

ABNER OLIVEIRA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

BEATRIZ ORTIS YAZBEK

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

DANIEL NOVOA LOUSADA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

JOÃO CARLOS TEIXEIRA LEAL FILHO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

LUIZ FELIPE CID PARENTE CRUZ

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

PEDRO PERES CORDEIRO SILVA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

MARIA CÉLIA CUNHA CIACCIA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

VERA ESTEVES VAGNOZZI RULLO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em outubro de 2019.
Aprovado em agosto de 2020.*

CONTROLE METABÓLICO VERSUS VIA DE ADMINISTRAÇÃO DA INSULINA EM CRIANÇAS COM DIABETES TIPO 1

RESUMO

O objetivo deste estudo é comparar os efeitos metabólicos do uso da infusão subcutânea contínua de insulina em pacientes pediátricos, sabidamente diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo 1, em relação ao uso das injeções diárias de insulina. As bases de dados MedLine e Lilacs foram utilizadas para recuperação total de 4.495 artigos. Destes, 4 estudos foram selecionados para a análise qualitativa e quantitativa. Dois dos estudos demonstraram diferença significativa entre os valores de HbA1C após o tratamento com infusão contínua de insulina subcutânea em relação às múltiplas injeções diárias. No entanto, dois não demonstraram essa diferença. Conclui-se que é necessários mais estudos que abordem os diferentes tipos de tratamento do DM1, para que a síntese dos dados obtidos permita a compreensão dos resultados de forma mais próxima da realidade clínica.

Palavras-Chave: infusão contínua de insulina subcutânea; múltiplas injeções diárias; crianças; adolescentes; diabetes tipo 1.

METABOLIC CONTROL VERSUS ROAD OF INSULIN ADMINISTRATION IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETIS

ABSTRACT

The aim of this study is to compare the metabolic effects of continuous subcutaneous insulin infusion in pediatric patients, knowingly diagnosed with type 1 diabetes mellitus as opposed to daily insulin injections. MedLine and Lilacs databases were used with a total of 4.495 recovered papers. Of these, four studies were selected for qualitative and quantitative analysis. Two of the studies showed significant difference between HbA1C values after continuous subcutaneous insulin infusion treatment compared to multiple daily injections. The other two, however, showed no significant changes. It is concluded that further studies addressing the different types of treatment of DM1 are necessary, so that the synthesis of the data obtained allows the understanding of the results closer to the clinical reality.

Keywords: continuous subcutaneous insulin infusion; multiple daily injections; children; adolescents; type 1 diabetes.

INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado por uma hiperglicemia persistente devido a um defeito na produção e/ou ação da insulina no organismo gerando complicações em longo prazo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). Segundo a Federação Internacional do Diabetes (2017), totalizou-se 425 milhões de pessoas com DM no mundo inteiro, sendo 46 milhões na América do Norte e Caribe, 26 milhões na América Central e América do Sul, 39 milhões no Oriente Médio e no Norte da África, 16 milhões no restante do continente africano, 82 milhões no sudeste da Ásia, 58 milhões em toda a Europa e 159 milhões na região do Pacífico ocidental. Ainda havendo uma estimativa que em 2045 esses números subam de 425 milhões para 629 milhões de pessoas acometidas com DM, sendo um importante problema de saúde pública.

Os dados epidemiológicos de mortalidade prematura em todo o mundo, 52% das mortes em pessoas com menos de 70 anos de idade no ano de 2012 foram por conta das doenças não transmissíveis e o DM foi responsável por 4% destas, segundo o relatório de status global das doenças não transmissíveis emitido pela Organização Mundial de Saúde (2014).

Aproximadamente 5 milhões de pessoas com idades entre 20 e 79 anos morreram por DM em 2015 (o equivalente a um óbito a cada 6 segundos) e que o DM é responsável por 14,5% da mortalidade mundial por todas as causas, superando, a título de exemplo, a soma dos óbitos causados por doenças infecciosas (NOVATO; GROSSI, 2011).

No concernente aos casos novos, tem-se que 86000 crianças desenvolvem o DM tipo 1 (DM1) todos os anos e que essa incidência tem aumentado em cerca de 3% ao ano. O Brasil apresenta taxas de incidência de 7,6 por 100 mil indivíduos com menos de 15 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Os dados epidemiológicos demonstram ascensão particularmente na população com menos de 5 anos de idade, e dessa forma, expõem o paciente à hiperglicemia por mais tempo, antecipando o desenvolvimento das complicações crônicas dessa doença (NOVATO; GROSSI, 2011).

A América Central e a América do Sul somam juntas 118600 crianças e adolescentes com menos de 20 anos de idade diagnosticados com DM1 em 2017. Desse total o Brasil é responsável por 88300 crianças e adolescentes com DM1 e, dessa forma, firma-se como o terceiro país em números de crianças e adolescentes com DM1, atrás apenas dos Estados Unidos da América (EUA) e da Índia (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES, 2015).

As complicações agudas mais graves do DM1 são a Cetoacidose Diabética (CAD) e o Estado Hiperglicêmico Hiperosmolar (EHH) (PIRES et al., 2011). No momento do diagnóstico, aproximadamente 25% dos casos de DM1 já estão com a CAD presente, sendo que a maioria destes casos ocorre em pacientes entre 18 e 44 anos (56%), com 18% dos casos ocorrendo em pacientes com idade inferior a 20 anos (GAMBLE; TAYLOR, 1969). Um estudo brasileiro corrobora esses dados ao demonstrar que a CAD foi a primeira manifestação presente em 41% dos casos de DM1 (GAMBLE; TAYLOR, 1969; CASTRO; MORCILLO; GUERRA-JÚNIOR, 2008). Esses números são relevantes, pois de acordo com a literatura essa complicação é a principal causa de morte em crianças e adolescentes com DM1 e idade inferior aos 24 anos (PIRES et al., 2011).

O diagnóstico de DM é estabelecido através de critérios laboratoriais como: (1) valor de glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dl}$; (2) valor de glicemia 2h após ingestão de 75g de glicose $\geq 200\text{mg/dl}$; (3) valor de glicemia ao acaso $\geq 200\text{mg/dl}$ associado a sintomas inequívocos de hiperglicemia, como poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento; e (4) valor de hemoglobina glicada (HbA1C) $\geq 6,5\%$ (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Em 2009, o consenso da Sociedade Internacional de Diabetes para Pediatria e Adolescência (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) recomendou que o alvo de HbA1C para qualquer criança ou adolescente com DM e com idade

inferior a 18 anos fosse de 7,5%; a partir de 2014, a Associação Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) passou a utilizar os mesmos critérios (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

As metas glicêmicas de acordo com a ISPAD são: glicemia pré-prandial de 90 a 145 mg/dl; glicemia pós-prandial de 90 a 180 mg/dl; glicemia ao deitar de 120 a 180 mg/dl; glicemia da madrugada de 80 a 162 mg/dl e níveis de HbA1C de 7,5% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017; REWERS et al., 2014)).

No tocante ao tratamento do DM1, para atender as metas glicêmicas supracitadas, deve-se tomar como pedra angular o uso da tríade: insulina, alimentação adequada e atividade física (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017; BANGSTAD, 2009). O uso de insulina é imprescindível no tratamento do DM1 e deve ser instituído assim que o diagnóstico for feito.

Diferentes esquemas terapêuticos podem ser utilizados no tratamento dos indivíduos com DM1. Na prática, a reposição insulínica é feita com insulina basal (cuja função é evitar a lipólise e a liberação hepática de glicose no período interalimentar), uma insulina durante as refeições (bolus de refeição) e doses de insulina necessárias para corrigir hiperglicemias pré-prandiais ou de período interalimentar (bolus de correção) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O tratamento intensivo pode envolver a aplicação de múltiplas doses diárias de insulina (MID), com diferentes tipos de ação, por meio de seringa, caneta ou sistema de infusão contínua de insulina (ISCI) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

O tratamento com múltiplas doses de insulina tornou-se bastante prático após o surgimento das canetas (descartáveis ou permanentes), atualmente disponíveis em vários modelos, que permitem o uso de doses de meia unidade de insulina e apresentam diferentes comprimentos de agulha (4, 5, 6, 8 e 12 mm). A dose diária total de insulina preconizada em pacientes com DM1, com diagnóstico recente ou logo após diagnóstico de cetoacidose diabética, varia de 0,5 a 1 U/ kg/dia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017). No entanto, essa dose varia de acordo com a idade, peso corporal, estágio puberal, duração e fase do diabetes, estado do local de aplicação da insulina (presença da lipodistrofia), ingestão de alimentos e sua distribuição, automonitoramento e HbA1C, rotina diária, prática e intensidade da atividade física e as intercorrências durante o tratamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017; BANGSTAD, 2009).

Outra opção de tratamento é o ISCI, em que a bomba infunde microdoses de insulina a partir de um reservatório para um cateter inserido por meio de uma pequena agulha no tecido subcutâneo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017; LIBERATORE; DAMIANI, 2006). É possível utilizar insulina regular ou análogos de ação ultrarrápida de insulina (lispro, asparte e glulisina) para infusão pelo sistema, sem a necessidade de diluição (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017).

Tanto a bomba de infusão de insulina quanto a terapêutica de múltiplas doses de insulina (MID) são meios efetivos de implementar o manejo intensivo do diabetes em pacientes com DM1, obter níveis glicêmicos adequados e alcançar um estilo de vida mais flexível (MINICUCCI, 2008).

O objetivo deste trabalho é comparar os efeitos metabólicos do uso da infusão contínua subcutânea de insulina em pacientes pediátricos, sabidamente diagnosticados com Diabetes Mellitus do tipo 1, em relação ao uso das injeções diárias de insulina, como também, o seu impacto na qualidade de vida desses indivíduos.

Método

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados comparando a infusão contínua de insulina subcutânea em relação às múltiplas injeções diárias de insulina em pacientes pediátricos sabidamente diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo 1.

Critérios de Inclusão: todos os artigos que continham os seguintes itens: (1) estudos do tipo ensaio clínico randomizado; (2) população alvo em faixa etária pediátrica com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1; (3) estudos que compararam a infusão contínua de insulina subcutânea em relação às múltiplas injeções diárias de insulina; (4) artigos que apresentaram em sua metodologia análise de pelo menos um dos desfechos a seguir: níveis de HbA1C, dose de insulina, efeitos adversos, análise de qualidade de vida e aderência ao tratamento.

Critérios de Exclusão: os estudos que (1) não contemplaram os critérios de inclusão supracitados; (2) duplicados; (3) apresentavam a análise custo-efetividade ou o desenvolvimento de uma complicação específica como único desfecho avaliado; (4) apresentaram em sua metodologia o uso dos dois métodos terapêuticos em comparação de forma associada em pelo menos um dos grupos de pacientes avaliados.

Os bancos de dados utilizados para a busca dos artigos foram: MEDLINE, via PubMed, e LILACS. A pesquisa bibliográfica foi feita entre os dias 17/04 a 26/04 de 2019.

Estratégia de Busca: Os descritores utilizados para a busca dos dados foram, respectivamente:

((Type 1 Diabetes Mellitus) OR (Type 1 Diabetes) OR (Diabetes, Type 1) OR (Diabetes Mellitus, Ketosis-Prone) OR (Ketosis- Prone Diabetes Mellitus) OR (Diabetes, Autoimmune) OR (Diabetes Mellitus, Juvenile-Onset) OR (Juvenile-Onset Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Insulin Dependent) OR (Diabetes Mellitus, Insulin-Dependent, 1) OR (Insulin-Dependent Diabetes Mellitus 1) OR (Diabetes Mellitus, Brittle) OR (Brittle Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Sudden-Onset) OR (Diabetes Mellitus, Sudden Onset) OR (Sudden-Onset Diabetes Mellitus) AND (pediatric) OR (infant) OR (child) OR (Adolescence) OR (Teen) OR (Teenager) OR (Youth) OR (Adolescent, Female) OR (Female Adolescent) OR (Adolescent, Male) OR (Male Adolescent) AND ((Infusion System, Insulin) OR (Insulin Infusion System) OR (System, Insulin Infusion) OR (Implantable Programmable Insulin Pump) OR (Programmable Implantable Insulin Pump) OR (Pump, Programmable Implantable Insulin) OR (Insulin Pump, Programmable Implantable) AND (Insulin, Regular) OR (Regular Insulin) OR (Soluble Insulin) OR (Insulin, Soluble) OR (Insulin A Chain) OR (Sodium Insulin) OR (Insulin, Sodium) OR (Novolin) OR (Iletin) OR (Insulin B Chain) OR (Chain, Insulin B)) AND Prognosis*

(tw:(diabetes tipo 1) OR (Diabetes Mellitus Instável) OR (Diabetes Mellitus Insulinodependente) OR (Diabetes Mellitus Insulino-Dependente) OR (Diabetes Mellitus Dependente de Insulina) OR (Diabetes Mellitus de Início na Juventude) OR (Diabetes Mellitus com Tendência à Cetose) OR (Dmid) OR (Diabetes Autoimune) OR (Diabetes Mellitus de Início Súbito)) AND (tw:(crianças) OR (Criança) OR (Adolescente) OR (Criança Pré-Escolar) OR (Jovem) OR (Adolescência) OR (Juventude) OR (Infante)) AND (tw:(insulina) OR (Insulina Humana Regular)) AND (tw:(Bomba de Insulina Programável e Implantável) OR (Bomba de Insulina Implantável e Programável))

Para selecionar os estudos foram obtidos 4.495 trabalhos no total, sendo 1.402 trabalhos via MEDLINE e 3.093 via LILACS. Em uma primeira análise, aplicando-se os critérios de elegibilidade aos títulos dos trabalhos, foram selecionados para avaliação dos resumos 91 artigos. Após a leitura crítica dos resumos, foram selecionados 43 artigos para parecer dos textos completos. Ao final da análise restaram 4 trabalhos elegíveis para a presente revisão.

A extração de dados foi realizada de forma independente por, pelo menos, dois pesquisadores. A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada pelas ferramentas Cochrane Collaboration e Escala Jadad para análise do risco de viés. Para extração de dados e avaliação da qualidade, as diferenças foram resolvidas por meio de discussão entre os pesquisadores envolvidos para assegurar a consistência da análise.

Procedimentos de Validação de Revisão Sistemática:

(1) Busca dos estudos por pelo menos dois revisores, de forma independente; (2) Avaliação e seleção dos estudos por pelo menos dois revisores, de forma independente; (3) Extração dos resultados por pelo menos dois revisores, de forma independente; (4) Reuniões semanais com o grupo de pesquisa para discutir e reformular a estratégia de busca, avaliar os resultados dos Ensaios Clínicos (EC), formular e reformular

estratégias de avaliação; (5) Documentação (audit trail) de todos os procedimentos, mudanças nos procedimentos e resultados.

RESULTADOS

Seleção de estudos: Um total de 4.495 artigos foram identificados. Após a exclusão de duplicatas, restaram 3.093 artigos potencialmente relevantes. Destes, 3.050 artigos foram excluídos, incluindo 3.002 estudos obviamente irrelevantes e 48 artigos que não preencheram os critérios de inclusão deste estudo. Em seguida, os 43 artigos restantes foram avaliados pela leitura do texto completo. Entre eles, foram excluídos 39 artigos (19 não eram ensaios clínicos randomizados, 2 estudos envolveram alguns participantes maiores de 21 anos, 6 estudos não abrangeram a análise do desfecho primário procurado neste presente estudo e 12 artigos não analisaram os efeitos da terapia contínua de insulina versus terapia com múltiplas injeções de insulina de forma isolada). Finalmente, quatro estudos foram incluídos nesta análise.

Tabela 1. Características dos estudos

Autor/Ano	Blair JC 2019	Doyle EA 2004	de Beaufort CE 1989	Skogsberg L 2008
Objetivo	Comparar a eficácia, segurança e o custo da CSII com MDI durante o primeiro ano após o diagnóstico de DM1 em pacientes pediátricos.	Comparar a eficácia do CSII ao MDI com a glargina na redução dos níveis de HbA1C em crianças e adolescentes com DM1.	Comparar o controle metabólico nos grupos.	Comparar a segurança, controle metabólico e satisfação de tratamento entre os grupos.
País	Inglaterra e País de Gales	EUA	Holanda	Suécia
Idade	7 meses – 15 anos	8-21 anos	3-14 anos	7-17 anos
Tempo de Seguimento	12 meses	16 semanas	24 meses	24 meses
Tamanho da amostra	M: 153 F: 140	M: 14 F: 18	M: 15 F: 15	M: 42 F: 30
Grupo CSII	Gênero: 71F:73M N: 144 Idade: 7 meses-15 anos	Gênero: 10F:6M N: 16 Idade: 8-21 anos	Gênero: 7F:8M N: 15 Idade: 3-14 anos	Gênero: NR N: 34 Idade: 7-17 anos
Grupo MDI	Gênero: 69F:80M N: 149 Idade: 7 meses-15 anos	Gênero: 8F:8M N: 16 Idade: 8-21 anos	Gênero: 8F:7M N: 15 Idade: 3-14 anos	Gênero: NR N: 38 Idade: 7-17 anos
Desfecho Primário	Controle Metabólico (HbA1C)	Controle Metabólico (HbA1C)	Controle Metabólico (HbA1C e Peptídeo-C)	Controle Metabólico (HbA1C)
Desfecho Secundário	% pacientes em cada grupo com HbA1C dentro da faixa nacional; hipoglicemia grave e cetoacidose; mudança na altura e IMC; necessidade de insulina; taxa de remissão; QV e custos	Doses de insulina; eventos adversos; QV	Nível de aceitação da terapia	IMC; satisfação com tratamento; taxa de hipoglicemia
Conclusão	Nenhum benefício clínico de CSII sobre MDI foi identificado em crianças e jovens no Reino Unido, e o tratamento com qualquer um dos regimes foi sub-ótimo em alcançar os limiares de HbA1C. O CSII não foi rentável	CSII reduziu significativamente os níveis de HbA1C, e metade foi capaz de reduzir a HbA1C valores para $\leq 7,0\%$. Melhor controle foi alcançado com CSII	Níveis de HbA1C mais baixos no grupo CSII, melhor aceitação do grupo CSII	O grupo CSII mostrou maior satisfação com o tratamento, mas sem diferença quanto ao controle metabólico, quando comparado com o tratamento MDI

Legenda: CSII: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses diárias de insulina; DM1: diabetes mellitus do tipo 1; M: masculino; F: feminino; N: número; HbA1C: hemoglobina glicada; QV: qualidade de vida; IMC: índice de massa corporal

Avaliação da qualidade dos estudos: Para o julgamento da qualidade dos ensaios clínicos randomizados incluídos foi utilizado como parâmetro a escala de Jadad (JADAD, 1996). Essas informações podem ser observadas na Tabela 2.

Tabela 2. Pontuação de Jadad de cada estudo.

Autor/Ano	Blair JC 2019	Doyle EA 2004	de Beaufort CE 1989	Skogsberg L 2008
Jadad	3	3	2	1

Risco de viés em cada estudo: No tocante ao risco de viés de atrito e de relato, todos os estudos apresentaram baixo de risco de viés. De forma análoga, todos os trabalhos avaliados na presente revisão apresentaram risco de viés de detecção incerto.

Com relação ao risco de viés de seleção, classificamos o estudo de Skogsberg et al. (2008) como de alto risco devido ao processo aberto de randomização.

Os estudos de Blair et al. (2019) e De Beaufort et al. (1989) apresentaram baixo risco de viés de performance por não conterem cegamento em seus métodos, porém, não demonstrando que seus resultados foram prejudicados por conta disso.

As informações expostas acima podem ser observadas na Tabela 3 de Riscos de Viés da Cochrane Collaboration (CARVALHO, 2013).

Tabela 3. Riscos de Viés da Cochrane

Autor/Ano	Blair JC 2019	Doyle EA 2004	de Beaufort CE 1989	Skogsberg L 2008
Viés de Seleção	Baixo	Baixo	Incerto	Alto
Viés de Performance	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto
Viés de Detecção	Incerto	Incerto	Incerto	Incerto
Viés de Atrito	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Viés de Relato	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Outros vieses	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

Resultados de estudos individuais:

Blair et al. (2019) concluíram que durante o primeiro ano após o diagnóstico de DM1, nenhum benefício clínico de ISCI sobre MID foi identificado em crianças e jovens no Reino Unido, e o tratamento com qualquer um dos regimes foi sub-ótimo em alcançar os limiares de HbA1c.

O estudo de Skogsberg et al. (2008) também concluíram através de seus resultados que o tratamento com ISCI demonstrou ser uma terapia segura em crianças e adolescentes acompanhados por 24 meses após o início do diabetes. Porém não houve diferença no controle metabólico em comparação ao grupo controle assim como demonstrado no estudo de Blair et al. (2019).

Em contraste, Doyle et al. (2004) concluíram que após 16 semanas de tratamento com MID, os níveis de HbA1C ($8,1 \pm 1,2\%$) não foram significativamente diferentes dos valores basais (HbA1C 8,2% no início versus 8,1% em 16 semanas). No entanto, os níveis de HbA1C caíram acentuadamente no grupo ISCI para $7,2 \pm 1,0$ em 16 semanas ($P < 0,02$ vs. basal e $P < 0,05$ vs. grupo gárgina). No tocante as doses de insulina os pacientes randomizados para o tratamento com ISCI apresentaram uma dose diária média total de 1,4 u/kg pré-ISCI, enquanto aqueles randomizados para MID tiveram 1,1 u/kg ($P = 0,087$). Após 16 semanas de terapia, não houve mudança significativa na dose no grupo MID. No entanto, o grupo ISCI teve uma diminuição significativa da dose para 0,9 u/kg ($P < 0,01$ vs ISCI no início do estudo e $P < 0,01$ vs. grupo gárgina às 16 semanas). Foram contabilizados nesse estudo os seguintes eventos adversos: 7 episódios de hipoglicemia

grave sendo 5MID e 2ISCI; 2 internações por desidratação e cetose sendo 2 MID e 0 ISCI; e 1 hospitalização por cetoacidose diabética no grupo ISCI. Apenas metade de cada grupo completou com sucesso o questionário de qualidade de vida, não permitindo tirar conclusões sobre isso neste estudo. Dessa forma ele concluiu que o uso de ISCI reduziu significativamente os níveis de HbA1C, e metade foi capaz de reduzir a HbA1C para $\leq 7,0\%$, assim sendo o melhor controle foi alcançado com ISCI. No final do estudo, os pacientes tiveram a oportunidade de escolher sua modalidade de tratamento pós-estudo e 14 dos 16 do grupo ISCI optaram por permanecer no ISCI e 12 dos 16 pacientes do MID mudaram para o ISCI.

De Beaufort et al. (1989) os resultados demonstraram que, no grupo que recebeu ISCI, a média de HbA1C ao longo de 2 anos foi 2% menor que o grupo controle ($P < 0,05$). Não houve variação de doses significativa entre os grupos e o estudo concluiu que apesar da aderência ao tratamento ser igual em ambos os grupos, o grupo ISCI apresentou melhor aceitação.

Tabela 4. Níveis de HbA1C, Tipos de Insulina e Doses de Insulina

Autor/Ano	HbA1C	Tipos de Insulina (CSII)	Tipos de Insulina (MDI)	Doses de Insulina (CSII)	Doses de Insulina (MDI)
Blair JC 2019	CSII: 60,9 mmol/mol MDI: 58,5 mmol/mol (P = 0,09)	Aspart	Aspart, glargina ou detemir	0,5 u/kg (pré-púbere) e 0,7 u/kg (púbere)	0,5 u/kg (pré-púbere) e 0,7 u/kg (púbere)
Doyle EA 2004	CSII: 7,2% MDI: 8,1% (P < 0,05)	Aspart	Glargina ou Aspart	0,9 u/kg (P < 0,01)	80% do NPH anterior
de Beaufort CE 1989	CSII: 9,3% MDI: 11,9% (P < 0,05)	NR	NR	0,7 u/kg/dia (1º ano) 0,9 u/kg/dia (2º ano)	0,7 u/kg/dia (1º ano) 0,9 u/kg/dia (2º ano)
Skogsberg L 2008	CSII: 6,5% MDI: 6,7% (P = 0,66)	Aspart	NPH e Aspart	0,74 u/kg (P = 0,001)	1,07 u/kg (P = 0,001)

Legenda: CSII: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses diárias de insulina; u/kg: unidades por quilograma de peso; HbA1C: hemoglobina glicada; NR: não referido.

Tabela 5. Eventos adversos

Autor/Ano	Blair JC 2019	Doyle EA 2004	de Beaufort CE 1989	Skogsberg L 2008
Hipoglicemia	CSII: 6 ep MDI: 2 ep	CSII: 2 ep MDI: 5 ep	CSII: 1 ep MDI: 1 ep	CSII: 13 ep MDI: 12 ep
Cetoacidose diabética	CSII: 2 ep MDI: 0 ep	CSII: 1 ep MDI: 0 ep	CSII: 0 ep MDI: 1 ep	CSII: 0 ep MDI: 0 ep
Desidratação	NR	CSII: 0 ep MDI: 2 ep	NR	NR
Problemas Técnicos	NR	NR	NR	CSII: 5 ep MDI: 1 ep
Gastroenterite	NR	NR	CSII: 1 ep MDI: 0 ep	NR

Legenda: CSII: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses diárias de insulina; ep: episódios; NR: não referido.

Tabela 6. Qualidade de Vida

Autor/Ano	Blair JC 2019	Doyle EA 2004	de Beaufort CE 1989	Skogsberg L 2008
CSII	+	=	NR	+
MDI	-	=	NR	-

Legenda: CSII: sistema de infusão contínua de insulina; MDI: múltiplas doses diárias de insulina; +: maior qualidade; -: menor qualidade; =: não houve diferença; NR: não realizada a análise.

DISCUSSÃO

Os dados colhidos e apresentados nos estudos analisados corroboram a importância do devido controle metabólico afim de impactar de forma positiva as crescentes taxas de mortalidade em pacientes pediátricos devido às complicações oriundas do tempo prolongado de exposição ao DM1.

Os estudos de Beaufort et al. (1989) e Doyle et al. (2004) demonstraram que o grupo tratado com terapia de infusão contínua de insulina (ISCI) obteve um nível de HbA1C menor do que o grupo tratado com terapia de múltiplas doses diárias de insulina (MID), enquanto os estudos de Blair et al. (2019) e Skogsberg et al. (2008) demonstraram não haver diferença no controle metabólico no uso de ISCI quando comparado ao MID.

Segundo Beaufort et al. (1989), os pacientes do grupo MID receberam apenas uma a duas injeções diárias e esse fato pode ter sido extremamente relevante para o resultado encontrado. Outro aspecto importante é que os pacientes alcançaram maior adesão ao tratamento com ISCI e que este fato pode ter corroborado para o sucesso dessa terapêutica. Porém, vale salientar que uma hipótese para essa boa aceitação pode ter sido a ausência de um passado diabético nos indivíduos selecionados em sua amostra. Outro fator que pode ter colaborado para este resultado foi a boa orientação quanto ao uso e possíveis intercorrências do tratamento (segundo o estudo, no grupo tratado com as bombas de insulina a compreensão quanto ao método foi facilitada pelas características próprias do método terapêutico). A orientação específica quanto a terapêutica com ISCI também ocorreu no estudo de Doyle et al. (2004). Porém, apesar do tempo de explicação deste método ter sido maior que o tempo de explicação do método MID, o autor relata que a orientação não teve impacto nos resultados encontrados.

Beaufort et al. (1989) afirmam que houve vigilância constante dos pais à possíveis desregulações metabólicas nos pacientes avaliados, fato que também é relatado de forma semelhante no estudo de Doyle et al. (2004), que ainda reconhecem que os pacientes do grupo ISCI eram mais facilmente monitorados pelos médicos por conta do sistema de memória das bombas de insulina, que facilitava o acompanhamento clínico desses indivíduos. Apesar da diferença no controle metabólico entre os dois grupos de tratamento demonstrado por Beaufort et al. (1989), os níveis de peptídeo C foram semelhantes entre eles, ou seja, a reserva insulínica de produção endógena demonstrada indiretamente pelo peptídeo C foi igual em ambos os grupos.

Doyle et al. (2004) é concordante com a conclusão de Beaufort et al. (1989) ao demonstrarem que os pacientes tratados com ISCI obtiveram uma redução nos níveis de HbA1C para níveis inferiores a 7% em alguns casos, isto é, alcançando a meta glicêmica que segundo a Sociedade Brasileira do Diabetes (2017) é de 7,5%. Em detrimento desse resultado, o estudo também revelou que os pacientes tratados com terapia de MID com glargina mantiveram os mesmos níveis alcançados anteriormente com uso de insulina NPH, não demonstrando redução nos níveis de HbA1C. Os níveis de glicose no sangue pré-refeição e antes de dormir foram 25 a 55 mg / dl mais baixos no grupo ISCI do que no grupo glargina. Essas diferenças podem, em parte, explicar os níveis mais baixos de HbA1c com o ISCI. Níveis diurnos mais elevados de glicose no sangue foram observados no

grupo glargina, embora esses pacientes relatassem o uso de proporções um pouco maiores de insulina para carboidrato do que os indivíduos com ISCI. Esta discrepância pode ser explicada pela pior adesão do grupo glargina na administração de doses pré e pós refeição de insulina aspart. A título de exemplo, conjecturamos que a falha em cobrir grandes lanches da tarde com uma injeção extra de aspart pode ter colaborado para os níveis elevados de glicose no grupo glargina.

Mesmo que os dados mostrados por Doyle et al. (2004) sejam positivos em relação ao uso de ISCI, é importante salientar a limitação do estudo no que tange à segurança do método, isto porque o curto tempo de seguimento e a amostra relativamente pequena acabam por não ser suficientes para responder as questões concernentes à segurança dessa terapia.

Blair et al. (2019) demonstram um resultado discordante dos dois estudos discutidos acima. Segundo os autores, o uso de ISCI não foi clinicamente benéfico e nem rentável no primeiro ano de DM1, e os recursos poderiam ter sido investidos de forma mais eficaz em outras medidas para melhorar o controle glicêmico. Contudo, deve-se levar em consideração as limitações de seu estudo: (1) a taxa de recrutamento da amostra foi prejudicada pela preferência dos pacientes em relação ao tipo de tratamento; (2) os profissionais eram relativamente inexperientes no manejo da ISCI (entretanto, o estudo afirma que tais profissionais foram devidamente treinados para o estudo); (3) as ferramentas para registrar o uso de insulina foram menos robustas naqueles tratadas com MID do que com o ISCI, e (4) as dificuldades com o download de dados armazenados dos glicosímetros e bombas, concomitante a falta de dados em registros portáteis resultaram em grande quantidade de dados perdidos.

Apesar do resultado contrário ao uso de ISCI logo no primeiro ano de diagnóstico de DM1, Blair et al. (2019) afirmam que os pacientes podem experimentar benefícios individuais nessa modalidade de tratamento que não estão diretamente associados aos desfechos avaliados em seu estudo. Por exemplo, pré-escolares que consomem carboidratos e se exercitam de forma irregular poderiam se beneficiar de um tratamento com menos injeções e um perfil basal de insulina que pode ser modificado rapidamente. Além disso, o estudo também faz uma ressalva em relação aos seus resultados: em primeiro lugar, o controle glicêmico foi sub-ótimo em ambos os grupos de tratamento; em segundo lugar, os pacientes recrutados para o estudo foram recém diagnosticados, e resultados mais favoráveis poderiam ser obtidos com o ISCI em pacientes mais experientes no tratamento do DM1. Por fim, os avanços na tecnologia podem reduzir a carga do tratamento ISCI e facilitar o controle metabólico.

De forma análoga ao estudo de Blair et al. (2019), o estudo de Skogsberg et al. (2008) não evidenciaram diferença referente ao controle metabólico entre os métodos terapêuticos avaliados. Tal achado está em discordância, por exemplo, ao estudo de Beaufort et al. (1989), o que presumivelmente poderia ser explicado pelo fato de o grupo MID ter recebido apenas uma a duas injeções por dia, o que está em nítido contraste com este último estudo, onde o tratamento MID teve cinco a seis injeções diárias aplicadas. A explicação mais razoável para a falta de diferença no controle metabólico entre os grupos analisados pode ter sido uma eficácia semelhante no controle glicêmico entre os dois regimes de tratamento. No entanto, a falta de uma diferença significativa no melhor controle metabólico também pode ser oriunda do período curto de seguimento do estudo, insuficiente para detectar uma diferença significativa no resultado final, já que muitos pacientes podem ter apresentado uma fase de remissão que durou tempo relevante durante o acompanhamento.

Outra explicação para o resultado encontrado por Skogsberg et al. (2008) pode ser o fato de não ter sido definido nenhum alvo específico para os níveis de glicose no sangue e de HbA1c. Um alvo mais restrito para os níveis de HbA1c poderia ter sido mais fácil de ser estabelecido com o ISCI, possivelmente auxiliando na diferenciação da eficácia entre os dois métodos de tratamento.

No tocante às doses de insulina utilizadas, os estudos de Beaufort et al. (1989) e Doyle et al. (2004) relataram utilizar doses de insulina semelhantes em ambos os grupos do estudo. No estudo de Skogsberg et al. (2008), o grupo tratado com ISCI necessitou de doses menores de insulina aos 12 e 24 meses de seguimento quando comparado ao grupo MID, fato que também é visto em outros estudos da literatura (BOLAND et al., 1999; AHERN et al., 2002). Em contraste com os achados dos estudos anteriores, Blair et al. (2019) referem que as necessidades de insulina no grupo ISCI foram maiores do que no grupo MID, fato que poderia refletir uma redução na intensidade do tratamento MID ou sub-relato. Por conta disso, os dados relativos à remissão parcial devem ser interpretados com prudência nesse estudo.

No estudo de Beaufort et al. (1989), houve baixa incidência de complicações agudas em ambos os grupos, o que pode ser parcialmente explicado pela educação intensiva dada a todos os pacientes quanto ao método farmacológico utilizado, somado a curta duração da doença e mais ainda ao fato de que as crianças foram, em geral, observadas intensamente por seus pais, resultando em chance maior de detecção precoce da desregulação metabólica, como já comentado anteriormente.

Já no estudo de Skogsberg et al. (2008) não houve diferença na quantidade de episódios graves de hipoglicemia entre os grupos de tratamento. Tal fato pode ser parcialmente explicado porque o registro de episódios de hipoglicemia foi registrado apenas no diário de cada paciente, e embora os critérios de hipoglicemia estivessem claramente descritos no protocolo do estudo, os parâmetros estavam sujeitos a terem sido interpretados de formas diferentes entre os pacientes. Nenhum episódio de cetoacidose que exigiu internação hospitalar foi encontrado nesse estudo. Isso pode ser resultado de um programa completo de educação para os pacientes e famílias no início da doença e do fato de que muitos pacientes ainda apresentavam alguma função residual das células beta durante o estudo. Outro efeito adverso comumente relatado da terapia com a bomba de insulina foi o ganho de peso significativo, e nesse estudo, essa tendência também foi encontrada durante o primeiro ano de pesquisa, embora não seja significativamente diferente entre os grupos de tratamento.

Contrastando com os dados sobre efeitos adversos apresentados, Blair et al. (2019) relatam que o tratamento com ISCI aumentou o risco de admissão no hospital por cetoacidose diabética em 23% e de admissão no hospital por outros motivos além da cetoacidose diabética ou hipoglicemia em 27%. O tratamento com ISCI não conferiu benefício ou aumentou o risco de admissão por hipoglicemia.

Um desfecho importante analisado em três dos quatro estudos incluídos nessa revisão foi o fator qualidade de vida. O cuidado diário do DM1 apresenta inúmeros desafios para a obtenção do controle metabólico satisfatório, por envolver um tratamento complexo através de injeções diárias de insulina, monitoramento glicêmico frequente, adesão aos horários e planejamento das refeições, prática regular de exercícios físicos e contato frequente com os profissionais de saúde, afetando a qualidade de vida dos pacientes, especialmente crianças e adolescentes (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

No concernente às limitações desta revisão, têm-se alguns pontos de heterogeneidade apresentados pelos estudos selecionados, englobando aspectos como diferentes tempos de seguimento e análise dos desfechos, além de diferentes tipos de insulina utilizadas nos grupos de comparação, com Blair et al. (2019) relatando uso de Aspart, Glargina e Detemir, Doyle et al. (2004) relatando uso de Aspart e Glargina, Skogsberg et al. (2008) relatando uso de Aspart e NPH e Beaufort et al. (1989) não relatando os tipos utilizados.

No pertinente ao tempo de análise dos efeitos do tratamento e do tipo de insulina utilizada, essa heterogeneidade apresentada pelos estudos pode representar viés na interpretação dos resultados, uma vez que diferentes farmacocinéticas podem

influenciar de forma significativa nos resultados observados, sendo por isso mister estar vigilante para a presença dessas diferenças durante a análise dos dados obtidos nos estudos encontrados na literatura.

CONCLUSÃO

Torna-se inquestionável a necessidade de padronizar os métodos de avaliação dos diferentes tipos de tratamento do DM1, para que a síntese dos dados obtidos através dos diferentes estudos permita a compreensão dos resultados de forma mais próxima da realidade clínica.

REFERÊNCIAS

- AHERN, J. A. et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower hba1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes*, v. 3, n. 1, p. 10-15, 2002.
- BANGSTAD, H. J. et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*, v. 10, n. 12, p. 82-99, 2009.
- BLAIR, J. C. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*, v. 365, p. 1226, 2019
- BOLAND, E. A. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, v. 22, n. 11, p. 1779- 1784, 1999.
- CARVALHO, A. P. V.; SILVA, V.; GRANDE, A. J. Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. *Diagn Tratamento*, v.18, n.1, p. 38-44, 2013.
- CASTRO, L; MORCILLO, A. M.; GUERRA-JÚNIOR, G. Cetoacidose diabética: perfil de tratamento em Hospital Universitário. *Rev Assoc Med Brás*, v. 54, p. 548-53, 2008.
- De BEAUFORT, C. E. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med*, v. 6, n. 9, p. 766-71, 1989
- DOYLE, E. A. et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*, v. 27, n. 7, p. 1554-8, 2004
- GAMBLE, D. R.; TAYLOR, K. W. Seasonal incidence of diabetes mellitus. *Br. Med. J*, v.3, p. 631-633, 1969.
- INTERNATIONAL DIABETIS FEDERATION. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
- JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996
- LIBERATORE, J. R.; DAMIANI, D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)*, v. 82, n. 4, p. 249-54, 2006.
- MINICUCCI, W. J. Uso de Bomba de Infusão Subcutânea de Insulina e suas Indicações. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 52, n. 2, p. 340-348, 2008.

NOVATO, T. S.; GROSSI, S. A. A. Fatores associados à qualidade de vida de jovens com diabetes mellitus do tipo 1. Rev. Esc. Enferm. USP, v. 45, n. 3, São Paulo, 2011.

PIRES, A. C. et al. Crises Hiperglicêmicas Agudas: Diagnóstico e Tratamento. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Projeto Diretrizes, 12 de novembro de 2011.

REWERS, M. J. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes, v.15, n. 20, p.102-14, 2014.

SKOGSBERG, L. et al. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. Pediatr Diabetes, v. 9, n. 5, p. 472-9, 2008

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 / Organização José Egídio Paulo de Oliveira, Renan Magalhães Montenegro Junior, Sérgio Vencio. -- São Paulo : Editora Clannad, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Diabetes Mellitus Tipo 1 e qualidade de vida relacionada à saúde. Departamento Científico de Endocrinologia • Sociedade Brasileira de Pediatria, n. 4, Setembro de 2018.

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Global status report on noncommunicable diseases. 1.Chronic Disease - prevention and control. 2.Chronic Disease - epidemiology. 3.Chronic Disease - mortality. 4.Cost of Illness. 5.Delivery of Health Care. I.World Health Organization. 2014.