

# Uso da insulina no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 1

## INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença crônica caracterizada pela destruição parcial ou total das células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans pancreáticas, resultando na incapacidade progressiva de produzir insulina. Esse processo pode levar meses ou anos, mas somente aparece clinicamente após a destruição de pelo menos 80% da massa de ilhotas. Inúmeros fatores genéticos e ambientais contribuem para a ativação imunológica que desencadeia esse processo destrutivo. O indivíduo com determinada genotipagem de antígenos leucocitários humanos (HLA) – HLA-DRw3 e DRw4 – e pelo menos dois anticorpos específicos (autoanticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico [anti-GAD], autoanticorpos anti-insulina (anti-ICA) e autoanticorpos antitirosina fosfatase [anti-IA2]) apresenta fortes evidências de já estar no período pré-clínico da doença, praticamente assintomático e de duração indeterminada.

No período clínico, os sinais e sintomas que antes eram praticamente ausentes ou intermitentes se manifestam de maneira constante, como poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda de peso. O período de tempo para determinar a doença normalmente oscila de uma a seis semanas, contando desde o início dos sinais e sintomas. Em pacientes com sinais e sintomas característicos, o diagnós-

tico é simples e confirma-se pela glicemia plasmática de jejum  $\geq 126$  mg% ou glicemia casual, em qualquer hora do dia,  $> 200$  mg%.

## TRATAMENTO INSULÍNICO

O uso de insulina é imprescindível no tratamento do DM1 e deve ser instituído assim que o diagnóstico for realizado. O clássico estudo prospectivo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demonstrou que o tratamento intensivo do DM1, com três ou mais doses diárias de insulina de ações diferentes ou sistema de infusão contínua de insulina, é eficaz em reduzir a frequência de complicações crônicas do DM. Nessa coorte, houve uma diminuição de 76% dos casos de retinopatia, 60% de neuropatia e 39% de nefropatia nos pacientes tratados intensivamente em relação aos tratados convencionalmente (A).<sup>1</sup> Acredita-se que essa diferença no aparecimento das complicações crônicas microangiopáticas do DM tenha sido causada por melhor controle metabólico, já que a hemoglobina glicada (HbA1c) desses pacientes foi estatisticamente menor no tratamento intensivo (8,05%) do que no convencional (9,76%) (A).<sup>1</sup>

Ao término do estudo DCCT, todos os indivíduos foram convidados a participar de outro estudo de continuidade, denominado Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC),

no qual foram tratados de forma intensiva. No subgrupo específico de adolescentes (13 a 17 anos), o grau de controle metabólico não evidenciou diferenças estatisticamente significativas, comparando aqueles que foram tratados já intensivamente no DCCT e os que haviam recebido tratamento convencional (8,38% *versus* 8,45%). Contudo, o grupo tratado intensivamente por um período mais prolongado (desde o início do DCCT) permanecia com menor frequência na progressão de retinopatia e nefropatia diabéticas, sugerindo que as tentativas de alcançar melhor controle glicêmico deveriam começar precocemente no curso do DM1 (A).<sup>2</sup> Esses dois estudos sugerem nível de evidência 1, com grau de recomendação A para o tratamento intensivo com insulina no DM1 (A)<sup>2</sup> (B).<sup>3,4</sup>

## ADMINISTRAÇÃO E DOSE DE INSULINA

O tratamento intensivo pode ser realizado com a aplicação de múltiplas doses de insulina com diferentes tipos de ação, com seringa, caneta ou sistema de infusão contínua de insulina. O tratamento com múltiplas doses de insulina tornou-se bastante prático após o surgimento das canetas, hoje apresentadas em vários modelos, até mesmo com possibilidade de usar doses de 0,5 (meia) unidade de insulina e com comprimentos diferentes

de agulhas (4, 5, 6, 8 e 12 mm). Isso se torna útil tanto para as insulinas humanas como para os análogos de insulina ultrarrápidos existentes atualmente, já que torna possível dosagens bem individualizadas, específicas a cada momento do dia.

A dose diária total de insulina preconizada em indivíduos com DM1 com diagnóstico recente ou logo após diagnóstico de cetoacidose diabética varia de 0,5 a 1 U/kg/dia. Entretanto, alguns casos requerem doses maiores de insulina para a recuperação do equilíbrio metabólico.<sup>5</sup> Essa dose diária depende da idade, do peso corporal, do estágio puberal, do tempo de duração e da fase do diabetes, do estado do local de aplicação de insulina (presença de lipodistrofias), da ingestão de alimentos e sua distribuição, do automonitoramento e da HbA1c, da rotina diária, da prática e da intensidade da atividade física e das intercorrências (infecções e dias de doença).<sup>6</sup> Durante a fase de remissão parcial, a dose diária total de insulina administrada é geralmente < 0,5 U/kg/dia e posteriormente, com a evolução da doença e passada essa fase, a necessidade diária de insulina aumenta para 0,7 a 1 U/kg/dia em crianças pré-púberes, podendo alcançar 1 a 2 U/kg/dia durante a puberdade<sup>6</sup> ou, em situações de estresse (físico ou emocional), 1,2 a 1,5 U/kg/dia. Recomenda-se que a dose da insulina basal diária varie de 40% a 60% para tentar mimetizar a secreção endógena de insulina e o restante da dose diária recomendada seja em forma de bólus correção (quantidade de insulina rápida ou análogo ultrarrápido para atingir a glicemia na meta terapêutica desejada) e refeição (quantidade de insulina necessária para metabolizar *versus* gramas de carboidratos).

Há evidências de que a fase inicial da doença em adultos jovens com DM1 seja progressiva e caracterizada por

um declínio mais lento da função da célula  $\beta$ -pancreática do que em crianças e adolescentes.<sup>7</sup> A partir do estudo DCCT foram obtidos dados interessantes, indicando que a permanência da função residual da célula  $\beta$  associa-se a melhores desfechos, como melhor controle glicêmico, menor risco de hipoglicemias e complicações crônicas,<sup>8</sup> e que a otimização do tratamento, desde as fases iniciais da doença, reduz significativamente o risco das complicações<sup>1,13</sup> e sugere, inclusive, o tratamento intensivo em esquema basal-bólus desde o início do diagnóstico.<sup>10</sup>

O objetivo do tratamento do diabetes *mellitus* (DM1 ou DM2) é manter as glicemias ao longo do dia entre os limites da normalidade, evitando ao máximo a ampla variabilidade glicêmica.<sup>11</sup> O tratamento intensivo clássico é o que utiliza duas doses de insulina neutral protamine Hagedorn (NPH) (antes do café da manhã e antes de dormir), com três doses de insulina regular (antes do café da manhã, do almoço e do jantar). Entretanto, com o surgimento dos análogos de insulina de ação ultrarrápida (lispro, asparte e glulisina), algumas vantagens podem ser obtidas na substituição da insulina regular por esses análogos, principalmente no que diz respeito aos eventos hipoglicêmicos graves e noturnos. Além disso, associado ao plano alimentar por contagem de carboidratos, torna possível que os pacientes com DM possam administrá-lo logo após a refeição, sendo tão eficaz quanto a administração de insulina regular antes da refeição, podendo ser administrada dessa maneira em crianças pequenas, que muitas vezes não ingerem a quantidade total de carboidrato da refeição programada.

## ANÁLOGOS DE INSULINA

Antes do advento dos análogos de insulina com ação ultrarrápida, as hipoglicemias ocorriam em maior número, e isso certamente contribuiu para certo receio por parte dos pais, e mesmo dos profissionais da saúde, em implementar o tratamento intensivo. Por meio de técnicas de DNA recombinante, obtiveram-se os análogos de insulina de ação ultrarrápida, com o objetivo de tornar o perfil dessas novas insulinas mais fisiológico na melhora do controle glicêmico (B).<sup>12</sup> Atualmente estão comercialmente disponíveis três análogos de insulina de ação ultrarrápida: lispro, asparte e glulisina.

A insulina lispro apresenta uma inversão nas posições dos aminoácidos lisina (B29) e prolina (B28) da cadeia beta da insulina, o que lhe confere absorção mais rápida para a circulação (B).<sup>13</sup> Uma metanálise que avaliou oito estudos randomizados, com 2.576 pacientes diabéticos do tipo 1 adultos, comparando insulina regular com insulina lispro, e cujo desfecho principal era a frequência de hipoglicemias graves (coma ou necessidade de gluca-gon intravenoso), mostrou frequência significativamente menor desse problema nos indivíduos diabéticos que usaram lispro (A).<sup>13</sup> Na insulina asparte, substituiu-se um aminoácido prolina por ácido aspártico carregado negativamente na posição 28 da cadeia beta, produzindo repulsão elétrica entre as moléculas de insulina e reduzindo sua tendência à autoassociação; em frascos ou cartuchos, encontra-se na forma de hexâmeros, mas com rápida dissociação em dímeros e monômeros no tecido subcutâneo, garantindo rápida absorção (A).<sup>14</sup> Recente revisão baseada em evidências avaliou o uso da insulina asparte em pacientes diabéticos e demonstrou melhor controle

glicêmico, sem aumento do risco de hipoglicemia e com maior flexibilidade na administração, quando em comparação com a insulina regular humana (A).<sup>15</sup> Diversos outros estudos têm favorecido as insulinas de ação ultrarrápida em relação à insulina regular, mostrando nível de evidência 1, com grau de recomendação A. Quando se compararam diretamente as insulinas lispro e asparte, observou-se que ambas são igualmente eficazes no controle das excursões glicêmicas pós-prandiais (A).<sup>16</sup> A insulina glulisina é outro análogo de insulina de ação ultrarrápida obtido pela troca de asparaginase por lisina na posição 3 da cadeia beta e de lisina por ácido glutâmico na posição 29 da mesma cadeia.<sup>12,17</sup> Os estudos com o análogo de insulina glulisina demonstraram resultados semelhantes na redução dos eventos hipoglicêmicos e na eficácia quando comparado à lispro e à asparte (A).<sup>18</sup> Análogos da insulina de ação ultrarrápida são indicados aos pacientes que apresentam tendência a ter hipoglicemia nos períodos pós-prandiais tardios e noturnos.<sup>17</sup>

Um aspecto que deve ser considerado quando se utiliza a insulina regular é a demora em torno de 30 minutos de seu início de ação, sendo necessária que sua aplicação seja realizada pelo menos 30 minutos antes das refeições. No entanto, alguns pacientes tendem a aplicá-la na hora da refeição. Isso contribui para hiperglicemias pós-prandiais e hipoglicemias no período entre as refeições, pois a insulina regular atingirá seu pico no horário em que a alimentação já foi metabolizada. Bolli *et al.* demonstraram que há diminuição consistente na HbA1c, de 0,3% a 0,5%, quando se utiliza insulina lispro, comparando-se com insulina regular humana, mesmo quando essa última é apropriadamente injetada 30 minutos antes das

refeições (A).<sup>19</sup> Esses autores também foram responsáveis por demonstrar que a insulina NPH, quando utilizada três ou quatro vezes por dia, possibilita atingir melhor controle metabólico do que quando usada uma ou duas vezes. Por isso, e sobretudo em adolescentes que apresentam dificuldade em conseguir bom controle, sugere-se que a insulina NPH seja aplicada antes do café da manhã, do almoço, do jantar e de dormir (B). Além disso, caso se utilize insulina ultrarrápida em vez da insulina regular, o nível de HbA1c atingido será mais baixo (A) (B).<sup>15</sup>

Outro aspecto interessante é a possibilidade de administrar os análogos de ação ultrarrápida logo após o término da refeição, visto que a sua eficácia é comparável à administração de insulina regular antes da refeição,<sup>20</sup> podendo ser administrada dessa maneira em crianças pequenas, que muitas vezes não ingerem a quantidade total de carboidratos da refeição programada, causando hipoglicemias. No entanto, a aplicação da insulina regular 5 minutos antes das refeições é menos eficaz do que quando aplicada 10 a 40 minutos antes, devido ao seu perfil de ação.<sup>19</sup>

Os análogos de insulina de ação prolongada, glargina e detemir, também foram obtidos pela técnica de DNA recombinante. Os estudos têm demonstrado menor frequência de hipoglicemia com esses análogos em relação à insulina NPH, o que seria explicado pela ausência (ou diminuição) de pico dessas insulinas (B).<sup>16,21,22</sup> Obtém-se insulina glargina pela substituição de asparagina pela glicina na posição 21 da cadeia A, enquanto se adicionam dois resíduos de arginina à posição 30 da cadeia B. O fabricante recomenda que se utilize a insulina glargina após os 6 anos de idade, em dose única (antes do café da manhã ou de dormir), em casos que apresentam hipoglicemia frequente, desejo de mudar ou vontade de diminuir o número de aplicações de NPH. O horário da administração da insulina glargina não tem se mostrado clinicamente significativo, podendo ser individualizado (B).<sup>23</sup> A insulina detemir tem duração de ação de aproximadamente 20 horas, com declínio de seu efeito após 10 a 12 horas; estudos têm demonstrado que a administração de insulina detemir, em duas doses ao dia, como parte de uma terapia basal-bólus, mantém o controle glicêmico na maioria dos adultos com DM1 (B).<sup>24</sup> Um estudo comparou o uso de insulina detemir em duas doses diárias com o da insulina glargina em dose única ao dia em pacientes com DM1, ambos os esquemas associados à insulina asparte, e demonstrou que essas insulinas foram igualmente eficazes no controle glicêmico, com risco global de hipoglicemia comparável, porém com menos hipoglicemia diurna ou noturna com a insulina detemir (B).<sup>25</sup>

O análogo de insulina de ação prolongada glargina é aprovado para uso em crianças com idade superior a 6 anos,<sup>26</sup> enquanto o análogo detemir já foi aprovado (2013) para uso em crianças a partir de dois anos. Existem vários estudos e relatos na literatura com o uso de ambos os análogos em crianças menores, inclusive abaixo dos seis anos.<sup>27,28</sup> No *site* do EMEA consta um parecer de abril de 2012 liberando o uso da glargina a partir de dois anos de idade. A comparação da insulina NPH em esquema de múltiplas doses com a insulina glargina em pacientes de 5 a 16 anos mostrou que os pacientes tratados com a insulina glargina apresentaram uma glicemia de jejum menor, com mesma HbA1c.<sup>27</sup>

O fato desses análogos apresentarem um perfil mais estável, menor variabilidade glicêmica, maior previsibilidade, não apresentarem picos de

ação e não necessitem de homogeneização torna possível uma administração mais flexível.<sup>29,30</sup> A variabilidade glicêmica tem sido reconhecida como um marcador adicional da qualidade do controle glicêmico, quantificada pela amplitude média das excursões glicêmicas (*mean amplitude of glycemic excursions* [MAGE]), pelo desvio padrão da glicemia média ou pelo índice de excursões glicêmicas em determinado período. A variabilidade glicêmica é avaliada por meio de várias medições diárias da glicemia capilar e cálculos das variáveis, ou glicosímetro com programa de análise que permita os cálculos, ou por sistema de monitoramento contínuo da glicemia.<sup>29,30</sup>

A titulação da dose de insulina diária é realizada a partir da glicemia de jejum e dos resultados das glicemias capilares ao longo do dia, pré e pós-prandiais.<sup>5-8</sup> A dose da insulina NPH ao deitar é reajustada de acordo com a glicemia de jejum inicialmente e as demais doses segundo as glicemias pré-prandiais, podendo ser ajustada a cada três ou quatro dias. Os ajustes da dose dos análogos glargina ou detemir devem ser realizados mediante o resultado da glicemia do desjejum e pelo menos a cada cinco a sete dias. O ajuste das insulinas de ação rápida ou ultrarrápida é realizado por meio do resultado da glicemia 2 horas pós-prandiais, considerando o fator de sensibilidade individual (quanto uma unidade de insulina reduz na glicemia,  $FS = 1.500/\text{dose total de insulina do dia} - \text{insulina regular} - \text{ou } 1.700, 1.800, 2.000 \text{ ou } 2.100/\text{dose total de insulina dia} - \text{análogos ultrarrápidos}$ ) e a contagem de carboidratos, considerando a razão insulina-carboidrato (500/dose total de insulina ao dia). O fator de sensibilidade e a razão insulina-carboidrato são individualizados e podem variar nos diferentes horários do dia.

O análogo de insulina Degludeca, de ação prolongada, está disponível no mercado brasileiro para prática clínica, e, associado aos análogos de ação ultrarrápida, poderá ser outra alternativa terapêutica no manejo dos indivíduos com diabetes.<sup>31</sup>

### INSULINA BIFÁSICA

O tratamento intensivo também pode ser obtido com o uso de pré-misturas ou insulinas bifásicas, porém seu uso em indivíduos com DM1 apresenta algumas desvantagens, principalmente pela falta de flexibilidade de ajustes mais precisos, causando maior risco de hipoglicemias.<sup>32</sup> Uma formulação mais recente é a associação do análogo de insulina Degludeca com a insulina asparte.<sup>33</sup> Entretanto, o uso da pré-mistura pode ter utilidade nos pacientes com restrições visuais ou motoras que comprometem a capacidade de realizar a mistura de duas insulinas de ação diferente de modo correto e seguro e para aqueles indivíduos que têm dificuldade em aceitar o esquema de insulinização mais intensiva.<sup>4</sup>

### SISTEMA DE INFUSÃO CONTÍNUA DE INSULINA

O sistema de infusão contínua de insulina (SICI) parece ser atualmente o padrão-ouro no tratamento intensivo do DM1, mas necessita de acompanhamento por equipe capacitada (A).<sup>5,35</sup> As bombas atualmente disponíveis no Brasil têm funcionamento, tamanhos e pesos muito semelhantes e diferem na aparência externa e na forma da utilização dos botões, e alguns modelos são à prova d'água, possuem controle remoto inteligente e outros podem ser integrados ao sistema de monitorização

contínua da glicose, permitindo ajustes mais precisos na terapêutica. A bomba infunde microdoses de insulina de um reservatório por um cateter inserido por meio de uma pequena agulha no subcutâneo.<sup>36</sup> Pode-se utilizar a insulina regular ou os análogos de ação ultrarrápida de insulina (lispro e asparte) para infusão pelo sistema, sem necessidade de diluição (B).<sup>36</sup> Mais recentemente, tem-se demonstrado que o tratamento com sistema de infusão contínua de insulina apresenta vantagens na utilização dos análogos ultrarrápidos pelo menor tempo de ação, pico de ação mais precoce, absorção mais previsível e menor risco de obstrução do cateter pela formação de cristais de insulina, quando em comparação com o uso de insulina regular (B, A).<sup>36,37</sup>

Os resultados no controle glicêmico durante a terapia com infusão subcutânea contínua de insulina são melhores que os obtidos com múltiplas injeções diárias de insulina (A).<sup>37</sup> Em metanálise, publicada recentemente, que avaliou a presença de hipoglicemia em 15 estudos randomizados e elegíveis de moderada qualidade em pacientes com DM1 com níveis elevados de HbA1c no início e no final do estudo, em uso de sistema de infusão contínua, o resultado da HbA1c foi discretamente inferior quando em comparação com o tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina (-0,2%; intervalo de confiança [IC] 95% 0,3 vs. -0,1) e sem significância estatística entre hipoglicemias graves (0,48%; IC 95% 0,23 vs. 1) ou noturnas (0,82%; IC 95% 0,33 vs. 2,03). Adolescentes e adultos com DM1 incluídos nos ensaios *crossover* (SICI e múltiplas doses) apresentaram menos episódios de hipoglicemias, porém sem significância estatística, enquanto as crianças incluídas nos estudos paralelos tiveram estatisticamente mais episódios de hipogli-

cemias (0,68%; IC 95%, 0,16 vs. 1,2;  $p = 0,03$ ) quando em tratamento com múltiplas doses.<sup>38</sup> Além disso, dados recentes da biblioteca Cochrane, comparando o tratamento intensivo com múltiplas doses com o sistema de infusão contínua, incluindo 23 estudos, randomizados, com 976 pacientes alocados para cada intervenção, demonstraram que o uso desse sistema apresentou diferença significativa no valor da HbA1c (diferença de -0,3%; IC 95% -0,1 a -0,4), dos episódios de hipoglicemias e das mensurações de qualidade de vida, mas sem redução evidente das hipoglicemias leves ou moderadas.<sup>39</sup>

Os candidatos ideais à utilização desse sistema são todos os pacientes (crianças, adolescentes ou adultos) com conhecimento e educação adequados ao suporte do manejo do diabetes e que já estejam em tratamento intensivo com insulina, em esquema basal-bólus com múltiplas doses, e saibam ajustar a insulina de acordo com os resultados do automonitoramento, da contagem de carboidratos da alimentação e da prática de atividade física.<sup>40</sup>

Tratamento intensivo, seja em tratamento com múltiplas doses ou sistema de infusão contínua de insulina, requer o monitoramento intensivo. É necessário realizar, no mínimo, cinco testes de verificação da glicemia capilar ao dia (A).<sup>41</sup> De fato, para que os pacientes realizem essas mensurações, é imprescindível que o insumo lhes seja distribuído gratuitamente pelo poder público. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) preconiza que o poder público forneça no mínimo 100, mas preferencialmente 150 tiras reagentes por mês a todo paciente com DM1 para que ele possa realmente implementar o tratamento.

## HIPOGLICEMIA

A limitação no alcance do controle glicêmico ideal em DM1, excluídos fatores como falta de adesão ao tratamento e fraco suporte familiar, permanece sendo a hipoglicemia. A American Diabetes Association (ADA) tem adotado como conceito de hipoglicemia uma glicemia plasmática  $< 70$  mg/dℓ, independentemente da faixa etária,<sup>42</sup> já que níveis glicêmicos entre 60 e 70 mg/dℓ podem se associar fortemente a episódios mais graves, pois esses níveis se correlacionam com alterações dos hormônios contrarreguladores, essenciais na reversão espontânea da hipoglicemia.<sup>43</sup> Diversos estudos têm demonstrado que a hipoglicemia noturna assintomática é achado comum em pacientes com DM1 e dura várias horas (B).<sup>4,44</sup> No DCCT, no qual se utilizou tanto insulina regular como de ação lenta, os pacientes em tratamento intensivo mostraram frequência de hipoglicemia grave três vezes superior à daqueles em tratamento convencional. A taxa total de hipoglicemia grave foi de 61,2 episódios/100 pacientes/ano *versus* 18,7 episódios/100 pacientes/ano no tratamento intensivo e no convencional, respectivamente, com um risco relativo de 3,28. No grupo dos adolescentes, mesmo com níveis maiores de HbA1c, o risco de hipoglicemia grave foi substancialmente maior que nos adultos (86 vs. 56 eventos/100 pacientes/ano).

O manejo intensivo do diabetes, a princípio, resultou em aumento dramático das taxas de hipoglicemia, sobretudo em adolescentes.<sup>46</sup> Entretanto, a experiência, ao longo dos anos, com o tratamento intensivo e o uso de análogos de insulina reduziu as taxas de hipoglicemia grave para oito a 30 episódios/100 indivíduos/ano de exposição ao diabetes, estando relacionadas com idades mais precoces (0 a 8 anos)

e níveis mais baixos de HbA1c. Em revisão sistemática da biblioteca Cochrane, publicada em 2006, reavaliada em 2013, inserindo o termo análogos de insulina, é possível detectar vários estudos comparando o tratamento intensivo com o uso de insulina NPH e regular ou análogos de ação ultrarrápida e prolongada e a ocorrência de episódios de hipoglicemia.<sup>48</sup> Embora houvesse heterogeneidade (número de participantes, tempo de duração do acompanhamento e critérios de definição de hipoglicemia  $< 60$  mg/dℓ ou  $< 70$  mg/dℓ,  $p < 0,001$ ) entre os estudos, a diferença média dos eventos hipoglicêmicos totais foi de -0,2 episódios/paciente/mês (IC 95% -1,1-0,7) para o uso de análogos em comparação com a insulina regular em indivíduos com DM1. Tanto os análogos de insulina de ação prolongada e ultrarrápidos quanto o sistema de infusão contínua de insulina parecem reduzir o risco de hipoglicemia noturna.<sup>49,51</sup>

Em um estudo com uso do sistema de monitoramento contínuo de glicose (SMCG) por três dias, avaliando os episódios hipoglicêmicos (menos de 60 mg% por mais de 15 minutos), constataram-se frequência de hipoglicemia de 10,1%, maior prevalência à noite (18,8% vs. 4,4%) e duração prolongada dos episódios noturnos (média de 3,3 horas) na maioria dos casos assintomáticos (91%) (B).<sup>50</sup> Um dos receios na implementação do tratamento intensivo é de que os episódios de hipoglicemia possam ter repercussão nas funções cognitivas do paciente. Em um estudo prospectivo com sete anos de duração, demonstrou-se que crianças que haviam manifestado DM antes dos 5 anos de idade apresentavam escore significativamente inferior ao normal em habilidades motoras finas e tarefas de atenção contínua três e sete anos após o diagnóstico. Isso só ocorreu no grupo que teve hipoglicemias graves,

com convulsão, sugerindo que episódios hipoglicêmicos de menor intensidade não teriam repercussão nas funções cognitivas, mas também alertando para o risco das hipoglicemias graves em faixa etária precoce (B).<sup>51</sup> Em outro estudo, no entanto, incluindo 142 crianças e adolescentes, com média de idade entre  $11,5 \pm 2,7$  anos (variando de 6 a 15 anos) e em um período de acompanhamento de 18 meses, 41% apresentaram episódios de hipoglicemia grave, contudo não foram encontradas diferenças quanto aos efeitos cognitivos.<sup>52</sup>

O sistema de monitoramento contínuo em tempo real (RT-CGM) fornece os níveis de glicose em determinado momento, podendo avaliar a elevação ou a diminuição da glicemia e possibilitando ajustes imediatos ou retrospectivos do tratamento insulínico. Ao longo dos últimos anos, uma série de estudos randomizados, ensaios clínicos controlados, tem sido realizada para avaliar o impacto desses dispositivos no tratamento do DM1, e algumas observações importantes emergiram.<sup>53-55</sup> O uso frequente desse sistema, RT-CGM, associa-se a uma redução significativa da HbA1c em pacientes que não estão no alvo terapêutico basal recomendado ( $HbA1c > 7\%$ ); além disso, auxilia aqueles com níveis de  $HbA1c \leq 7\%$  a manter os níveis no alvo, reduzindo a exposição à hipoglicemia bioquímica. No entanto, todos os estudos publicados compararam o tratamento intensivo com múltiplas doses de insulina com o sistema de monitoramento contínuo usando o automonitoramento convencional, ou seja, sem o monitoramento em tempo real, e até hoje nenhum estudo comparou a eficácia da mudança direta do tratamento com múltiplas doses com o medidor padrão de monitoramento da glicemia, para o sistema de infusão contínua de insulina com monitoramento em tempo real. O estudo Sen-

#### QUADRO 1 Recomendações ou conclusões finais

RECOMENDAÇÃO OU CONCLUSÃO	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
O tratamento intensivo do DM1 com a obtenção de níveis de $HbA1c < 7\%$ diminui o risco de evolução para complicações crônicas micro e macrovasculares	<b>A</b>
Há maior frequência de hipoglicemia grave com o tratamento intensivo	<b>A</b>
A hipoglicemia assintomática é uma das limitações do controle glicêmico ideal	<b>B</b>
A hipoglicemia grave pode afetar a capacidade cognitiva de crianças	<b>B</b>
O uso de análogos de ação ultrarrápida é superior no controle metabólico e na diminuição dos episódios hipoglicêmicos	<b>A</b>
O uso de análogos de ação prolongada apresenta menor variabilidade glicêmica quando em comparação com a insulina NPH	<b>B</b>
O sistema de infusão contínua de insulina é uma opção terapêutica eficaz para a obtenção do controle glicêmico adequado	<b>A</b>
O tratamento intensivo também pode ser obtido com o uso de pré-misturas ou insulinas bifásicas, porém seu uso em indivíduos com DM1 apresenta algumas desvantagens	<b>B</b>

(A) Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; (B) Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; (C) Relatos de casos – estudos não controlados; (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consenso, estudos fisiológicos ou modelos animais.

sor-Augmented Pump Therapy for A1c Reduction 3 (STAR 3), iniciado recentemente, será, após concluído, o maior e mais longo estudo clínico randomizado a avaliar a eficácia da RT-CGM em crianças, adolescentes e adultos ( $n = 496$ ) e o primeiro ensaio realizado para determinar se é possível implementar duas tecnologias avançadas (bomba de infusão e monitoramento em tempo real), ao mesmo tempo, com êxito.<sup>56</sup>

#### CONCLUSÃO

Os efeitos benéficos e protetores alcançados com o tratamento intensivo foram nítidos nos estudos DCCT e EDIC, apesar de os níveis de  $HbA1c$  terem aumentado ao longo dos anos de seguimento. No entanto, ainda há uma lacuna entre a evidência clínica e a prática diária, já que na maioria dos casos a meta terapêutica não é atingida pelas

inúmeras barreiras que a doença impõe, como a ocorrência e o medo dos eventos hipoglicêmicos, a complexidade e o dia a dia do manejo e, particularmente, a necessidade de automonitoramento e de ajustes frequentes da dose de insulina. No presente momento, a questão mais importante é auxiliar os pacientes com DM1 a gerenciarem adequadamente a sua doença, reduzir o aparecimento das complicações agudas e crônicas e melhorar a qualidade de vida.

#### REFERÊNCIAS

1. 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 Sep;30(14): 977-86.

2. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a longterm follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care*. 1999 Jan;22(1):99-111.
3. Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child*. 1999 Aug; 81(2):138-42.
4. Porter PA, Byrne G, Stick S, Jones TW. Nocturnal hypoglycaemia and sleep disturbances in young teenagers with insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child*. 1996 Aug; 75(2):120-3.
5. Bolli GB. Insulin treatment in type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 2006 Jan/Feb;12(Suppl 1):105-9.
6. Bangstad HJ, Danne T, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009 Sep;10(Suppl 12):82-99.
7. Bruno G, Cerutti F, Merletti F, Cavallo-Perin P, Gandolfo E, Rivetti M et al. Residual beta-cell function and male/female ratio are higher in incident young adults than in children: the registry of type 1 diabetes of the province of Turin, Italy, 1984-2000. *Diabetes Care*. 2005 Feb;28(2):312-7.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998 Apr 1;128(7):517-23 <[86](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000284/smops/Positive/human_smop_000370.jp&mid=W-C0b01ac_05800_1d127></a></li>
<li>9. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. <i>N Engl J Med</i>. 2005 Dec;22;353(25):2643-53.</li>
<li>10. Adhikari S, Adams-Huet B, Wang YC, Marks JF, White PC. Institution of Basal-Bolus Therapy at Diagnosis for Children With Type 1 Diabetes Mellitus. <i>Pediatrics</i>. 2009 Mai; 2.</li>
<li>11. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. <i>Diabetes Care</i>. 2007 Sep;30(9):2399-400.</li>
<li>12. Eyzaguirre F, Codner E. [Insulin analogues: searching for a physiological replacement]. <i>Rev Med Chil</i>. 2006 Feb;134(2):239-50.</li>
<li>13. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH, Jr., Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i>. 1998 Oct;21(10):1726-31.</li>
<li>14. Reynolds NA, Wagstaff AJ. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 or 2 diabetes mellitus. <i>Drugs</i>. 2004; 64(17):1957-74.</li>
<li>15. Haycox A. Insulin aspart: an evidence-based medicine review. <i>Clin Drug Investig</i>. 2004;24(12):695-717.</li>
<li>16. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Gorzer E, Regittnig W et al. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the longacting insulin analog detemir. <i>Diabetes Care</i>. 2005 May;28(5):1107-12.</li>
<li>17. Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamentos Oficiais da Sociedade Brasileira de Diabetes. Indicação de análogos de insulina de ação rápida e prolongada e de insulina inalável no diabetes tipo1 e tipo 2. <i>Rev Bras Med</i>. 2006;2(Suppl).</li>
<li>18. Becker RH. Insulin glulisine complementing basal insulins: a review of structure and activity. <i>Diabetes Technol Ther</i>. 2007 Feb;9(1):109-21.</li>
<li>19. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. <i>Diabetologia</i>. 1999 Oct; 42(10):1151-67.</li>
<li>20. Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i>. 2003 Aug;26(8):2359-64.</li>
<li>21. Hermansen K, Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? <i>Diabetes Obes Metab</i>. 2007 May;9(3):209-17.</li>
<li>22. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. <i>Diabetes</i>. 2004 Jun;53(6):1614-20.</li>
<li>23. Hamann A, Matthaes S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. <i>Diabetes Care</i>. 2003 Jun;26(6):1738-44.</li>
<li>24. De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower</li>
</ol>
</div>
<div data-bbox=)

- risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2005 Jan; 7(1):73-82.
25. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med.* 2007 Jun; 24(6):635-42.
  26. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Apr; 11(4):372-8.
  27. Schober E, Schoenle E, Van Dyk J, Wernicke-Panten K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Apr; 15(4):369-76.
  28. Rollin G, Punaes M, Geremia C, Ce GV, Tschiedel B. [Use of insulin glargine in type 1 diabetes children with less than eight years old]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Aug; 53(6):721-5.
  29. Bolli GB, Songini M, Trovati M, Del Prato S, Ghirlanda G, Cordera R et al. Lower fasting blood glucose, glucose variability and nocturnal hypoglycaemia with glargine vs NPH basal insulin in subjects with Type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009 Oct; 19(8):571-9.
  30. White NH, Chase HP, Arslanian S, Tamborlane WV. Comparison of glycemic variability associated with insulin glargine and intermediate-acting insulin when used as the basal component of multiple daily injections for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Mar; 32(3):387-93.
  31. Davies MJ, Gross JL, Ono Y, Sasaki T, Bantwal G, Gall MA et al. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Apr 7. doi: 10.1111/dom.12298.
  32. Kinsley BT, McKenna TJ. Premixed insulin preparations and glycaemic control in type 1 diabetes mellitus. *Ir Med J.* 1999 Aug; 92(5):369-71.
  33. Heise T, Nosek L, Roepstorff C, Chenji S, Klein O, Haahr H. Distinct Prandial and Basal Glucose-Lowering Effects of Insulin Degludec/Insulin Aspart (IDegAsp) at Steady State in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther.* 2014 Jun 3.
  34. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005 Jan 13; 352(2):174-83.
  35. 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 Mar; 25(3):593-8.
  36. Liberatore JR, Damiani D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J).* 2006 Jul-Aug; 82(4):249-54.
  37. 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 Nov; 27(11):2590-6.
  38. Fatourechí MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar; 94(3):729-40.
  39. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD005103.
  40. Treinamento Sistema de Infusão Contínua de Insulina — SIC. Manual Roche. Accu-Chek®. Roche Diagnóstica. 1-28.
  41. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care.* 2013 Jan; 36(Suppl 1):S11-66.
  42. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2005 May; 28(5):1245-9.
  43. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med.* 2004 May 27; 350(22):2272-9.
  44. Allen KV, Frier BM. Nocturnal hypoglycemia: clinical manifestations and therapeutic strategies toward prevention. *Endocr Pract.* 2003 Nov-Dec; 9(6):530-43.
  45. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes.* 1997 Feb; 46(2):271-86.
  46. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J Pediatr.* 1994 Aug; 125(2):177-88.
  47. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M et al. Predictors of acute complications



- in children with type 1 diabetes. *Jama*. 2002 May 15;287(19):2511-8.
48. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2): CD003287.
49. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4): 1142-6.
50. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):662-7.
51. Rovet JF, Ehrlich RM. The effect of hypoglycemic seizures on cognitive function in children with diabetes: a 7-year prospective study. *J Pediatr*. 1999 Apr;134(4):503-6.
52. Wysocki T, Harris MA, Maura N, Fox L, Taylor A, Jackson SC et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1100-5.
53. Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther*. 2004 Apr;6(2):105-13.
54. Tamborlane WW, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 2;359(14):1464-76.
55. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther*. 2008 Oct;10(5):377-83.
56. Davis SN, Horton ES, Battelino T, Rubin RR, Schulman KA, Tamborlane WW. STAR 3 randomized controlled trial to compare sensor-augmented insulin pump therapy with multiple daily injections in the treatment of type 1 diabetes: research design, methods, and baseline characteristics of enrolled subjects. *Diabetes Technol Ther*. 2010 Apr;12(4):249