sua conformação nativa. Conformações que não são as nativas não são toleradas pelos mecanismos de controlo de qualidade celulares. Posto isto, as proteínas que não se apresentam conformes, são removidas do citosol e conduzidas a ubiquitinação e consequente degradação no proteossoma 26S. Quando o sistema de controlo de qualidade funciona corretamente, todas as proteínas produzidas e secretadas pelas células são funcionais. Contudo, as células são constantemente sujeitas a pressões ambientais, e a capacidade do RE em converter as proteínas para a sua conformação nativa é por vezes excedida. Durante este estado de stress, as proteínas que não estão funcionais começam a acumular-se no RE. No caso das células  $\beta$ , a situação de stress é favorecida pela elevada taxa de produção secreção diária de insulina. A presença de proteínas que não possuem a sua conformação nativa no RE desencadeia uma série de respostas celulares, que podem culminar na morte programada da

célula (apoptose). Se este processo de apoptose ocorrer simultaneamente em muitas células, pode ocorrer a falha de todo o órgão por falta de células funcionais, tal como acontece na DMI cuja destruição das células  $\beta$  determina que o pâncreas deixe de produzir insulina. (6)

## 1.2 Epidemiologia

A DMI corresponde entre 5 % a 10 % da totalidade de pessoas com diabetes *mellitus* no mundo. (7) Contudo, esta previsão pode estar subestimada, pois há casos de DMI erradamente classificados como DM2, especialmente em adultos. Tem sido estimado que entre 5 % a 15 % dos adultos diagnosticados com DM2 sofram efetivamente de DMI. No sentido de distinguir estes casos, surgiu a proposta de uma nova classificação: *Latent Autoimmune Disease of Adults (LADA)*. Porém, como não surgiram novos critérios de diagnóstico, esta denominação não se tornou ainda uma nova categoria de diabetes. (4)

Com base nos dados dos registos a nível mundial, a incidência da DMI tem vindo a aumentar entre 2 % a 5 %. (7)

A nível da epidemiologia da DMI há três estudos que merecem destaque, pela dimensão e pelo impacto que tiveram na comunidade científica: DIAMOND project, EURODIAB e SEARCH.

O projeto DIAMOND foi desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1990 com o objetivo principal de descrever a incidência da DMI nas crianças. Os países com menor incidência registada ( $< 1/100,000$ ) foram China e Venezuela, sendo que a maior incidência ( $> 20/100,000$  por ano) foi atribuída à Finlândia, Sardenha, Suécia, Noruega, Portugal, Reino Unido, Canadá e Nova Zelândia. (7)

O estudo prospetivo e multicêntrico EURODIAB foi realizado na Europa, de 1989 a 2003, de modo a prever o número de novos casos entre 2005 e 2020. O EURODIAB concluiu que se se mantiver a tendência atual, a previsão é que os novos casos de DMI nas crianças europeias com menos de 5 anos vão duplicar entre 2005 e 2020 e a prevalência dos casos em adolescentes com mais de 15 anos vai aumentar 70 %. A previsão para 2020 é 24400 novos casos de DMI em crianças na Europa. (8)

## Controlo e diagnóstico da diabetes tipo I nas crianças e adolescentes

O estudo SEARCH for Diabetes in Youth Consortium no Estados Unidos da América (EUA), consistiu num estudo multicêntrico cujo objetivo principal era a identificação do número de crianças com menos de 20 anos com diabetes, quer fossem diagnosticadas com DMI ou DM 2, por forma a estabelecer a influência da etnia na doença e a diferença entre as duas patologias. Durante o período de 2002 a 2005, 15600 crianças e adolescentes foram diagnosticados com DMI anualmente nos EUA. Em termos da etnia, este estudo americano revelou que indivíduos brancos não-hispânicos apresentam a maior taxa de novos casos de DMI. (4)

### ▪ Portugal

Apesar de existir evidência do aumento da incidência a nível mundial da DMI, apenas em 2010 foi criado um registo a nível nacional dos novos casos em crianças e adolescentes, denominado **DOCE** (Diabetes: Registo de Crianças e Jovens), pela norma n.º 02/PNPCD, de 20 de janeiro. Este registo surge no âmbito do Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes e tem como objetivo a referenciação de todos as crianças e jovens com idade igual ou inferior a 21 anos, que sejam diagnosticadas com DMI ou DM2. (9)

Segundo o registo DOCE, em 2014, existiam em Portugal, 3365 crianças e jovens com idade compreendida entre os 0 e os 19 anos diagnosticadas com DMI. Este número corresponde a 0.16 % da população portuguesa nesta faixa etária, número que se tem mantido estável nos últimos anos. No que toca à incidência, verifica-se um número de novos casos ligeiramente inferior aos anos transatos. (10) Este registo é muito recente e previa um período tempo máximo para que casos diagnosticados em crianças antes da data de início do DOCE fossem registados no sistema informático criado para o efeito. Uma vez que o registo depende exclusivamente do registo que é efetuado pelo médico, os valores de prevalência e incidência podem estar subestimados.

O conhecimento da realidade portuguesa no que toca à epidemiologia da DMI permite uma melhor definição das políticas de saúde, de modo a conseguir atingir-se um melhor controlo da doença.

## 2. Diagnóstico da diabetes tipo I em crianças e adolescentes

A DMI apresenta três sintomas típicos: polidipsia, polifagia e poliúria, que acompanham a hiperglicemia característica da doença. (4)

Para além da avaliação da sintomatologia, o diagnóstico da DMI também compreende avaliações laboratoriais de parâmetros biológicos.

Quando a destruição da célula  $\beta$  é súbita, a cetoacidose é muitas vezes a primeira manifestação da DMI. (2). Um estudo levado a cabo no Kuwait avaliou a frequência e a severidade da cetoacidose em 679 crianças e adolescentes até 14 anos diagnosticados com DMI. No momento do diagnóstico 24,8 % das crianças apresentavam cetoacidose moderada e 8,8 % cetoacidose severa, sendo a cetoacidose diagnosticada com base em critérios padronizados para determinação de pH sanguíneo e bicarbonato sérico. (11)

### 2.1 Diagnóstico atual

A DGS define, na norma n.º 002/2011, de 14 de janeiro, que o diagnóstico de diabetes deve ser feito com base num dos seguintes parâmetros e respetivos valores para plasma venoso na população em geral:

- a) Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl (ou  $\geq 7,0$  mmol/l); **ou**
- b) Sintomas clássicos + glicemia ocasional  $\geq 200$  mg/dl (ou  $\geq 11,1$  mmol/l); **ou**
- c) Glicemia  $\geq 200$  mg/dl (ou  $\geq 11,1$  mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose; **ou**
- d) Hemoglobina glicada A1c (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ .

A DGS aconselha a que se recorra a um só parâmetro para o diagnóstico de diabetes. Caso haja avaliação concomitante de glicemia de jejum e de HbA1c, o diagnóstico de diabetes é confirmado se ambos os parâmetros forem valores de diagnóstico; no caso de um dos parâmetro ser discordante, esse mesmo parâmetro deve ser repetido numa segunda análise.

No caso de diagnóstico de diabetes numa pessoa assintomática, a DGS preconiza que não seja realizado com base num valor anormal de um único parâmetro, isto é, não deve ser realizado na base de um único valor anormal de glicemia de jejum ou de HbA1c, devendo ser confirmado numa segunda análise, após uma a duas semanas. (2)

## Controlo e diagnóstico da diabetes tipo I nas crianças e adolescentes

No caso das crianças, DMI apresenta-se geralmente sintomática, com hiperglicemias graves, glicosúria marcada e cetonúria. Devido à sintomatologia e à determinação da glicémia, o diagnóstico nas crianças é rápido e conclusivo, sem necessidade de realizar a PTGO. Contudo, uma pequena proporção de crianças e adolescentes apresenta sintomas menos graves ou não os apresenta. Nestes casos, determinação da glicemia em jejum e/ou PTGO podem ser necessárias para o diagnóstico. Nas crianças a dose oral de glucose é definida em função do seu peso corporal: 1,75 g de glucose por quilograma de peso corporal. Os critérios de diagnóstico, nas crianças, são semelhantes aos utilizados nos adultos. (3)

### 2.2 Possíveis biomarcadores

A identificação de biomarcadores que permitam um diagnóstico precoce da diabetes permitirá uma atuação nas primeiras fases da patologia. Neste paradigma, uma avaliação precisa do stress ou morte celular das células  $\beta$  poderia abrir o caminho a novas formas terapêuticas de intervenção na DMI.

Vejamos os biomarcadores que se têm vindo a demonstrar como os mais promissores para o diagnóstico da DMI.

- Proporção pró-insulina/peptídeo C

A produção de insulina inicia-se com a formação de pré-pró-insulina a nível dos ribossomas das células  $\beta$  pancreáticas. A conversão da pré-pró-insulina em insulina e peptídeo C implica um processo de amadurecimento que passa pelo RE, pelo complexo de Golgi e pela formação de vesículas secretoras. Se ocorrer uma disfunção do RE das células  $\beta$ , ocorrerá uma secreção exagerada de pró-insulina que não foi devidamente convertida em insulina. A avaliação desta proporção pode permitir avaliar antecipadamente a probabilidade de desenvolver DMI. Para além disso, este biomarcador também poderá ser útil para acompanhar a evolução da doença. O método mais utilizado para detetar este biomarcador tem sido o ELISA, e tem demonstrado boa especificidade e sensibilidade, para além de ser um método acessível atualmente. (12)

- MicroRNA's

Os microRNA's (miRNA's) são pequenas moléculas de RNA que regulam a expressão genética. Como os miRNA's são sintetizados em diferentes tecidos, nenhum pode ser considerado exclusivo das células  $\beta$ . Contudo, o miRNA-375 é um dos mais abundantes nestas células pancreáticas, uma vez que é necessário para a manutenção da massa normal de células  $\alpha$  e  $\beta$  durante o desenvolvimento do pâncreas.

Vários são os estudos que demonstraram evidência de que os níveis de miRNA-375 circulante refletem a morte celular das células  $\beta$ . Estudos nos quais as células  $\beta$  foram seletivamente destruídas ocorreu um aumento dos níveis de miRNA-375 circulante, assim como em modelos animais com DMI, após o estabelecimento da hiperglicemia. Um outro estudo mostrou que indivíduos com DMI com níveis de peptídeo C negativos exibiam níveis elevados de miRNA-375, comparativamente a indivíduos com uma massa de células  $\beta$  considerável. Quando se realizou transplantação de ilhéus de células  $\beta$  em humanos nos quais foi observado a morte celular, os níveis de miRNA-375 registados encontravam-se elevados após a transplantação e permaneceram assim durante alguns dias. Todos estes dados disponíveis leva-nos a concluir que estado do nível de miRNA-375 circulante é mais preditor da morte celular das células  $\beta$  do que da massa existente destas células. (12) Para além disso a utilização de miRNA também tem demonstrado eficácia na distinção dos diferentes tipos clínicos da DM. (13)

### 3. Controlo da diabetes tipo I em crianças e adolescentes

Em comparação com os adultos, as crianças são mais vulneráveis à falta de insulina, correndo um maior risco de desenvolvimento rápido de cetoacidose diabética grave. (10) Posto isto, é preciso inculcar na criança/jovem a necessidade do autocontrolo da glicemia, uma vez que um deficiente controlo metabólico na criança pode desencadear problemas no seu desenvolvimento. (3)

O autocontrolo da glicemia é realizado através da medição da mesma no sangue capilar, obtido por picada de um dedo da mão com uma lanceta e recolhido numa tira-teste, que é posteriormente introduzida num dispositivo designado glicómetro. Trata-se de um método invasivo, doloroso e incomodativo de realizar em público para alguns indivíduos diabéticos tipo I, o que condiciona o diabético a realizar este procedimento com regularidade.

Em 2014 surgiu na Europa um novo dispositivo para a realização da auto monitorização da glicemia, denominado *FreeStyle Libre (FSL)*, lançado pela Abbot Diabetes Care, que mede os níveis de glicose intersticial das células da pele durante 14 dias sem necessitar de calibração, isto é, sem necessitar de amostra de sangue capilar. (14) Quando comparado com os valores de glicemia obtidos por análise de sangue capilar, a precisão do *FSL* foi comprovada e permaneceu estável durante os 14 dias de utilização, não sendo afetada pelas características dos doentes. (15) Os principais benefícios da utilização do método *FSL* em detrimento da determinação da glicemia capilar incluem um maior sucesso na aproximação do valor de HbA1c dos valores de referência, diminuição dos episódios de hipoglicémia e melhoria da qualidade de vida. Contudo, ao contrário de alguns glicómetros já comercializados, não possui ainda conectividade com os dispositivos na terapia de infusão subcutânea contínua de insulina, o que pode condicionar a decisão do doente em trocar o sistema tradicional de auto monitorização da glicemia pelo *FSL*. (16) Em setembro de 2016, esta nova tecnologia passou também a estar comercializada em Portugal.

Dado que o problema central da DMI é a desregulação da glicemia e que os hidratos de carbono (HC) presentes nos alimentos são os nutrientes que mais influenciam o valor de glicemia pós-prandial, a terapia nutricional assume particular importância no controlo desta patologia. A metodologia de contagem de HC é uma ferramenta de planeamento alimentar que tem vindo a ganhar destaque uma vez que é necessária na insulinoterapia intensiva, na qual a dose de insulina é ajustada ao teor de HC de cada refeição ingerida pelo doente

diabético. Em pessoas com DMI, a dose de insulina administrada em função dos HC ingeridos pode reduzir em 1 % a HbA1c. (17)

A otimização do tratamento da Diabetes, conjugando o cumprimento do regime farmacoterapêutico com a auto monitorização da glicemia e adaptação da alimentação, permite alcançar um bom controlo metabólico, o que pode prevenir as descompensações que decorrem da patologia, nomeadamente as cetoacidoses e as hipoglicemias. (2)

### 3.1 Insulinoterapia

Uma vez que a DMI se caracteriza pela destruição das células  $\beta$  do pâncreas, com insulinopenia absoluta, a insulinoterapia é indispensável para assegurar a sobrevivência do doente.

A insulina foi isolada pela primeira vez pelos médicos Charles Best e Frederick Batting do pâncreas de um cão, no início do século 20. Posteriormente, em 1921, com o apoio logístico de J. J. Macleod e a colaboração do bioquímico J. Bertram Collip, foi obtida insulina de um extrato bovino que viria a ser injetada numa criança de 14 anos de idade com DMI, Leonard Thompson (ver figura da capa). (18) Esta descoberta permitiu um grande avanço no tratamento de DMI, que até à data se baseava numa dieta rigorosa pobre em hidratos de carbono, que apenas prolongava a vida dos doentes por mais um ou dois anos. Após a publicação dos resultados, Batting e Macleod receberam o Prémio Nobel da Medicina, em 1923. (19)

Após esta descoberta, a insulina foi extraída do pâncreas de bovinos mas, para além de ser uma técnica pouco rentável, provocava reações alérgicas e lipodistrofias imuno-mediadas. Esta questão foi ultrapassada pelo desenvolvimento de insulina de porco purificada. (18)

Com a invenção da tecnologia de ADN recombinante, foi possível obter-se grandes quantidades de insulina humana, sem implicar o sacrifício de animais. Para além disso, a produção de insulina com esta tecnologia minimiza a possibilidade de contaminação por agentes infecciosos passíveis de estarem presentes na insulina purificada de origem animal. (20)

Uma vez descoberto o recetor da insulina, foi possível o desenvolvimento de análogos da insulina, que se apresentam vantajosos em termos de efeito mais semelhante à insulina fisiológica, comparativamente à insulina humana. Os primeiros a serem

Controlo e diagnóstico da diabetes tipo I nas crianças e adolescentes desenvolvidos foram a insulina lispro e a insulina aspártica. Mais recentemente surgiram as insulinas glulisina e detemir. (18)

Atualmente não existe ainda norma de orientação clínica publicada pela DGS para o tratamento da DMI. Contudo, a mesma entidade preconiza a adaptação do regime de insulinoterapia às características individuais e intrínsecas de cada doente diabético, tendo por base um dos três tipos de regimes que se segue (21):

a) *Uma, duas ou 3 injeções diárias: habitualmente insulinas de curta duração ou análogos de insulina de ação rápida, misturados com insulinas de ação intermédia.*

b) *Um regime de injeções múltiplas diárias: com insulinas de curta ação ou análogos da insulina de ação rápida antes das refeições, associados a uma ou mais administrações de insulina de ação intermédia ou de análogos da insulina de longa duração.*

c) *A infusão contínua de insulina.*

- [Injeções diárias de insulina](#)

A terapia convencional instituída é a injeção diária de doses de insulina, quer seja num regime até um máximo de 3 injeções por dia quer seja num regime intensivo, de múltiplas injeções diárias. O objetivo principal é mimetizar ao máximo a fisiologia normal do pâncreas de uma pessoa saudável, através da administração de insulinas de ação lenta, de modo a garantir uma quantidade de insulina basal no sangue, e de insulinas de ação rápida quando se vai ingerir comida, para conseguir um pico de insulina para fazer face aos alimentos consumidos que vão causar um aumento do nível de glicose no sangue (bólus).

Na tabela que se segue, encontram-se sistematizadas as insulinas comercializadas em Portugal, assim como a utilização prevista das mesmas em crianças. (21)

**Tabela I | Insulinas disponíveis em Portugal e a sua utilização em crianças (Adaptado de Formulário Nacional do Medicamento)**

Tipos de insulina		DCI	Utilização em crianças
Bólus	Insulina humana de ação curta	Insulina humana	Idade > 6 anos
	Análogos de ação rápida	Insulina lispro	Pode ser utilizada em crianças [sem idade definida]
		Insulina aspártico	Idade > 2 anos
		Insulina glulisina	Idade > 6 anos
Basal	Insulina humana de ação intermédia	Insulina humana (isofânica)	[Não especificado]
	Análogos	Insulina detemir	Idade > 2 anos
		Insulina glargina	Idade > 2 anos
Pré-mistura	Insulina humana	Insulina humana (solúvel + isofânica)	[Não especificado]
	Análogos	Insulina lispro (solúvel + protamina)	Pode ser utilizada em crianças [sem idade definida]
		Insulina aspártico (solúvel + protamina)	Idade = 2 anos ou superior

Na maioria das insulinas é referido que, devido à falta de ensaios de segurança em crianças, a sua utilização só está indicada a partir de determinada idade, ou nem está prevista, devido à falta de informação.

O principal efeito adverso das insulinas injetáveis é o risco de hipoglicemia, o que contribui para a necessidade do autocontrolo da glicemia por parte do doente. Para além disso, a adesão a esta terapêutica é por vezes limitada pela fobia que alguns doentes apresentam às agulhas e pela dificuldade de executarem a técnica de administração a si próprios.

▪ Terapêutica infusora subcutânea contínua com insulina

A terapêutica infusora subcutânea contínua com insulina, designada em inglês por *continuous subcutaneous insulin infusions (CSII)* surgiu na década de 70 com o objetivo de conseguir um melhor controlo da glicemia nos doentes com diabetes. (22) As bombas infusoras de insulina são pequenos aparelhos que acompanham o doente diabético durante 24 horas, sendo apenas retirados para a execução de pequenas tarefas diárias, como por exemplo tomar banho. Este método permite a administração de insulina por via subcutânea, com um débito contínuo previamente programado consoante a necessidade basal individual do diabético. Quando o diabético consome alimentos, torna-se necessária a realização concomitante de reforços insulínicos, determinados pelo diabético, segundo orientação médica. Apesar da utilização da bomba infusora exigir ao doente um maior esforço de auto monitorização, a maioria sente um aumento da qualidade de vida.

Inicialmente este método acarreta um avultado investimento inicial devido aos custos da bomba, mas tem demonstrado uma relação custo/eficácia positiva em alguns doentes específicos. Relativamente às melhorias proporcionadas pelo método *CSII*, a diferença na HbA1c foi estatisticamente significativa. No que toca às hipoglicemias, o método *CSII* apenas demonstra menor ocorrências de hipoglicemias severas. No que concerne à qualidade de vida, os resultados dos estudos sugerem que o método *CSII* é preferido em detrimento das injeções múltiplas diárias. (23)

Anualmente, o Sistema Nacional de Saúde (SNS) disponibiliza cerca de uma centena de bombas de perfusão subcutânea de insulina por ano, como método de terapêutica intensiva nas pessoas com DMI, sem encargos para o utente. A DGS estabeleceu, em circular própria que, para que um doente fosse elegível para tratamento através de perfusão subcutânea contínua de insulina, devia demonstrar «*motivação e prática de auto monitorização da glicémia capilar, bem como competência na sua utilização de forma satisfatória (por parte das pessoas com diabetes tipo I e seus familiares no caso das crianças), uma vez que o ajuste da dose de insulina (basal/bólus) deve ser efectuado, de forma progressiva e auto monitorizada*». Para além disso, os doentes selecionados deverão ainda enquadrar-se num dos seguintes requisitos:

- a) «*Controlo metabólico não aceitável a fazer insulinoterapia intensiva com múltiplas administrações de insulina (pelo menos 4 injeções/dia) incluindo insulina glargina ou outra com idêntico perfil farmacocinético, definido como:*
  - i. *HbA1c > 7 % apesar de terapia intensiva;*

- ii. Fenómeno de Dawn com níveis de glicemia >140-160 mg/dL (8-9 mmol/L);
- iii. Acentuada variabilidade diária nos níveis de glicemia. 2.

b) História de hipoglicemia sem pródromos (hypoglycemic unawareness) ou hipoglicemias severas frequentes.

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

d) Gravidez (ou planeamento da gravidez).

e) Necessidade de pequenas doses de insulina.»

O facto do método CSII apresentar custos diretos iniciais avultados, devido ao elevado custo de aquisição da bomba infusora e dos consumíveis necessários, contribui para a rigidez dos requisitos que o diabético tem que cumprir para receber uma bomba de infusão contínua de insulina. (24)

#### ▪ Insulina de inalação oral

A insulina de inalação oral surge como uma tentativa de desenvolver formas de administração de insulina de forma não invasiva. (13) Outras vias de administração, como a oral e a nasal, foram tentadas mas sem sucesso. (25)

Em 2006 foi aprovada, pela U.S Food and Drug Administration (FDA), a primeira insulina de administração por inalação oral: a Exubera, concebida e comercializada pela Pfizer. Esta insulina destinava-se, no caso dos doentes com DMI, a ser utilizada em combinação com uma insulina de longa duração de ação. (26).

Para além da facilidade de administração, Exubera demonstrou causar menos episódios de hipoglicemia sintomática do que a insulina humana regular injetada por via subcutânea.

O principal efeito secundário demonstrado foi o aumento dos anticorpos anti insulínicos após a administração, mas esses valores não foram considerados clinicamente relevantes. Durante os ensaios clínicos, foram reportados outros efeitos secundários a nível do aparelho respiratório: xerostomia, dor de garganta e diminuição da capacidade respiratória. Devido à sua forma de administração, Exubera dependia da condição da função pulmonar para que ocorresse uma boa absorção do fármaco. Posto isto, esta insulina era

## Controlo e diagnóstico da diabetes tipo I nas crianças e adolescentes

contra-indicada em pessoas com patologias pulmonares graves, asmáticos e fumadores, uma vez que alterações a nível da função pulmonar poderiam afetar a absorção da insulina e conduzir a situações de hipoglicemia ou hiperglicemia. (13, 26) Apesar da inovação que a Exubera trouxe à tecnologia farmacêutica e da melhoria da qualidade de vida aos diabéticos, os efeitos adversos e o seu custo sobrepuseram-se às vantagens, levando a Pfizer a retirar o medicamento do mercado pouco tempo depois da sua introdução. (25)

Contudo, não obstante o fracasso da Exubera, a indústria farmacêutica continuou a investir no desenvolvimento de novas formas de administração de insulina. Afrezza, desenvolvida pela americana Mannkind Corporation, foi aprovada pela FDA em 2014, constituindo a segunda geração de insulina de inalação oral. Trata-se de uma insulina de ação ultrarrápida para ser administrada antes das refeições por forma a controlar os níveis de glicemia pós-prandial, tanto na DMI e como na DM2. Em relação à Exubera, a sua administração encontra-se facilitada, por duas razões: a) o dispositivo de administração é mais pequeno e mais simples de usar e b) as doses são expressas em unidades de insulina, tal como na insulina injetável. No que diz respeito às contraindicações a Afrezza apresenta as mesmas que a Exubera.

Apesar das vantagens notórias que apresenta, Afrezza® foi apenas aprovada para utilização em adultos; para que seja aprovado o seu uso em crianças, a FDA exige mais estudos para demonstrar a eficácia e a segurança da sua utilização nesta faixa etária. (25) Para além disso, ainda não se encontra comercializada na Europa.

### 3.2 Novas Perspetivas Terapêuticas

Apesar das melhorias que se tem verificado nas formulações das insulinas e na sua forma de administração, para muitos doentes o controlo da glicose continua em valores subterapêuticos. Até aos dias de hoje a administração de insulina exógena é a única opção terapêutica autorizada para a DMI. Contudo, a hipótese da utilização dos fármacos aprovados para a DM2 como adjuvantes no tratamento da DMI tem vindo a ser testada nos últimos anos. Uma vez que o mecanismo de ação dos fármacos em causa não depende da secreção da insulina, motivo pelo qual se considerou que pudessem também ser efetivos na DMI. Todas as classes testadas têm demonstrado eficácia na diminuição dos níveis de glicemia em diabéticos do tipo I, assim como na diminuição da hiperglicemia pós-prandial. Este efeito tem sido mais prevalente com agonistas do peptídeo *glucagon-like* I e inibidores

do co-transportador de sódio-glicose 2. Dado que estes fármacos reduzem o valor da glicemia, um dos maiores benefícios da sua utilização concomitante com a administração de insulina será a diminuição do número de administrações de insulina necessárias. Os estudos mostram que os benefícios no controlo da glicémia e consequentemente a aproximação do valor da HbA1c aos valores de referência, sem o risco aumentado de hipoglicémia, tornam estas classes de fármacos como potenciais opções do tratamento da DMI. (27)

#### 4. O papel do farmacêutico

Portugal assumiu o compromisso de desenvolver programas de prevenção e controlo da diabetes com a assinatura da Declaração de St. Vincent, em 1989. Esta declaração, que assumiu contornos internacionais, tornou-se a garantia do reconhecimento da diabetes *mellitus* como um problema de saúde pública.

Apesar de já existirem estratégias definidas para a patologia em causa, ao assinar a Declaração de St. Vincent, Portugal comprometeu-se formalmente a:

- a) «Desenvolver e implementar estratégias e planos de ação para prevenção da diabetes e principais complicações associadas»;
- b) «Envolver, educar e co-responsabilizar o doente no seu tratamento, numa abordagem que ficou conhecida por “*Therapeutic partnership*”». (28)

A DMI é uma doença crónica que implica uma grande *compliance* por parte do doente, por forma conseguir um bom controlo da glicemia e desse modo evitar as complicações decorrentes tanto das situações de hipoglicemia como de hiperglicemia, A co-responsabilização do doente é um fator crucial no sucesso do controlo da DM, pois dele depende o cumprimento do regime terapêutico.

A insulina é um dos medicamentos considerados como *imprescindíveis em termos de sustentação de vida*, pelo Despacho n.º 19650-A/2005. (26) O enquadramento da insulina neste grupo garante a comparticipação total do preço deste medicamento por parte do Estado, comparticipação essa estipulada no decreto-lei n.º 129/2005, de 11 de agosto. (30) O facto da insulina ser um medicamento sem custos para os doentes com DMI contribui para a necessidade da responsabilização do doente no cumprimento das orientações de tratamento para ele definidas pelo médico.

No que toca aos produtos para vigilância da diabetes, a portaria n.º 35/2016, de 1 de Março, estipula a comparticipação de 85 % do Preço de Venda ao Público (PVP) estabelecido para as tiras-teste e 100 % do PVP das agulhas, seringas e lancetas, mediante a apresentação por parte do doente de prescrição médica destes dispositivos. (31)

Com o recente programa lançado pela Ordem dos Farmacêuticos intitulado «*Somos todos responsáveis*», sobre a temática do uso responsável do medicamento, o farmacêutico tem um papel ativo também na educação da correta utilização da insulina. Por mais que se trate de uma doença crónica e o diabético receber informação através de diferentes canais, nunca será demais o reforço de conselhos, como por exemplo, as condições da conservação da insulina em casa, a necessidade do controlo diário da glicemia ou mesmo a rotatividade

do local de injeção da insulina. Quanto melhor for o cumprimento das orientações do tratamento, menor a probabilidade de o doente desenvolver situações de hiperinsulinemia, hipoglicemia ou hiperglicemia e conseqüentemente menor é o risco de necessidade de hospitalização.

Quando a DMI é diagnosticada em idade precoce, a educação da criança no sentido da capacitação para gestão da diabetes é essencial por dois motivos: a) ganhar autonomia e b) tornar-se um adulto consciente da sua patologia e das responsabilidades que isso acarreta para o resto da vida. Neste aspeto o farmacêutico pode desempenhar um papel importante junto dos pais/cuidadores.

Para além das intervenções já mencionadas, o farmacêutico é muitas vezes o primeiro ponto de contato entre o utente e o sistema de saúde (32) De facto o farmacêutico comunitário é por vezes o profissional de saúde com quem o doente contacta mais frequentemente. Posto isto, julgo que seria benéfico tanto para o doente como para o próprio Sistema Nacional de Saúde (SNS) uma maior intervenção das farmácias comunitárias para a realização de um acompanhamento mais personalizado do diabético tipo I, de modo a incrementar a sua adesão à terapêutica e a identificar e notificar possíveis complicações decorrentes da doença.

## 5. Conclusão

O estudo da patologia da DMI e dos processos moleculares subjacentes poderá permitir a descoberta de novos alvos terapêuticos, o que poderá originar uma melhoria na forma de tratamento. Com o aumento da incidência da DMI a nível global, torna-se cada vez mais necessário a definição de melhores métodos de diagnóstico e de regimes terapêuticos mais eficazes.

As crianças e os adolescentes, apesar da sua anatomofisiologia ser diferente da do adulto. Uma vez que os casos de DMI são na sua grande maioria diagnosticados na infância ou adolescência, o desenvolvimento de novas formas de tratamento deverá ter em conta as características intrínsecas a esta classe etária.

O acesso à saúde é um direito consagrado de todos e, por isso, os diabéticos tipo I têm condições especiais no acesso aos medicamentos utilizados no tratamento desta patologia, uma vez que necessitam deles para o resto da vida; contudo, a preservação da saúde constitui um dever, principalmente quando está em causa doenças crónicas nas quais a adesão do doente à terapêutica é essencial para a qualidade de vida do doente. O farmacêutico, enquanto profissional de saúde mais próximo do doente, pode ter um papel ativo na melhoria da adesão à terapêutica, de modo a promover o uso responsável do medicamento

## Bibliografia

- (1) UNAKALAMBA, C. B.; BELONWU, C.D.; OZOUGWU, J. C; OBIMBA, K. C. – The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. **Journal of Physiology and Pathophysiology**. ISSN 2141-260X. 4: 4 (2013), 46–57. doi: 10.5897/JPAP2013.0001
- (2) DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE – Norma n.º 002/2011, **Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus**. Lisboa: DGS, 2011.
- (3) SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA – **Definição, diagnóstico e classificação da Diabetes Mellitus**. [S.l]: [s.n.], [Acedido em 28 de agosto de 2016]. Disponível na internet: <http://www.spd.pt/>.
- (4) ATKINSON, M. A. – The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. ISSN 21571422. 2: 11 (2012), 1-18. doi: 10.1101/cshperspect.a007641.
- (5) RHODES, C. J.; ACCILI, D.; MARKEL, D. S.; EISENBARTH, G. S.; BLUESTONE, J. A.; HEROLD, K. C. ATKINSON, M. A.; PIETROPAOLO, M.; HERBROK, M. HERRATH, M. V.; ARVAN, P. – How Does Type 1 Diabetes Develop? The Notion of Homicide or  $\beta$ -Cell Suicide Revisited. **Diabetes**. ISSN 1939-327X. 0012: 1797 (2011), 1370-1379. doi: 10.2337/db10-1797.
- (6) PAPA, F. R. – Endoplasmic Reticulum Stress , Pancreatic  $\beta$  -Cell, and Diabetes. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. (2012) 1–17. doi: 10.1101/cshperspect.a007666
- (7) MAAHS, D. M.; MAYER-DAVIS, E. J.; LAWRENCE, J. M.; WEST, N. A. – Epidemiology of Type 1 Diabetes. **Endocrinol Metab Clin North Am**. ISSN 1558-4410. 39: 3 (2010), 481–497. doi: 10.1016/j.ecl.2010.05.011.
- (8) GREEN, A.; PATTERSON, C. C.; EURODIAB STUDY GROUP; Gyurus, E.; DAHLQUIST, G. G.; SOLTÉSZ, G. – Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. **The Lancet**. ISSN 01406736. 373:9680 (2009), 2027–2033. doi:

- (9) DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE – Norma n.º 02/PNPCD - **Registo Nacional de Diabetes Tipo 1 e Tipo 2, infanto-juvenil: DOCE (Diabetes: Registo de Crianças e Jovens)**. Lisboa: DGS, 2010.
- (10) SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA – **Diabetes: Factos e Números- o ano de 2014 - Relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes**. 7.<sup>a</sup> edição. Lisboa: Letra Solúvel, 2015. [Acedido em 2 de junho de 2016]. Disponível na internet: <https://www.dgs.pt/>
- (11) CHANNANATH, A. M.; ALANEZI, A.; SHALTOUT, A. A.; ALABDULRAZZAQ, D.; OMAR, D.; ALBASIRY, E.; MANDANI, F.; ALKANDARI, H.; d’MELLO, L.; ALKHAWARI, M.; ABDULRASOUL, M.; ALMAHDI, M.; ZANATY, N.; THANARAJ, T. A. – Ketoacidosis at first presentation of type I diabetes mellitus among children: a study from Kuwait. **Scientific reports**. ISSN 2045-2322. 6: [s.n.] (2016), 27519. doi: 10.1038/srep27519.
- (12) EVANS-MOLINA, C.; SIMS, E. K.; SYED, F.; MIRMIRA, R. G. – Biomarkers of  $\beta$ -Cell Stress and Death in Type I Diabetes. **Current Diabetes Reports**. ISSN 1534-4827. 16: 10 (2016), 1-9. doi: 10.1007/s11892-016-0783-x.
- (13) SEYHAN, A. A.; MATHEWS, C.; YI, F.; XIE, H.; PASRICA, M.; PTALEY, R. E. LOPEZ, Y. O. N. – Pancreas-enriched miRNAs are altered in the circulation of subjects with diabetes: a pilot cross-sectional study. **Sci. Rep.** 6: 31479 (2016), 1-15. doi: 10.1038/srep31479.
- (14) ZHANG, J.; JI, L.; GUO, L.; YU, N.; REN, Q.; GUO, X. – A Multicenter Evaluation of the Performance and Usability of a Novel Glucose Monitoring System in Chinese Adults With Diabetes. **Journal of diabetes science and technology**. ISSN 1932-2968. [S.v.]: 11 (2016). doi: 10.1177/1932296816662884.
- (15) BODE, B. W.; KLAFF, L. J.; CHRISTISANSEN, M. P.; ALVA, S.; BAILEY, T. – The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. **Diabetes Technology & Therapeutics**. . ISSN 1520-9156. 17:11 (2015) 150714062940004. doi: 10.1089/dia.2014.0378.

- (16) DOVER, A. R.; GIBB, F. W.; ZAMMITT, N. N.; STIMSON, R. H. – Flash Glucose Monitoring Improves Outcomes in a Type I Diabetes Clinic. **Journal of Diabetes Science and Technology** . ISSN 1932-2968. (2016), 1–2. doi: 10.1177/1932296816661560.
- (17) FONSECA, F.; PICHEL, F.; ALBURQUERQUE, M. J. A.; BAPTISTA, N.; TÚBAL, V. – **Manual de contagem de Hidratos de Carbono na Diabetes Mellitus – para profissionais de saúde**. 1.<sup>a</sup> edição. Porto: Associação Portuguesa dos Nutricionistas, 2015. ISBN: 978-989-8631-25-1
- (18) CROTTY, STEPHEN; REYNOLDS, SALLY L. – The New Insulins. **Pediatric emergency care**. ISSN 07495161. 23: 12 (2007) 903–908. doi: 10.1097/pec.0b013e3181612ba.
- (19) THE NOBEL FOUNDATION – **The Nobel prize in Physiology or Medicine 1923**. Nobelprize.org: Nobel Media A B, 2014. [Acedido em 30 de agosto de 2016]. Disponível na internet: <https://www.nobelprize.org/>.
- (20) LOPES, D. S. A; PESSOA, M. H. N.; BARBOSA, M. S.; SANTOS; R. S. – A produção de insulina artificial através da tecnologia do DNA recombinante para o tratamento de diabetes mellitus. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**. ISSN 15170276. 10: 1 (2012), 234–245. doi: 10.5892/248.
- (21) COMISSÃO NACIONAL DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA – **Medicamentos para o tratamento da Diabetes Mellitus**. Formulário Nacional de Medicamentos. Lisboa: Infarmed, 2015. [Acedido em 30 de maio de 2016]. Disponível na internet: <http://www.infarmed.pt/>.
- (22) BERGHOLD, A.; SIEBWNHOFER, A.; HORVATH, K.; JEITHER, K.; NEESSER, K.; GRATZER, T.W.; PIEBER, T. R. – Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**. . ISSN 0012186X. 51: 6 (2008), 941–951. doi: 10.1007/s00125-008-0974-3.
- (23) EGBERTS, M.; MISSO, M. L.; O’ CONNOR. D.; PAGE, M.; PAGE, M.; SHAW, J.-

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type I diabetes mellitus. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**. . ISSN 1469-493X. [S.v.]:1 (2010), 6–11. doi: 10.1002/14651858.cd005103.pub2.

- (24) DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE – Circular normativa n.º 17/DSCS/DGIC – **Gestão integrada da diabetes: Elegibilidade dos doentes para tratamento através da perfusão subcutânea contínua de insulina**. Lisboa: DGS, 2008.
- (25) LEDET, G.; GRAVES, R. A.; BOSTANIAN, L. A.; MANDAL, T. K. – A second-generation inhaled insulin for diabetes mellitus. **Am J Health Syst Pharm**. . ISSN 1535-2900. 72: 14 (2015), 1181–1187. doi: 10.2146/ajhp140540
- (26) OLECK, J.; KASSAM, S.; GOLDMAN, J D. – Commentary: Why Was Inhaled Insulin a Failure in the Market? **Diabetes Spectrum**. ISSN 1040-9165. 29: 3 (2016), 180–184. doi: 10.2337/diaspect.29.3.180.
- (27) MUNIR, K. M.; DAVIS, S. N. – The treatment of type I diabetes mellitus with agents approved for type 2 diabetes mellitus. **Expert opinion on pharmacotherapy**. ISSN 1744-7666. 16:15 (2015), 2331-2341. doi: 10.1517/14656566.2015.1084502.
- (28) SOUSA, A. J. – Direitos sociais dos cidadãos com diabetes. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE DIABETOLOGIA, 9, Vilamoura. 9.º Congresso Português de Diabetes. [S.l]: [s.n], 2010.
- (29) Despacho n.º 19650 – A/2005 – Medicamentos considerados imprescindíveis em termos de sustentação de vida. **Diário da República**, n.º 174/2005, Série 2, 1.º suplemento, 9 de setembro de 2005.
- (30) Decreto-lei n.º 129/2005, de 11 de agosto – Estabelece o regime de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos. **Diário da República**, n.º 154/2005, Série I A, 11 de agosto de 2005.
- (31) Portaria n.º 35/2016, de 1 de março – Estabelece o regime de preços e comparticipações a que ficam sujeitos os reagentes (tiras-teste) para determinação da

glicemia, cetonemia e cetonúria e as agulhas, seringas e lancetas destinadas a pessoas com diabetes. **Diário da República**, n.º 42/2016, série I, I de março de 2016.

- (32) **EXIGO – Valor Social e económico das intervenções em Saúde pública dos farmacêuticos nas farmácias em Portugal.** In: Congresso Nacional da Ordem dos Farmacêuticos, Lisboa. Mais Saúde: O Nosso Compromisso de Sempre. Lisboa: EXIGO, 2015.