



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SÉRGIO MANUEL MENDES AZEVEDO

***Impacto do uso prolongado da terapêutica subcutânea
contínua com insulina no controlo da diabetes mellitus tipo 1:
vinte anos de experiência***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. JOANA CARINA DE PINHO MARQUES SARAIVA

FRANCISCO JOSÉ SANTIAGO FERNANDES AMADO CAMELO

MARÇO/2018

***Impacto do uso prolongado da terapêutica subcutânea contínua
com insulina no controlo da diabetes mellitus tipo 1: vinte anos de
experiência***

SÉRGIO MANUEL MENDES AZEVEDO

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

sergiommazevedo@hotmail.com

ÍNDICE

| | |
|-----------------------------|----|
| Índice de Tabelas e Figuras | 3 |
| Lista de Abreviaturas | 4 |
| Resumo | 5 |
| Abstract | 7 |
| Introdução | 9 |
| Materiais e Métodos | 13 |
| Resultados | 14 |
| Discussão | 18 |
| Conclusão | 21 |
| Agradecimentos | 22 |
| Referências Bibliográficas | 23 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Elegibilidade dos doentes para tratamento com PSCI | 11 |
| Tabela 2. Caracterização da amostra | 14 |
| Tabela 3. HbA1c média dos indivíduos que completaram quinze anos de PSCI | 15 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Sistema de perfusão subcutânea contínua de insulina | 10 |
| Figura 2. Evolução do valor de HbA1c (média) | 15 |
| Figura 3. Evolução da HbA1c do caso com vinte anos de PSCI | 15 |
| Figura 4. Evolução do peso (média) | 16 |
| Figura 5. Evolução do IMC (média) | 16 |
| Figura 6. Evolução da DDTI (média) | 17 |

LISTA DE ABREVIATURAS

BII – Bomba infusora de insulina

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DDTI – Dose diária total de insulina

DM – Diabetes *mellitus*

DM1 – Diabetes *mellitus* tipo 1

HbA1c – Hemoglobina glicada A1c

IMC – Índice de massa corporal

MAD – Múltiplas administrações diárias

MCG – Monitorização contínua da glicose

PSCI – Perfusão subcutânea contínua de insulina

RESUMO

Introdução: O uso da terapêutica com perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI) na diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é cada vez mais frequente devido aos seus efeitos benéficos no controlo glicémico.

Objetivo: Avaliar o impacto da PSCI no controlo glicémico, peso, índice de massa corporal (IMC), dose diária total de insulina (DDTI) e complicações desta modalidade terapêutica durante vinte anos de seguimento.

Métodos: Este estudo retrospectivo inclui doentes com DM1 que iniciaram terapêutica com PSCI até 2005, seguidos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Foi avaliado a hemoglobina glicada A1c (HbA1c), peso, IMC, DDTI e frequência de complicações associadas à PSCI imediatamente antes e 6 meses, 1 ano, 5, 10, 15 e 20 anos após PSCI a partir dos registos médicos das consultas de seguimento no CHUC.

Resultados: Obtiveram-se dados de 26 doentes (7 homens; 19 mulheres) com duração de doença até início da PSCI de $17,73\pm 7,92$ anos, idade de início de PSCI de $31,92\pm 8,75$ anos e seguimento durante $13,12\pm 2,07$ anos. Os principais motivos para colocação de bomba foram: inadequado controlo metabólico em 80,8%, história de hipoglicemias assintomáticas ou severas em 15,4%, e gravidez/planeamento de gravidez em 3,8% dos casos. A HbA1c média prévia foi $9,5\pm 2,3\%$ tendo diminuído aos 6 meses para o valor mínimo de $7,3\pm 1,1\%$ ($p=0,0003$). Verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa da HbA1C apenas nos primeiros 10 anos de seguimento.

Não se verificou nenhuma diferença estatisticamente significativa na variação do peso ao longo de todo o seguimento. No IMC obteve-se uma diferença estatisticamente significativa aos 5 anos de seguimento comparativamente com o IMC prévio à PSCI ($p=0,009$).

As necessidades diárias de insulina reduziram-se de $60,6\pm 16,7$ U/dia para $44,9\pm 10,6$ U/dia ($p=0,005$) nos primeiros 6 meses e não se encontrou diferenças estatísticas no restante seguimento.

Verificaram-se 4 hipoglicemias severas (incidência 0,015/doente/ano), 6 cetoacidoses diabéticas (0,022/doente/ano) e nenhuma infecção no local de inserção do cateter.

Discussão e Conclusão: Este estudo demonstrou a eficácia da PSCI que está associada a uma diminuição significativa da HbA1c sustentada durante 10 anos e a uma redução da DDTI, significativa nos primeiros 6 meses. A taxa de complicações agudas foi baixa e semelhante à da literatura existente.

Palavras-chave: Sistemas de infusão de insulina; Diabetes *mellitus* tipo 1; Hemoglobina Glicada A1c; Múltiplas administrações diárias.

ABSTRACT

Introduction: The use of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in type 1 diabetes *mellitus* (T1DM) has increased due to its benefits on glycemic control.

Aim: To assess the impact of CSII on glycemic control, weight, body mass index (BMI), total daily dose of insulin (TDDI) and complications associated with this therapy, during 20-year follow-up.

Methods: This retrospective study included patients with T1DM who started CSII therapy up until 2005, followed at Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Glycated hemoglobin A1c (HbA1c), weight, BMI, DDTI and acute complications associated with CSII were evaluated immediately prior to initiation of CSII and 6 months, 1 year, 5, 10, 15 and 20 years after CSII.

Results: This study included twenty-six patients (7 males, 19 females) with mean disease duration up to the start of CSII of 17.73 ± 7.92 years, age of onset of CSII of 31.92 ± 8.75 years and follow-up during 13.12 ± 2.07 years. The main reasons for starting pump therapy were: inadequate metabolic control in 80.8%, history of asymptomatic or severe hypoglycemia in 15.4%, and pregnancy/pregnancy planning in 3.8% of the cases. The mean HbA1c was $9.5 \pm 2.3\%$ and, at 6 months, decreased for the minimum value of $7.3 \pm 1.1\%$ ($p=0.0003$). There was a statistically significant decrease in HbA1c only in the first 10 years of follow-up.

There was no statistically significant difference in weight variation over all follow-up. Relative to BMI, a statistically significant difference was observed at the 5-year follow-up compared to the BMI prior to the CSII ($p=0.009$).

Daily insulin requirements were reduced from $60.6 \pm 16.7 \text{U/day}$ to $44.9 \pm 10.6 \text{U/day}$ ($p=0.005$) at 6 months and no statistical differences were found in the remaining follow-up.

There were 4 severe hypoglycemia (incidence 0.015/patient/year), 6 diabetic ketoacidosis (0.022/patient/year) and no infection at the site of catheter insertion.

Discussion and Conclusion: This study shows that CSII therapy improved glycemic control, especially during the first 10 years of follow-up and allowed a significant decrease in DDTI in the first 6 months. The rate of acute complications were low and similar to that of the existing literature.

Key words: Insulin infusion systems; Type 1 diabetes; Glycated hemoglobin A; Multiple daily injections.

INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) é um conjunto de distúrbios no metabolismo caracterizado por hiperglicemia resultante de um déficit de secreção de insulina, resistência à ação da insulina ou ambos.¹

Como consequência da hiperglicemia crónica poderão surgir complicações microvasculares e macrovasculares. Estudos mostram que um tratamento intensivo, de forma a manter níveis glicémicos próximos da normalidade, reduz o risco de complicações a longo prazo.^{2,3} De forma a obter um controlo glicémico rigoroso, é necessário recorrer a uma terapêutica de substituição que mimetize o perfil de produção de insulina de um indivíduo não-diabético. A insulinoterapia com múltiplas administrações diárias (MAD) e a terapêutica de perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI) constituem duas opções eficazes.⁴

A terapêutica através de PSCI, também conhecida como bomba infusora de insulina (BII), foi introduzida há quase meio século tendo evoluído desde então. As primeiras bombas infusoras de insulina eram máquinas volumosas utilizadas apenas para fins de investigação. Desde então as capacidades tecnológicas destes sistemas evoluíram drasticamente e atualmente o tamanho de uma bomba infusora de insulina não ultrapassa o de um telemóvel ou cartão de crédito.⁵ O sistema de infusão é constituído por uma bomba eletromecânica portátil que contém um reservatório de insulina preenchido com análogo de insulina de ação rápida. A insulina é difundida através de um cateter chegando ao tecido celular subcutâneo por uma cânula aí implantada (Figura 1). Este sistema permite a perfusão subcutânea de insulina com uma taxa basal contínua pré-definida nas 24h e bólus ativados pelo doente às refeições.⁶

A monitorização contínua de glicose (MCG) surgiu pouco tempo depois da BII. Este dispositivo permite medir a glicose intersticial de forma contínua. Foi há cerca de uma década

que a PSCI e a MCG foram unidos num só dispositivo. Os equipamentos mais recentes, chamados de *Sensor-Augmented Pump Therapy*, são capazes de integrar a informação dos níveis de glicose intersticial proveniente do sensor e da taxa de infusão de insulina num algoritmo computacional. Caso seja detetada hipoglicémia, ou mesmo antes que ocorra, o sistema suspende a infusão de insulina de forma automática.⁷

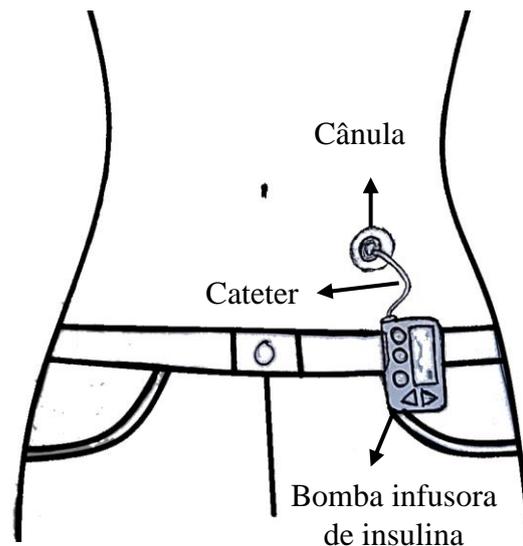


Figura 1. Sistema de perfusão subcutânea contínua de insulina

Na última década a investigação centrou-se no desenvolvimento do pâncreas artificial, também conhecido como biónico ou de circuito-fechado, o qual incorpora um programa computacional capaz de aumentar ou diminuir o aporte de insulina basal segundo os valores da glicémia provenientes da MCG de forma autónoma.⁷ Pretende-se assim evoluir para um sistema de infusão puramente automatizado sem que seja necessária a intervenção do doente.

A Direção Geral de Saúde⁸ definiu que um diabético, para se tornar elegível para tratamento através de PSCI, deverá possuir motivação e prática de automonitorização da glicémia capilar, competência na sua utilização de forma satisfatória e possuir requisitos específicos (Tabela 1).

A maioria dos estudos existentes são comparações diretas da MAD com a PSCI. Na revisão de Pozzilli *et al.*⁹ de 2015, que reúne o resultado de múltiplas meta-análises e revisões sistemáticas, foi relatado uma superioridade da PSCI na redução da hemoglobina glicada A1c (HbA1c) tanto em adultos (com redução da HbA1c de 0,29%) como em crianças (redução de 0,22% da HbA1c) com diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1). Além disso, a melhoria no controlo glicémico após introdução da PSCI, que é mais marcado em indivíduos com pior controlo

glicémico prévio, está associado a menores doses diárias de insulina comparativamente com a MAD. Atualmente é largamente recomendado o uso da PSCI em doentes com DM1 selecionados.

Tabela 1. Elegibilidade dos doentes para tratamento com PSCI

» Pelo menos um dos seguintes requisitos:

1. Controlo metabólico não aceitável a fazer insulino-terapia intensiva com múltiplas administrações de insulina (pelo menos 4 injeções/dia) incluindo insulina glargina ou outra com idêntico perfil farmacocinético, definido como:
 - a. HbA1c >7%;
 - b. Fenómeno de *Dawn* com níveis de glicémia >140-160 mg/dL;
 - c. Acentuada variabilidade diária nos níveis de glicémia.
2. História de hipoglicémia sem pródromos ou hipoglicémias severas frequentes
3. Necessidade de flexibilidade no estilo de vida
4. Gravidez (ou planeamento da gravidez)
5. Necessidade de pequenas doses de insulina

Adaptado de: Direção Geral de Saúde. Circular normativa nº17/DSCS/DGDID. 2008

São poucos os estudos que avaliam a eficácia da terapêutica com PSCI no controlo glicémico a longo-prazo. Alguns estudos demonstram uma redução significativa da HbA1c até 10 anos após início da terapêutica com PSCI.¹⁰⁻¹³ Estudos portugueses, com uma duração máxima de 5 anos, revelam uma melhoria do controlo glicémico, especialmente nos primeiros 6 meses de terapêutica. Após os 6 meses, o comportamento da HbA1c é variável, com estudos a reportar uma redução significativa durante todo o seguimento^{4,14,15} e outros em que esta redução significativa a longo-prazo não se verifica.^{16,17}

Relativamente às complicações agudas associadas à terapêutica com PSCI, o estudo DCCT mostrou um risco aumentado de hipoglicémia como consequência do tratamento da DM1 com insulino-terapia intensiva.² Alguns estudos mais recentes mostram uma menor

frequência de hipoglicemia severa em doentes que passaram de terapêutica com MAD para PSCI.^{14,18,19} Em termos de cetoacidose diabética, os primeiros estudos reportaram um aumento da sua frequência com a utilização de PSCI.⁵ Isto seria devido ao funcionamento errático da bomba infusora de insulina e inadequada educação tanto do doente como do médico.⁵ Estudos mais recentes, que comparam as MAD com a PSCI, mostram que a frequência desta complicação na PSCI é semelhante ou inferior comparativamente às MAD.⁶

Com este estudo pretende-se avaliar o impacto da utilização da PSCI, por um período máximo de 20 anos de seguimento, no controlo glicémico, peso, dose diária total de insulina (DDTI) e frequência de complicações relacionados com este tipo de tratamento nomeadamente hipoglicemia severa, cetoacidose diabética e infeções recorrentes do local de inserção do cateter.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo e observacional que pretende avaliar a evolução do controlo glicémico, peso, IMC e DDTI após início da terapêutica com PSCI.

Foram incluídos todos os indivíduos com DM1 que iniciaram terapêutica com PSCI até dezembro de 2005 no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). Foram excluídos os casos que não cumpriam pelo menos 10 anos de seguimento em consulta externa no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do CHUC bem como todos os indivíduos que tenham iniciado terapêutica com PSCI antes dos 18 anos de idade.

Foi avaliado a HbA1c, peso, IMC e DDTI imediatamente antes do início da terapêutica com PSCI e 6 meses, 1 ano, 5, 10, 15 e 20 anos após PSCI a partir dos registos médicos das consultas de acompanhamento no CHUC.

Relativamente à frequência de complicações agudas foi avaliado a ocorrência de cetoacidose diabética, hipoglicémia severa e infeção do local de inserção do cateter após início da terapêutica. Para tal, foi considerado cetoacidose diabética todas as situações em que o doente se apresentava com glicémia superior a 250mg/dL e associadamente bicarbonato sérico <15mEq/L ou pH <7,3 e cetonemia ou cetonúria necessitando de cuidados de saúde urgentes. Hipoglicémia severa foi considerada sempre que existiu um episódio com necessidade de assistência por outra pessoa e de preferência acompanhado por uma glicémia confirmada <50mg/dL.

A análise estatística foi realizada recorrendo ao *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 22. Para comparação das variáveis emparelhadas foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon. Foi aplicada a correção de Bonferroni de forma a diminuir o erro associado a múltiplas comparações, considerando-se assim que um teste é estatisticamente significativo se $p < 0,01$. Os resultados são apresentados como média \pm desvio-padrão (DP) para variáveis contínuas e como percentagem para variáveis categóricas.

RESULTADOS

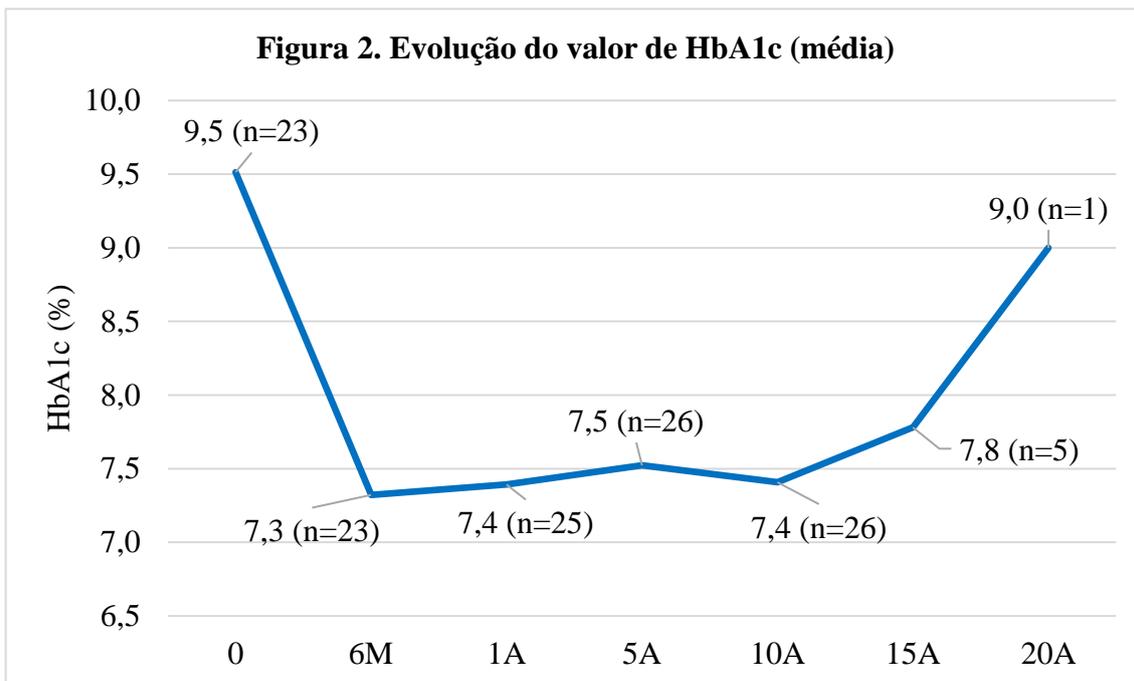
A amostra incluiu 26 indivíduos com idades compreendidas entre os 31 e os 62 anos, 7 (26,9%) do sexo masculino e 19 (73,1%) do sexo feminino, cujas características clínicas estão presentes na tabela 2.

| | M±DP | Mín. | Máx. |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Idade (anos) | 45,3±8,8 | 31,0 | 62,0 |
| Idade de diagnóstico (anos) | 14,2±9,6 | 1,0 | 37,0 |
| Duração da diabetes até colocação de PSCI (anos) | 17,7±7,9 | 4,0 | 33,0 |
| Idade de colocação de PSCI (anos) | 31,9±8,8 | 18,0 | 50,0 |
| Duração da terapêutica com PSCI (anos) | 13,1±2,1 | 12,0 | 21,0 |

Notas: M±DP = média±desvio-padrão; Mín. = mínimo; Máx. = máximo.

As principais indicações para início da terapêutica com PSCI foram controlo metabólico não aceitável em 80,8%, história de hipoglicemia sem pródromos ou hipoglicemias severas frequentes em 15,4% e gravidez (ou planeamento da gravidez) em 3,8% dos casos. Vinte e um doentes (80,8%) iniciaram PSCI há pelo menos 10 anos, 4 (15,4%) há pelo menos 15 anos e 1 doente (3,8%) iniciou PSCI há mais de 20 anos.

A HbA1c média prévia à colocação da PSCI era de 9,5±2,3%. Este valor diminuiu para 7,3±1,1% (p=0,0003) após 6 meses de terapêutica com PSCI. Ao fim de 1 ano a média de HbA1c era de 7,4±1,1% (p=0,0002) e aos cinco anos a média de HbA1c foi de 7,5±0,8% (p=0,0006). Esta redução manteve-se estatisticamente significativa até aos 10 anos de seguimento (7,4±0,8%; p=0,0001). A diferença entre a HbA1c pré-PSCI e 15 anos após (7,8±0,7%) não atinge significado estatístico (p=0,2249) (Figura 2).

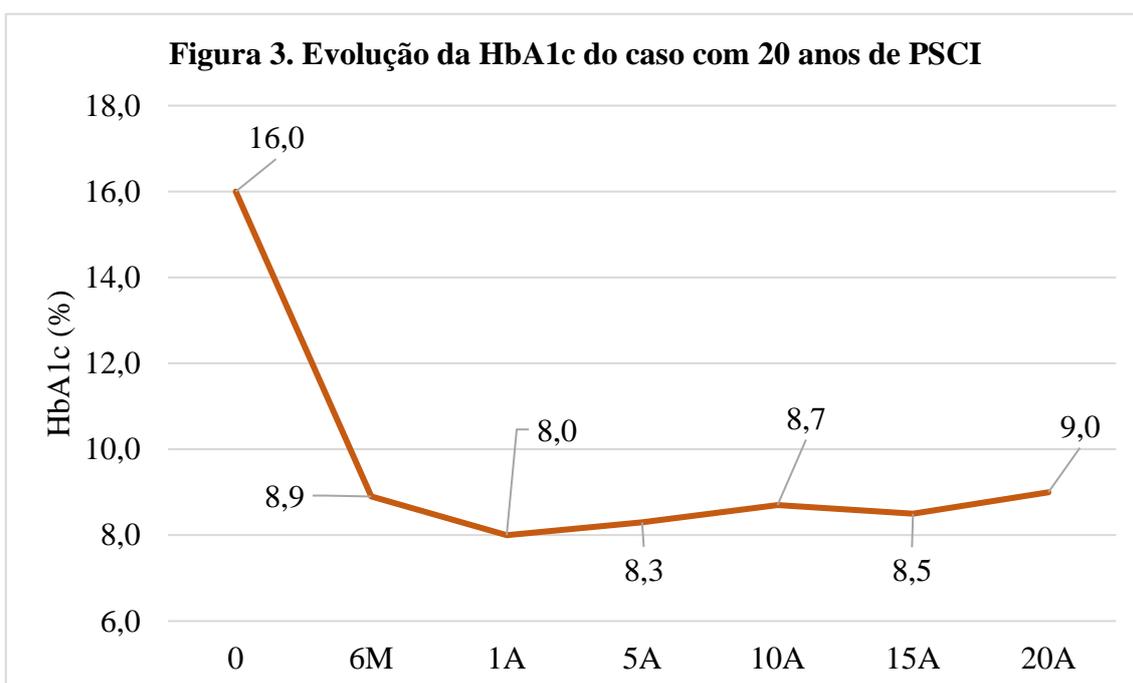


Apesar de não haver uma redução significativa da HbA1c 15 anos após início da terapêutica com PSCI o valor de HbA1c mantém-se inferior ao valor prévio ($8,4 \pm 1,9\%$ vs $7,5 \pm 0,7\%$), tal como ilustra a tabela 3.

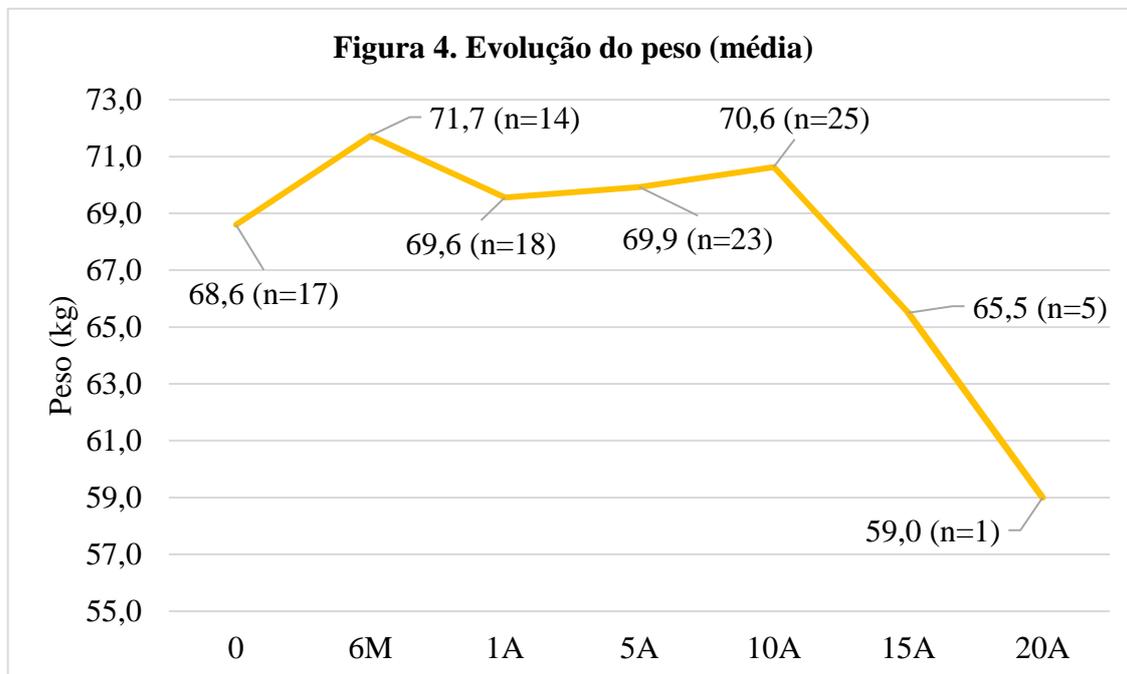
Tabela 3. HbA1c média dos indivíduos que completaram 15 anos de PSCI

| | 0 | 6M | 1A | 5A | 10A | 15A |
|------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| HbA1c (%)[§] | $8,4 \pm 1,9$ | $6,8 \pm 0,9$ | $7,8 \pm 1,3$ | $7,5 \pm 0,6$ | $7,3 \pm 1,0$ | $7,5 \pm 0,7$ |

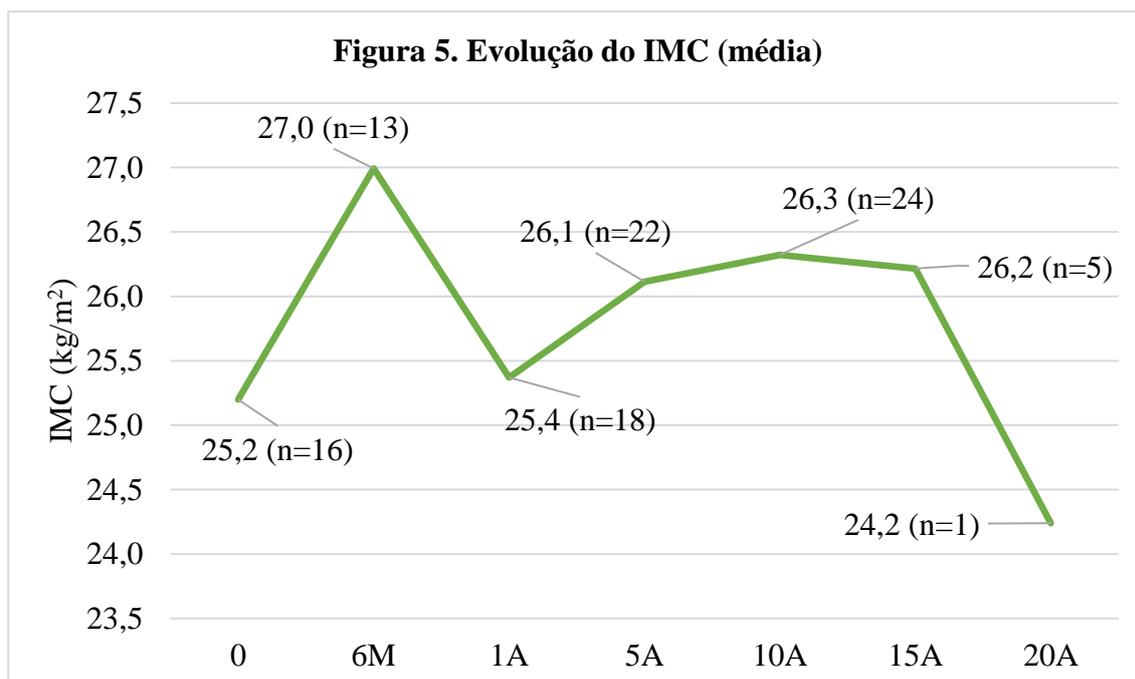
[§]Os valores são apresentados sob a forma de média \pm desvio-padrão.



O primeiro sistema de PSCI a ser aplicado na nossa instituição foi há mais de 20 anos. A HbA1c prévia do doente em questão era de 16,0%, verificando-se uma redução marcada da HbA1c após implementação da PSCI com uma HbA1c aos 20 anos de 9,0% (Figura 3).



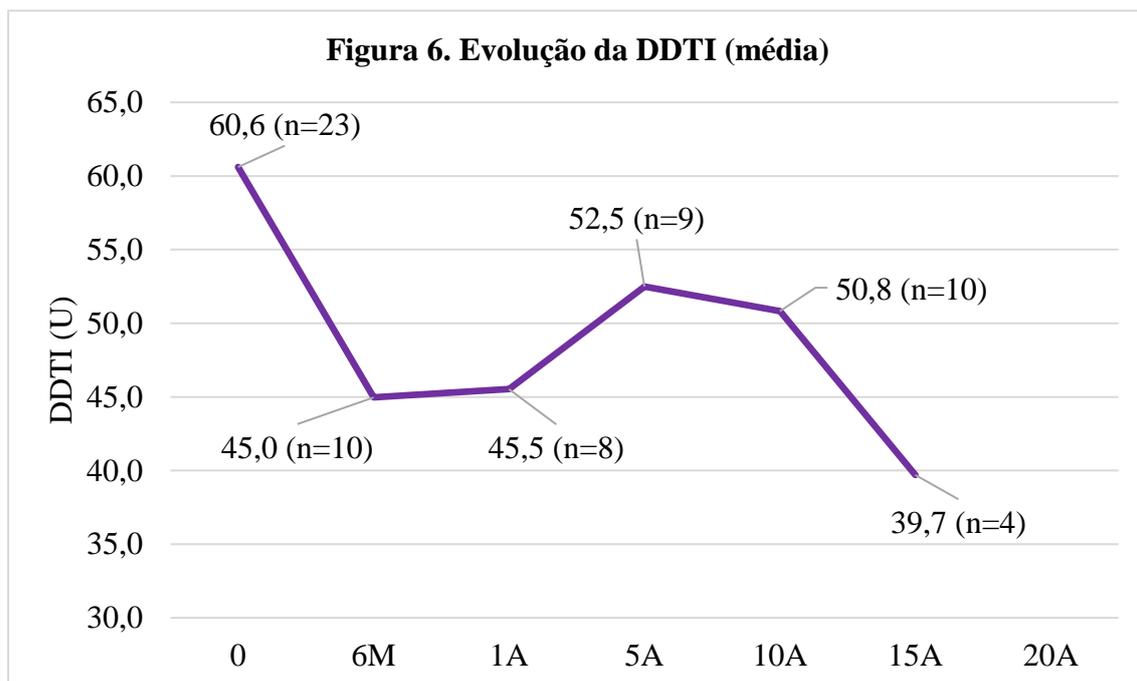
As figuras 4 e 5 representam a evolução do peso e do IMC, respetivamente. Após 6 meses de terapêutica com PSCI a média do peso subiu de $68,6 \pm 11,7$ kg para $71,7 \pm 8,5$ kg seguindo-se uma redução ao fim de um ano para $69,6 \pm 13,5$ kg.



Não se verificou nenhuma diferença estatisticamente significativa na variação do peso ao longo dos 20 anos de seguimento.

A variação do IMC é concordante com a variação obtida no peso. Verifica-se existir uma diferença significativa do IMC aos cinco anos de seguimento comparativamente ao IMC antes da implementação de PSCI ($25,2 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ versus $26,1 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2$; $p=0,009$).

A figura 6 ilustra a evolução da DDTI após instituição da terapêutica com PSCI. A DDTI prévia à terapêutica com PSCI era de $60,6 \pm 16,7 \text{ U}$ tendo diminuído significativamente aos 6 meses para $44,9 \pm 10,6 \text{ U}$ ($p=0,005$). Apesar da DDTI se manter sempre em doses inferiores relativamente à prévia, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas durante o restante seguimento.



No que diz respeito às complicações, no período de 20 anos, verificou-se a existência de 4 episódios de hipoglicémia severa (0,015 episódios/doente/ano) e 6 episódios de cetoacidose diabética (0,022 episódios/doente/ano). Não foi detetada nenhuma situação de infeção recorrente do local de inserção do cateter, com necessidade de antibiótico.

DISCUSSÃO

Tal como demonstram os resultados, o presente estudo obteve uma redução significativa da HbA1c nos primeiros 10 anos de terapêutica com PSCI. A maior redução da HbA1c ocorreu nos primeiros 6 meses de terapêutica (2,2%; $p=0,0003$) que se revela superior à calculada noutros estudos semelhantes a este (cerca de 1,35%).^{4,14} Dos 26 doentes, 80,8% iniciaram terapêutica com PSCI devido a controlo metabólico não aceitável. Está demonstrado que doentes com pior controlo metabólico prévio beneficiam de uma maior redução da HbA1c após introdução de PSCI.¹⁹⁻²¹ Após 6 meses de terapêutica com PSCI verifica-se uma tendência ascendente da HbA1c, que vai de encontro aos resultados de outros estudos.^{4,14,16,17} A perda de empenho e motivação à medida que o fator “novidade” do sistema de infusão se desvanece com o tempo, poderá justificar um agravamento do controlo glicémico a longo-prazo. O método de acompanhamento destes doentes também poderá ter impacto no controlo da glicémia, com um menor número de consultas/ano a relacionar-se com um pior controlo metabólico.

Após 10 anos de seguimento há uma redução significativa do tamanho da amostra ($n=5$ aos 15 anos e $n=1$ aos 20 anos), o que leva a uma perda da significância estatística sendo difícil tirar conclusões nesses períodos de tempo. No grupo de doentes que completaram 15 anos de terapêutica com PSCI, observa-se uma redução da HbA1c de cerca de 1,6% nos primeiros 6 meses. Nos períodos seguintes a HbA1c apresenta uma tendência ascendente, nunca ultrapassando o valor prévio, com a HbA1c após PSCI a variar entre $6,8\pm 0,8\%$ e $7,8\pm 1,3\%$. O doente com maior tempo de acompanhamento na nossa instituição teve uma redução da HbA1c de 16% para 9% ao fim de 20 anos de terapêutica com PSCI (Figura 3). A redução da HbA1c observada nestes dois grupos de doentes é de extrema importância visto que uma pequena redução implica uma diminuição do risco de desenvolvimento de complicações, principalmente microvasculares, associadas à diabetes.^{2,3}

Uma das preocupações da insulinoterapia intensiva é o aumento do peso.²² Neste estudo verificou-se um aumento do peso, especialmente nos primeiros 6 meses de PSCI (68,6±11,7kg versus 71,7±8,5kg) sem atingir significância estatística. Estes resultados contradizem outros estudos que evidenciam uma ligeira diminuição do peso, apesar de não terem obtido igualmente diferenças estatisticamente significativas.^{4,14} Nos períodos seguintes a curva peso é muito variável com períodos de subida e descida, sem qualquer variação significativa. O comportamento do IMC é sobreponível à variação do peso, obtendo-se apenas uma diferença estatisticamente significativa aos 5 anos de seguimento comparativamente com o IMC prévio à PSCI (p=0,009). A falta de dados relativos a estas duas variáveis poderão influenciar negativamente os resultados obtidos pelo que não se pode tirar conclusões relativas à variação peso/IMC.

Relativamente à DDTI, verificou-se uma redução significativa nos primeiros 6 meses de seguimento (60,6±16,7U versus 44,9±10,6U; p=0,005). Nos restantes períodos o mesmo não aconteceu, no entanto importa referir que em nenhum momento a DDTI supera o valor prévio à PSCI. Estes dados são consistentes com outros estudos.^{4,9,14} O perfil de absorção da insulina com a PSCI pode justificar a diminuição das necessidades diárias de insulina visto que este sistema permite uma absorção mais fisiológica e permite um ajuste mais preciso da entrega de insulina basal nas 24h.^{4,14}

Sobre as complicações agudas associadas à terapêutica com PSCI, este estudo confirma a existência de frequência reduzida de cetoacidose e hipoglicémia severa com PSCI, observada também em outros estudos.^{14,18} Karges *et al.*²³ refere que o uso de análogos de insulina de ação rápida com a PSCI permite uma maior flexibilidade terapêutica com menor variabilidade glicémica, levando a menores taxas de complicações agudas e a longo-prazo, incluindo hipoglicémia. A redução do risco de cetoacidose diabética com PSCI foi associado com uma automonitorização da glicémia mais frequente.²³ A maioria dos estudos mostra que,

com educação e prática no uso do sistema de infusão, a frequência de cetoacidose é similar tanto na PSCI como na MAD.¹⁴

As limitações deste estudo prendem-se essencialmente com o facto de se tratar de um estudo retrospectivo. Devido ao longo período de seguimento, a obtenção de dados relativamente ao peso, IMC e DDTI foi limitada, o que levou a uma redução da capacidade de inferência estatística nestas variáveis. Por se tratar de uma tecnologia relativamente recente, são poucos os doentes com DM1 a serem tratados com PSCI há mais de 10 anos. Isto limita a análise estatística, não impedindo no entanto uma análise descritiva do comportamento de doentes reais a beneficiarem desta terapêutica a longo prazo. A rápida evolução tecnológica dos últimos anos também poderá interferir com os resultados obtidos.

Apesar das limitações, este estudo reflete a prática clínica diária de uma população heterogénea com DM1 a usufruir de terapêutica com PSCI.

CONCLUSÃO

A evidência sugere que a terapêutica com PSCI é efetivamente vantajosa no controlo metabólico em doentes com DM1 seleccionados. O futuro da insulinoterapia intensiva poderá passar pelo pâncreas artificial que é considerado como o modelo terapêutico com maior potencial para minimizar a ocorrência de complicações agudas e aumentar a eficácia e segurança do controlo glicémico.⁴

Apesar das limitações do estudo, foi possível confirmar que o efeito benéfico da PSCI pode ser sustentado por longos períodos de tempo, com um baixo risco de complicações agudas associadas.

Esta forma de tratamento poderá, no futuro, ser considerada como tratamento de primeira linha em pessoas com DM1.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dr^a Joana Saraiva, pelo apoio e disponibilidade na elaboração deste trabalho.

Ao prof. Francisco Caramelo pela ajuda na elaboração da análise bioestatística.

À Dr^a Lúcia Fadiga, por todo o apoio e dedicação.

À minha família por me terem incentivado a nunca desistir e por serem a razão de estar onde estou hoje.

Aos meus amigos por estarem sempre presentes nestes últimos 6 anos.

À minha namorada, Maria Cravo, por toda a paciência e carinho dos últimos anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
3. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999;22(1):99-111.
4. Balsa AM, Neves C, Alves M, Pereira M, Carvalho D, Medina JL. Terapêutica de infusão subcutânea contínua de insulina. *Acta Médica Portuguesa*. 2011;24(2):147-56.
5. Didangelos T, Iliadis F. Insulin pump therapy in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011;93, Supplement 1:S109-S13.
6. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(3):593-8.
7. Apablaza P, Soto N, Codner E. [From insulin pump and continuous glucose monitoring to the artificial pancreas]. *Rev Med Chil*. 2017;145(5):630-40.
8. Direcção Geral de Saúde. Circular normativa nº17/DSCS/DGID. Gestão Integrada de Diabetes - Elegibilidade dos doentes para tratamento através de perfusão subcutânea contínua de insulina. 2008.
9. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):21-39.

10. Carlsson BM, Attvall S, Clements M, Gumpeny SR, Pivodic A, Sternemalm L, et al. Insulin pump-long-term effects on glyceemic control: an observational study at 10 diabetes clinics in Sweden. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(4):302-7.
11. Orr CJ, Hopman W, Yen JL, Houlden RL. Long-term efficacy of insulin pump therapy on glyceemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(1):49-54.
12. Marchand L, Kawasaki-Ogita Y, Place J, Fayolle C, Lauton D, Boulet F, et al. Long-Term Effects of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion on Glucose Control and Microvascular Complications in Patients With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(5):924-9.
13. Nixon R, Folwell R, Pickup JC. Variations in the quality and sustainability of long-term glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med.* 2014;31(10):1174-7.
14. Saraiva J, Carrilho F, Barros L, Baptista C, Melo M, Gomes L, et al. Long term follow-up in type 1 diabetes patients using continuous subcutaneous insulin infusion systems. *Infusystems International.* 2013;12(1):6-8.
15. Esteves C, Belo S, Neves MC, Arteiro C, Carvalho D. Glyceemic control and weight outcomes after initiation of continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 2015;10(2):128-32.
16. Santos MJF. Avaliação da qualidade de vida e do controlo glicémico em diabéticos tipo 1 com bomba infusora de insulina. Tese de Mestrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto. 2009.
17. Monteiro AM, Alves M, Pereira ML, Marques O. Experiência do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Braga no Tratamento de Diabéticos Tipo 1 com Bombas

Infusoras de Insulina. In: Hospital de Braga-Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo-Comunicações e Conferências. 2015.

18. Joubert M, Morera J, Vicente A, Rod A, Parienti JJ, Reznik Y. Cross-sectional survey and retrospective analysis of a large cohort of adults with type 1 diabetes with long-term continuous subcutaneous insulin infusion treatment. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(5):1005-10.
19. 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(7):765-74.
20. Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22(3):232-7.
21. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2590-6.
22. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Weight Gain Associated With Intensive Therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 1988;11(7):567-73.
23. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Jama.* 2017;318(14):1358-66.